

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РЯЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Радченко Елена Николаевна

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
БОЛЬНЫХ Q-ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ
СЕЛЕНОВОГО СТАТУСА**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор

Низов Алексей Александрович

Рязань – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	19
1.1. Ишемическая болезнь сердца и Q-инфаркт миокарда: современное состояние проблемы.....	19
1.1.1. Медико-социальная значимость.....	19
1.1.2. Роль и степень изученности вторичных факторов риска	21
1.2. Неинвазивные методики оценки клинико-функционального состояния больных Q-инфарктом миокарда	28
1.2.1. Вариабельность ритма сердца больных Q-инфарктом миокарда....	29
1.2.2. Объемная компрессионная осциллометрия для оценки состояния сердечно-сосудистой системы больных Q-инфарктом миокарда ...	33
1.2.3. Тревожно-депрессивные расстройства и качество жизни больных Q-инфарктом миокарда	38
1.3. Селен и его роль в развитии заболеваний сердца	39
1.4. Предпосылки и возможности коррекции селенового статуса при Q-инфаркте миокарда	49
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	60
2.1. Общие сведения об исследовании	60
2.2. Дизайн исследования.....	61
2.3. Объект исследования.....	62
2.4. Характеристика исследуемого селенсодержащего пищевого продукта.....	67
2.5. Методики лечения и исследования больных	68
2.6. Статистическая обработка данных.....	75
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	78
3.1. Характеристика селенового статуса больных Q-инфарктом миокарда.....	78

3.2.	Сопоставление уровня селена сыворотки крови с клинико - функциональными сердечно-сосудистыми показателями больных Q-инфарктом миокарда	80
3.3.	Нутритивная коррекция уровня селена сыворотки крови больных Q-инфарктом миокарда хелатной формой микроэлемента	83
3.4.	Сравнение инструментально-биохимических показателей больных Q-инфарктом миокарда при стандартной терапии и дополнительно получавших селен.....	88
3.5.	Оценка объемной компрессионной осциллометрии больных Q-инфарктом миокарда при стандартной терапии и с включением селена.....	94
3.6.	Вариабельность сердечного ритма и качество жизни больных Q-инфарктом миокарда в сравниваемых группах	101
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....		113
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....		136
ВЫВОДЫ		141
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		143
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....		144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		147

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Глобальное бремя ишемической болезни сердца (ИБС) и наиболее опасной ее формы острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСпST) с исходом в инфаркт миокарда с зубцом Q (Q-ИМ) с точки зрения ресурсов и расходов на медицинские услуги признается серьезной проблемой, как в экономически развитых, так и в развивающихся странах. По предварительным подсчетам к концу 2030 года, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составит 23,6 млн. человек в год, что приведет к прямым экономическим потерям только в объеме около 860 млрд. долларов США [157]. В последние годы в нашей стране, как и во всем мире, предпринимаются серьезные усилия для снижения смертности от ССЗ и, прежде всего, от ОКСпST, путем оказания высокотехнологической помощи с включением малоизученных и недооцененных факторов. Важнейшей задачей для оптимизации лечения, снижения инвалидности и смертности от ИБС и Q-ИМ, рассматривается поиск новых путей первичной и вторичной профилактики и оценка риска осложнений [119, 141]. В то же время, в мониторинге больных Q -ИМ недостаточно внимания уделяется прогностической значимости применяющихся диагностических технологий, в частности, роли таких факторов риска, как артериальная жесткость, вариабельность сердечного ритма, содержание в крови некоторых микроэлементов.

Значение микроэлементов для здоровья и борьбы с заболеваниями стало предметом многих научных исследований, благодаря в основном, антиоксидантным свойствам, которые играют без сомнения важную роль в патофизиологических процессах сердечно-сосудистых заболеваниях ССЗ [137]. Среди микроэлементов одним из наиболее значимых является селен – мощный природный антиоксидант, обладающий отчетливым влиянием на сердечную функцию при кардиомиопатиях, сердечной недостаточности [46, 66, 221], однако,

его роль при Q-ИМ практически не изучена. В течение последних 10-15 лет получила значительную поддержку гипотеза, что активные формы кислорода (АФК), образующиеся при реперфузии ишемизированного миокарда, повреждают кардиомиоциты. При этом, селен в качестве компонента глутатионпероксидазы (ГПХ) способствует защите от ишемического повреждения, улучшению функционального восстановления и снижению морфологических изменений в кардиомиоцитах [192].

Проспективные исследования показали, что ССЗ связаны с системным уровнем селена ниже 55 мкг/л или выше 145 мкг/л в сыворотке крови [222].

Низкий уровень селена является ограничивающим фактором антиоксидантной защиты, поскольку потребление его является необходимым условием для полной экспрессии селенопротеинов. Селен относится к эссенциальным элементам, так как не синтезируется в организме, который получает его с пищей из злаковых (пшеница) и из трав (у животных). Важно, что селен находится в зерне в хелатной форме (т.е. в соединениях с органическими веществами), а не в виде селенитов и селенатов, которые при попадании в организм бесполезны и даже вредны, т.к. способны вызывать токсическое поражение организма [83, 223, 261].

Поскольку питание является основным источником поступления селена, содержание его в почве определяет количество в продуктах и поэтому обеспеченность организма селеном связана с регионом проживания. Недавнее исследование показало, что снижение уровня селенопротеина на 20% у населения Северной Европы без ССЗ в анамнезе отчетливо связано с заболеваемостью и смертностью от болезней сердца [232]. Недостаток и дефицит селена широко распространен по многим регионам России, а также в Рязанском области [46, 151].

Первые упоминания о роли селенодефицита более 80 лет назад в Китае связаны с болезнью Кешана. Структура рациона и факторы окружающей среды со временем меняются, что может привести к изменению обеспеченности организма селеном. Но актуальность проблемы селенодефицита при ССЗ сохраняется и в

наши дни [199]. Так последний мета-анализ Yang L. et al. (2022) продемонстрировал снижение концентрации селена у пациентов с сердечной недостаточностью, ИБС и ИМ. При этом значительно более низкие уровни селена, в сравнении с контролем, регистрируются у больных в проведенных исследованиях как до 1990 года, так и после 2000, где уровень селена показал себя хорошим диагностическим маркером ИМ. [221]. Чуть менее 20-и лет назад по результатам мета-анализа G. Flores-Mateo et al. (2006), оценивающего эффективность заместительной терапии селеном установлено, что в наблюдательных исследованиях повышение концентрации селена сыворотки крови на 50% уменьшает риск развития ИБС на 24% [219]. Последний мета-анализ Jenkins DJA (2020г) показал, что применение селена в комплексе с другими антиоксидантами снижает риск смерти от ССЗ и общую смертность, в отличие от антиоксидантных смесей, где отсутствовал селен.

Казалось бы, проблема животрепещуща, однако и в настоящее время ей в нашей стране уделяется явно недостаточно внимания. Необходимо обратить внимание, что многие микроэлементы (йод, калий, железо) и макроэлементы (хром, цинк, медь, магний) – часть лекарственных средств, которые мало исследованы в научной и практической медицине и потому для многих представляют загадку. На наш взгляд селен в существенной мере относится к таким загадкам, в решении которых скрываются огромные резервы управления болезненным процессом. В то же время, на практике, в терапии ИМ еще не нашли должного применения ни лечебное и профилактическое питание с включением селена, ни нутритивная поддержка другими микроэлементами.

В последние годы внимание многих исследователей привлекает такой фактор риска ИБС, как избыточная жесткость артерий – потенциально полезный параметр для стратификации риска осложнений и исходов у пациентов с ИМ. Между тем он представляет из себя один из самых ранних выявляемых индикаторов неблагоприятных структурных и функциональных параметров в стенке сосуда [81]. Следует отметить, что для определения артериальной жесткости требуется специальное оборудование и обученный персонала, из-за

чего эти методики не нашли широкого применения в клинической практике [42]. Жесткость артерий модулируется сосудистым тонусом, зависящим как от функции эндотелия, так и от состояния симпатической нервной системы [91, 246]. Растет интерес к влиянию селена в защите эндотелия сосудов. В условиях оксидативного стресса происходит напряжение регуляторных систем антиоксидантной защиты, одним из компонентов которой является селен, предупреждающей развитие эндотелиальной дисфункции [133].

Не вызывает сомнения тот факт, что качество жизни человека и его активность во многом зависят от адаптационных резервов организма [4]. В качестве информативного метода оценки неспецифических адаптационных механизмов регуляторных систем организма при разнообразных патологических состояниях широкое применение нашли показатели математического анализа variability сердечного ритма. В последнее время в целях повышения адаптационных резервов организма человека, получило распространение использование нутриентов общеукрепляющего и антиоксидантного действия [18, 74].

В настоящее время в условиях повсеместного финансового дефицита привлекают внимание простые неинвазивные методы, позволяющие охарактеризовать дополнительные факторы риска неблагоприятных исходов пациентов Q-ИМ. Наряду с традиционными методиками обследования используются кардиоинтервалометрия (КИМ) и объемная компрессионная осциллометрия (ОКО), которые могут быть использованы для оценки клинической картины, тяжести течения ИМ и исходов заболевания. Однако, при большом научном интересе данные методики еще не нашли должного применения в реальной клинической практике лечения Q-ИМ.

Степень разработанности темы исследования

Исследования по влиянию селена на механизмы повреждения миокарда преимущественно носят экспериментальный характер [32, 118, 227, 181].

Большинство выполненных работ по изучению селенового статуса у больных ИМ проведено в острый период заболевания [68, 84, 177] или у больных с ИБС, но без разделения на клинические группы [36]. В России в эксперименте Кудрина, 1985 г. при моделировании ИМ на крысах введение селенита натрия способствовало уменьшению площади повреждения миокарда, постинфарктного рубца. Исследование AtheroGene [237] не выявило влияния низкого уровня селена на течение и исход больных со стабильной стенокардией, однако, обнаружило увеличение сердечно-сосудистой смертности при ОКС. Селенопротеин Р по результатам мета-анализа E.C. Kuhn et al. (2019), представляет собой циркулирующий биомаркер повреждения миокарда у пациентов с ОКС. В России клинических исследований по изучению уровня селена и его влияния на течение Q-ИМ не проводилось.

Опубликованные работы по нутритивной коррекции селеновой недостаточности проводились у больных с ССЗ. Мета-анализ Ju W et al. (2017) продемонстрировал, что добавки селена в условиях опыта снижали С-реактивный белок (СРБ) в сыворотке крови и повышали уровень глутатионпероксидазы (ГПХ), что свидетельствует о положительном влиянии на регуляцию окислительного стресса и воспаления при ИБС. Имеются литературные данные о возможной коррекции селеновой недостаточности у больных с критическими состояниями и в сердечной хирургии, что способствовало уменьшению развития осложнений [202, 250].

В 2022 г. были выпущены рекомендации европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (ESPEN) по микроэлементам [137]. Однако, работ, посвященных изучению нутритивного статуса, в частности, селеновой обеспеченности больных на разных этапах развития ИМ, суточной потребности и возможностей нутритивной коррекции, с оценкой течения и исходов заболевания, в литературе нет, как и общих рекомендаций для профилактических и лечебных целей ССЗ, в том числе ИМ.

Следует отметить, что опубликованные работы по оценке артериальной жесткости выявили зависимость неблагоприятных клинических исходов у

пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) среди лиц с повышенным центральным пульсовым артериальным давлением (ПАД) и каротидно-феморальной скоростью пульсовой волны (СПВ) [120, 200, 211, 203]. Методика ОКО для определения расчётной СПВ и ПАД в оценке сердечной деятельности показала хорошую схожесть с инвазивной термоделирующей, которая считается эталоном для кардиохирургических больных [39]. Рассчитанная СПВ по уравнениям на основе возраста и артериального давления (АД), была предложена в качестве нового маркера смертности от всех причин и ИМ у пациентов высокого риска, даже с поправкой на потенциально влияющие ФР, включая инвазивное измерение АД [169], а также использование ее в качестве независимого долгосрочного предиктора сердечно-сосудистой смертности при однофакторном и многофакторном анализе [258]. Осциллометрический анализ центральной СПВ после реперфузии у пациентов ИМпST, оцененный неинвазивно расчетным путем трансформации волн плечевого давления, показал приемлемое сопоставление с СПВ, полученной методом Магнитно-резонансной томографии (МРТ) [199]. Однако, исследований потенциального влияния СПВ, ПАД и оценки их влияния на заживление миокарда на разных этапах развития ОКСпST с исходом в Q-ИМ, в том числе с использованием метода ОКО в доступной нам литературе не встретилось.

За последние два десятилетия выявлены существенные взаимосвязи между состоянием вегетативной нервной системы (ВНС) и смертностью от ССЗ, включая внезапную смерть [5, 8, 9]. ВСР обладает фундаментальным потенциалом, определяющим роль колебаний ВНС у пациентов Q-ИМ [94]. Также следует отметить, что в современной литературе отсутствуют данные о возможном влиянии некоторых микроэлементов, в частности, такого важного компонента антиоксидантной системы, как селен, на состояние функций организма и их изменений у больных Q-ИМ путем оценки вегетативного баланса и нейрогуморальной регуляции.

Цель исследования

Изучить в динамике клинико-биохимические и функциональные показатели сердечно-сосудистой системы пациентов острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST с исходом в Q-инфаркт миокарда в зависимости от селенового статуса при стандартной терапии и в комплексе с нутритивной коррекцией органическим селеном.

Задачи исследования

1. Изучить обеспеченность селеном пациентов Q-ИМ на разных этапах заболевания на основании его концентрации в сыворотке крови и в разных клинических подгруппах пациентов.

2. Оценить возможности нутритивной коррекции селенового статуса в составе комплексной терапии пациентов Q-ИМ на разных стадиях заболевания лечебным продуктом, обогащенным органической формой селена и дать им клинико-биохимическую и функциональную характеристику.

3. Определить основные гемодинамические показатели у больных Q-ИМ от острой стадии до стадии рубцевания с использованием метода ОКО и оценить их динамику при стандартной медикаментозной терапии и нутритивной поддержке органическим селеном.

4. Охарактеризовать в динамике состояние автономной нервной системы, общие адаптационные резервы и качество жизни пациентов Q-ИМ в зависимости от восполнения дефицита уровня селена сыворотки крови.

Научная новизна исследования

Впервые изучено содержание селена в сыворотке крови у больных ОКСТ с исходом в Q-ИМ и установлено двухфазное закономерное изменение

содержание его в крови на разных стадиях заболевания, отражающих этапы заживления инфаркта миокарда.

Впервые изучена возможность безопасной коррекции недостатка селена сыворотки крови у больных Q-ИМ. Впервые апробирована польза перорального назначения нового лечебного продукта, содержащего органический селен-«джем» из морской капусты, позволяющего успешно устранить селенодефицит, а также оказать положительное влияние на гемодинамику, эндотелиальную дисфункцию и состояние автономной нервной системы в комплексной терапии Q-ИМ.

Впервые с помощью методики ОКО с использованием «ЭДТВ ГемоДин» (Россия) у пациентов Q-ИМ установлено увеличение показателей артериальной жесткости СПВ и ПАД и рост их на протяжении 30 дней исследования, что позволяет использовать этот метод для оценки, как критерии данного фактора риска у этой категории больных.

Теоретическая значимость работы

Выполненная работа показывает значение селена в сыворотке крови пациентов ОКСПST с исходом в Q-ИМ в качестве одного из критериев снижения антиоксидантной способности организма этих больных при ишемии-реперфузии миокарда.

Полученные данные характеризуют особенности течения болезни от острой стадии до стадии рубцевания Q-ИМ с разным уровнем селеновой обеспеченности организма по данным клинико-биохимических и функциональных показателей сердечно-сосудистой деятельности в условиях реальной клинической практики.

Выполненная работа акцентирует внимание на возможности улучшения адаптационных резервов организма и состояния сердечно-сосудистой деятельности больных Q-ИМ под влиянием достаточного увеличения содержания селена сыворотки крови.

Практическая значимость работы

Оптимизация путей рациональной диагностики и лечения ОКСпСТ с исходом в Q-ИМ с учетом селенового статуса, адаптационных резервов и состояния сосудистого русла дает возможность глубже установить особенности патофизиологических механизмов течения Q-ИМ, что может быть использовано для ранней стратификации прогностических факторов риска (СПВ и ПАД) у каждого больного, а также в целях конкретизации потенциальной терапевтической мишени лечения Q-ИМ.

Нутритивная коррекция селенового статуса – многообещающая дополнительная терапия, новая возможность повысить значимость этого микроэлемента в обеспеченности и комплексном лечении больных Q-ИМ.

Использование отечественных аппаратов «ЭДТВ ГемоДин» и «Варикард 2,51» с регистрацией данных ОКО и ВСР можно рекомендовать в качестве составляющей к диагностическому стандарту на разных стадиях Q-ИМ, как на госпитальном, так и на амбулаторном этапе.

Работа имеет конкретное практическое значение для терапии, кардиологии, лечебного питания, гастроэнтерологии, реабилитации и других научных дисциплин, изучающих закономерности болезней обмена, ИМ, а также восстановительные процессы организма человека и способы повышения их эффективности.

Методология и методы исследования

В период с сентября 2011 г. по декабрь 2015 г. проведено проспективное открытое сравнительное исследование 90 больных с ОКСпСТ с исходом в Q-ИМ, находившихся на лечении в отделении неотложной кардиологии с блоком палат реанимации и интенсивной терапии (БРИТ) регионального сосудистого центра «Областной клинической больницы» ГБУ Рязанской области (ГБУ РО ОКБ). Работа проводилась при поддержке и участии ФГБУ ФИЦ питания и

биотехнологии, г. Москва, где определялся уровень селена сыворотки крови и ФГУП Всероссийского научно-исследовательского института рыбного хозяйства и океанографии («ВНИРО»), г. Москва, где был разработан и предоставлен лечебный пищевой продукт, обогащенный селеном.

Исследование выполнено согласно правилам GCP (Good Clinical Practice) и Хельсинской декларации о защите прав человека. У всех пациентов до проведения первых процедур было получено информированное согласие на проведение исследования. Пациентам была разъяснена возможность отказа от участия в клиническом исследовании на любом этапе работы. Проводимое исследование соответствовало требованиям локального этического комитета при государственном бюджетном учреждении Рязанской области «Областная клиническая больница» и было одобрено 11 марта 2011 г., протокол заседания №2.

Исследуемые пациенты во время госпитализации получали терапию согласно национальным рекомендациям ВНОК «Диагностика и лечение больных острым ИМпСТ ЭКГ» (2007 г.) [20] и Национальным рекомендациям МЗ РФ «Диагностика и лечение больных острым ИМпСТ ЭКГ» (2013 г.) [19], а также Территориальному стандарту «Протокол ведения больных с острым ИМ и ОКС на догоспитальном этапе (скорой помощи) и на госпитальном этапе – в региональном и первичных сосудистых центрах», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Рязанской области №17 от 15.01.2010 г.

«Методом конвертов» все пациенты разделены на 2 группы. В первую группу сравнения вошли пациенты (45 пациентов, из них 77,8% мужчин, средний возраст – $58,2 \pm 1,5$ года) лечение которых проводилось в соответствии с рекомендациями и стандартами, указанными выше, а вторая группа – опытная (основная) составили пациенты (45 пациентов, из них 80% мужчин, средний возраст – $58,3 \pm 1,3$), которым в дополнение к стандартной терапии ИМпСТ назначался лечебный пищевой продукт (20 г джема в сутки, содержащего 80 мкг селена). Запатентованный «Джем» (ТУ 9284-047-00472124-08) содержит: морскую капусту (ламинария), курагу, селеносодержащий ферментализат пищевых дрожжей. По показаниям безопасности исследованные образцы

продукции соответствуют «Гигиеническим требованиям безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов» СанПиН 2.3.2.1078-01.

Исследование проводилось от острой стадии до стадии рубцевания Q-ИМ, и было разделено на 2 этапа ведения пациентов: госпитальный и амбулаторный. Наблюдение за пациентами и их лечение проводилось в стационаре в течение двух недель острого и подострого периода ИМ – госпитальный этап исследования, а амбулаторный – после выписки из стационара, что соответствовало стадии рубцевания ИМ, с конечным визитом в центр спустя 28 ± 2 дней от начала заболевания. В соответствии стадиям заболевания всем пациентам основной группы и группы сравнения выполнялись клинические, инструментальные и лабораторно-биохимические исследования на 4-х визитах: визит 0 – в 1-е сутки ИМ (V0); визит 1 – на 2-3 сутки от начала ИМ (V1); визит 2 – через 2 недели от начала ИМ (V2), перед выпиской из стационара; визит 3 – через 28 ± 2 от начала ИМ (V3) на амбулаторном этапе исследования. На визитах 1, 2, 3 определяли уровень селена сыворотки крови (соответственно Se1, Se2 и Se3), а также проводились дополнительные исследования: ОКО с оценкой периферической и центральной гемодинамики и кардиоинтерваломерия с оценкой ВСР. Пациенты заполняли опросники на визитах 1 и 3: качества жизни SF-36 (англ.: Medical Outcomes Study 36-item short form health survey), Миннесотский опросник качества жизни при ХСН (англ.: Minnesota Living with Heart Failure questionnaire), госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (англ.: The hospital Anxiety and Depression Scale Zigmond A.S., Snaith R.P.) и «Сиэтлский опросник для стенокардии» (англ.: Seattle Angina Questionnaire) – SAQ). Ранее исследований по оценки сердечно-сосудистой деятельности методом ОКО на разных этапах заживления Q- ИМ не проводилось, в связи с чем была определена группа контроля для изучения результатов, полученных данной методикой. Так как все пациенты с Q-ИМ в анамнезе страдали артериальной гипертензией (АГ), то в группу контроля включены люди сопоставимые с исследуемой группой по возрасту и полу ($n = 44$, средний возраст $55,2 \pm 1,7$, из них мужчин 74%), не имеющие в анамнезе ИБС, но страдающие АГ и получающие сопоставимую

антигипертензивную терапию. Данной группе пациентов однократно измерялись методом ОКО показатели гемодинамики на амбулаторном этапе, на фоне приема антигипертензивной терапии.

Для обработки кардиоинтервалограмм и анализа ВСР использовался прибор «Варикард 2,51» (производитель, Россия), а для оценки состояния сердечно-сосудистой системы методом ОКО также прибор высокого разрешения с топической визуализацией «ЭДТВ ГемоДин» (производитель, Россия).

Обработка полученных результатов осуществлялась с помощью современных методов статистического анализа с использованием программы MS Word 2010 и MS Excel 2010.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов исследования основывалась на изучении и анализе достаточного фактического материала, подвергнутого статистической обработке результатов автором. Использовались методы вариационной статистики. Представленные выводы и практические рекомендации основывается на результатах, полученных в ходе открытого рандомизированного сравнительного клинического исследования. Автором подвергнуто анализу и изучению достаточного количества современных отечественных и зарубежных источников литературы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных Q-ИМ в острый период выявлено сниженное содержание селена в сыворотке крови в референсных значениях до критического уровня или дефицита. Переход заболевания в подострую стадию и стадию рубцевания характеризуется повышением селенового статуса, но не достигающим оптимальных значений в группе сравнения.

2. Использование нутритивной коррекции органическим селеном повышает обеспеченность этим микроэлементом пациентов Q-ИМ от острой стадии до стадии рубцевания. Установлена высокая биодоступность и безопасность селена в составе апробируемого лечебного продукта, позволяющая ликвидировать селенодефицит в кратчайшие сроки, что дает основание рекомендовать всем больным Q-ИМ, независимо от исходного содержания селена. Эпизодов непереносимости лечебного продукта и каких-либо неблагоприятных эффектов не отмечено.

3. У больных Q-ИМ установлена благоприятная связь уровня селена сыворотки крови с биохимическими показателями метаболизма, тромбогенеза и повреждения миокарда, а двухнедельный курс приема селена позволяет улучшить течение Q-ИМ по маркерам некроза миокарда и результатам ЭХО-КГ и ЭКГ.

4. Месячный курс нутритивной поддержки органическим селеном в комплексе со стандартной медикаментозной терапией у пациентов Q-ИМ позволяет улучшить гемодинамические показатели по результатам ОКО (снижение артериального давления, улучшение сосудистого тонуса).

5. Нутритивная коррекция органическим селеном в комплексе со стандартной терапией способствует снижению напряжения регуляторных систем и увеличению адаптационного потенциала организма по результатам кардиоинтервалометрии, что улучшает качество жизни больных Q-ИМ, заболевание легче воспринимается пациентом и находит подтверждение при анализе опросников (SF-36 и SAQ).

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в образовательный процесс кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, в практику работы отделения неотложной кардиологии ГБУ Рязанской области «Областная клиническая больница» и городской поликлиники ГБУ Рязанской области «Областная клиническая больница».

Апробация работы

Основные результаты диссертационной работы были доложены и обсуждены на ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, посвященной 170-летию со дня рождения И.П. Павлова (Рязань, 2019); Ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, посвящённой Году науки и технологий в Российской Федерации (Рязань, 2021); Международной научно-практической конференции: «Инновационные технологии в здравоохранении: новые возможности для внутренней медицины» (Самарканд, 2022); Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Клинические рекомендации, клиническое мышление и клинические примеры в современной терапевтической практике» в рамках Межрегиональной сессии Молодых ученых (Рязань, 2022), межкафедральном совещании кафедр: госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики, факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша, внутренних болезней, факультетской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии, сестринского дела ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (Рязань, «14» апреля 2023 г.).

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 180 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и их обсуждение, заключение и выводы. Работа иллюстрирована 10 рисунками и 17 таблицами. Список литературы содержит 265 источников, из них 80 – отечественных и 185 – иностранных.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ, полно отражающих основные положения диссертации, в том числе 6 статей в журналах перечня ВАК при Минобрнауки России, 5 из которых индексируются в международной цитатно-аналитической базе данных Scopus.

Личный вклад автора

Автор на протяжении всего исследования (2011-2015 гг.) работал штатным сотрудником отделения неотложной кардиологии ГБУ РО ОКБ (врач-кардиолог) и проводил все исследования и наблюдения за больными, кроме определения селена в сыворотке крови, а также наблюдала за тематическими больными в течение месяцев.

Автор диссертации – лечащий врач исследуемых пациентов, непосредственно осуществлял их лечебно-диагностический процесс в соответствии со стандартами лечения больных с ОКСпST.

Диссертант осуществлял контроль, выдачу и учет исследуемого лечебного продукта, обогащенного селеном; анкетирование больных; выполнял лично КИМ и ОКО; самостоятельно разрабатывал индивидуально-регистрационные карты больных, с последующим внесением в нее первичной информации по исследованию и переносом ее в электронную базу, разработанную диссертантом. Проводился анализ литературы по изучаемой проблеме, для организации исследования; сформулированы цель и задачи исследования; выбраны наиболее адекватные и информативные методы исследования, а также разработан его план. Самостоятельно осуществлена статистическая обработка и анализ полученных результатов, сформулированы научные положения и выводы, а также практические рекомендации.

Диссертант выступала с публичными сообщениями по теме диссертации, готовила к публикации печатные работы.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Ишемическая болезнь сердца и Q-инфаркт миокарда: современное состояние проблемы

1.1.1. Медико-социальная значимость

За последние десятилетия произошли кардинальные изменения в структуре заболеваемости взрослого населения. Мир охватила эпидемия хронических неинфекционных заболеваний и, в первую очередь ССЗ [139], что поставило их в ведущий ряд причин преждевременной смертности населения [149].

Согласно докладу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «Мировая статистика здравоохранения», ежегодная летальность от ССЗ среди населения Земли в целом составляет 17,7 млн., из них 7,4 млн. смертей приходится на долю (ИБС) [116]. В европейском регионе от ИБС умирает 1,8 млн. человек в год, что составляет 20% всей смертности в этом регионе мира [106]. По предварительным расчетам к концу 2030 года, смертность от ССЗ составит 23,6 млн. человек в год, что приведет к прямым экономическим потерям в размере около 860 млрд. долларов Соединенных Штатов Америки [157].

Однако, нельзя не отметить, что начало XXI века характеризуется положительной динамикой смертности, в том числе, и от ССЗ в большинстве развитых стран мира. Указанные тенденции наблюдаются в последние годы и в России, но ее показатели все еще превосходят аналогичные показатели для стран Евросоюза [55]. Так, по данным Росстата показатели смертности от ССЗ за 2016 г. по сравнению с 2015 г. снизились на 6,5%. В общей структуре смертности населения России ССЗ составляют 56%, из них 85% связаны с ИБС [49]. К летальному исходу приводит, как правило обострение ИБС –ОКС и, прежде всего, наиболее опасный его вариант – ИМпST [13]. В Российской Федерации ежегодно регистрируется около 520 000 случаев ОКС, из них 36,4% приходится на долю ИМ, а смертность данной патологии колеблется с 10,1% до 11,6% [15].

Ежегодный экономический ущерб от ОКС в нашей стране составляет 74 млрд. рублей [29].

Учитывая высокую опасность для жизни ОКС, основные усилия здравоохранения в течение последних лет были направлены, в первую очередь, на его своевременную диагностику и лечение [13, 57]. Эволюция в лечении ИМ произошла в последние десятилетия [80]: ежегодно обновляются клинические рекомендации мировых кардиологических сообществ, регламентирующие ведение больных данного профиля, расширяются показания к использованию высокотехнологических методов лечения [51, 60]. Большое значение в результативности лечения играет приверженность пациентов к терапии в постинфарктном периоде [13, 53]. В настоящее время создаются различные регистры пациентов, проводятся наблюдательные исследования [43]. Одновременно на государственном уровне улучшается ежегодное медикаментозное обеспечение [58].

Высокая распространенность и смертность от ССЗ также требует от медицинского сообщества постоянного совершенствования методов превентивной диагностики и лечения ССЗ, что создало предпосылки для бурного развития интервенционной кардиологии и кардиоваскулярной хирургии [26], существенно повлиявшее на выживаемость больных с тяжелым коронарным атеросклерозом и ОКС [7]. По мере накопления клинического опыта в оперативном лечении ИБС обозначилась такая серьезная проблема, как снижение эффективности кардиохирургических вмешательств (КХВ) при лечении ССЗ [209]. К 10-12 годам наблюдений возникает тенденция к сближению показателей выживаемости в группах больных после КХВ в сравнении с медикаментозным лечением [198], что связано, прежде всего, с прогрессированием атеросклероза в нативных артериях, шунтах и атерогенный рестеноз после КХВ [214], а также с формированием хронической сердечной недостаточности (ХСН) [201].

Однако, необходимо отметить, что использование всех современных методов лечения ОКС, сохраняется высокая госпитальная смертность и риски повторных событий. Примерно один из пяти пациентов погибает в течение пяти

лет с момента развития ИМ. Максимальный риск сердечно-сосудистых осложнений приходится на первые 3-6 месяцев после ИМ, но сохраняется и продолжает непрерывно расти на протяжении последующих лет [50, 240].

Ранняя стратификация сердечно-сосудистых рисков имеет решающее значение для оценки прогноза и определения тяжести течения и исхода ИМ, адекватной вторичной профилактики для снижения смертности.

1.1.2. Роль и степень изученности вторичных факторов риска

Поиск новых путей первичной и вторичной профилактики с оценкой риска осложнений является важнейшей задачей для оптимизации лечения, снижения смертности и инвалидности пациентов с ИМ [119, 141]. Предполагаемый риск смерти основывается на клиническом статусе пациентов [73, 243]. Рост числа кардиоваскулярных событий зависит от огромного числа причин, которые не исчерпываются только хорошо известными первичными, вторичными и третичными факторами риска. Это прежде всего, социальные, пищевые, семейные, географические, использование гормональной коррекции как меры гендерной самоидентификации, политические и военные конфликты, метеорологические изменения и прочее. Однако, стратификация риска по современным шкалам недостаточны для прогнозирования сердечно-сосудистых событий (ССС) и заболеваемости, т.к. не у всех людей, имеющих ФР ССЗ, происходит их одинаковая реализация [87].

Наряду с традиционно известными и сравнительно изученными ФР ССЗ и смертности в последнее время заслуженное внимание привлекает [81] фактор артериальной жесткости, являющийся одним из самых ранних выявляемых индикаторов неблагоприятных структурных и функциональных изменений в стенке сосуда. Этот фактор имеет широкое распространение при различных клинических состояниях и наиболее значима у пациентов с высоким риском ССЗ [127]. В последние годы привлекла внимание жесткость аорты как потенциально полезный параметр для стратификации риска у пациентов с ИМ. Повышенная

жесткость аорты связана с неблагоприятным клиническим исходом у больных с ИМпСТ, что позволяет ее рассматривать, как важнейшую терапевтическую цель в этой популяции [200].

Жесткость артерий модулируется сосудистым тонусом, который зависит от симпатической нервной системы, функции эндотелия, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и определяется 2 патофизиологическими процессами: атеросклерозом и артериосклерозом.

Определяет артериальную жесткость СПВ и ПАД, имея значение сильных предикторов серьезных неблагоприятных сердечных событий (МАСЕ) и одной из причин смертности от всех причин, улучшая и реклассифицируя современные шкалы оценки сердечно-сосудистых рисков. По результатам Фремингемского исследования (срез 2019 года), среди населения наблюдается наибольший риск ССЗ у лиц с повышенным центральным ПАД и каротидно-фemorальной СПВ [211]. СПВ как самостоятельный показатель может быть независимым предиктором прогнозирования риска развития ССС и смертности от всех причин у пациентов, госпитализированных с ИМ и с перенесенным ИМ [211, 200]. Наряду с СПВ, по данным регистра KAMIR Korean NH, включающего 11944 больных, и исследования SAVE другим, сильным независимым прогностическим фактором ССС и сердечной смерти у выживших пациентов с ИМ считается ПАД [89]. Однако, механизмы, лежащие в основе связи между СПВ и ПАД и неблагоприятным исходами пациентов с ИМ, до настоящего времени полностью не ясны.

Таким образом, СПВ и ПАД могут рассматриваться стратегической терапевтической мишенью терапии у больных ИМ. Однако, исследований потенциального влияния СПВ, ПАД и выявление их значений на заживление миокарда в разных стадиях ИМпСТ еще не проводились.

Эндотелиальная дисфункция инициирующей начало атеросклероза и играет важную роль в развитие ОКС. Атеросклероз коронарных артерий лежит в основе морфологических изменений ИБС более чем в 95-97% случаев, что и определяет этиологию этого заболевания [133]. На все другие причины, которые приводят к

ишемическому поражению миокарда, приходится не более 2-3% [761]. Однако, о наличии связи между атеросклерозом и ригидностью артериальной стенки не существует единого мнения. В ряде работ не обнаружено корреляции между эластичностью сосудов и наличием в них атероматозных бляшек [108]. Проведенные ранее исследования показали, что снижение эластичности сосудов свидетельствует о прогрессировании атеросклероза и ассоциируется с общей распространенностью атеросклеротического процесса. Но даже исследователи, признающие, что такая связь существует, предлагают достаточно противоречивые теории для ее объяснения [116,180].

Совершенствование чрезкожно-коронарного вмешательства позволило изучить внутреннюю стенку коронарных артерий и подтвердить патогенез внутрикоронарного тромбоза ИМ [1]. В качестве основополагающей причины тромбоза артерий выделяется атеросклероз с наличием так называемых осложненных (нестабильных) атеробляшек. Повреждению легко подвергаются атеробляшки, сформированные благодаря процессам асептического воспаления [32]. Мощным стимулятором этих воспалительных изменений является окисление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [84]. Воздействие на известные патогенетические факторы, способствующие повышенному тромбообразованию атеросклеротически измененных коронарных артерий, не всегда успешны. Отсутствие прямой связи между степенью выраженности атеросклеротического процесса и тромбообразованием побуждает к поиску причин, способствующих развитию и неблагоприятному течению ИМ.

Раннюю и критическую роль в развитии осложнений играют расстройства во внутреннем слое кровеносных сосудов, эндотелия. К настоящему времени удалось доказать, что ослабление эндотелий зависимого расслабления и / или сокращения сосудов тесно связано с окислительным стрессом [265]. С высокой достоверностью установлено ключевое участие оксидативных процессов в развитии ОКС и формировании некроза в сердечной мышце, вызванного острой недостаточностью коронарного кровообращения [133].

Предыдущие исследования показали, что уровень антиоксидантов и противовоспалительных средств быстро снижается при критических состояниях, например, при травмах, операциях, сепсисе, а также ИМ, сохраняясь ниже нормального уровня на протяжении нескольких дней и даже недель. Причем, обнаружена связь – более тяжелое заболевание приводит к более выраженному истощению антиоксидантных систем [122]. Эти изменения связаны с образованием свободных радикалов, усилением системной воспалительной реакции, которые играют прямую роль в гибели клеток, повышении заболеваемости и даже более высокой смертности у пациентов с крайне-тяжелыми состояниями [250].

Хорошо известно, что нутритивный и микроэлементный статус оказывает существенное, а, в отдельных случаях, и определяющее влияние на развитие и течение заболеваний [137]. Однако, данной проблеме уделяется недостаточно внимания в современной медицине. Микроэлементы с антиоксидантной активностью и их роль, по сути, открыли новое научное направление по мере накопления фактов участия перекисного окисления липидов в процессе атерогенеза и формирования нестабильной бляшки в качестве триггера ОКС. В исследованиях доказано, что специальные ферменты, такие как супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза (включая их кофакторы, такие как медь, цинк, селен, железо и марганец), доноры сульфгидрильной группы (глутатион) и витамины (витамины С, Е В-каротин) могут образовывать функциональную сеть для защиты организма от вышеуказанных механизмов повреждения.

В настоящее время российскими учеными проблеме микроэлементозов уделяется явно недостаточно внимания. Среди различных причин этого положения представляется недостаточное понимание клиницистами важности адекватной обеспеченности организма эссенциальными микроэлементами, а также значительные трудности диагностики дефицитных состояний или недостаточной обеспеченности такими микроэлементами как цинк, селен, медь, хром. Также исследования последних десятилетий показали, что микроэлементы

воздействуют как на метаболические процессы, так и на пищевые продукты, что затрудняет оценку их роли в здоровье и заболеваниях. Как известно сердечно-сосудистые заболевания имеют сложную этиологию, которая включает, как генетические факторы, так и факторы окружающей среды.

Среди микроэлементов наиболее важен селен – мощный природный антиоксидант, выполняющий регуляторные, иммунологические и антиоксидантные функции [199, 123]. Несмотря на первое упоминание о биологической роли селена в 1842 году [17] в отечественной литературе отсутствуют глобальные исследования по данной проблеме, а большинство исследований проводилось *in vivo*. Однако, по данным зарубежной литературы в последние десятилетия эта проблема все больше привлекает внимание ученых и активно изучается, особенно при сердечно-сосудистой патологии. Так было установлено, что низкий уровень селена связан с увеличением на 20% риска сердечно-сосудистой смертности или смертности от всех причин в общей популяции (мета-анализ Xiang S, 2020) [115], а физиологически высокие уровни селена в организме связаны со снижением риска заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (мета-анализа Kuria A (2020) [223]. Последний мета-анализ Yang L. (2022), показал снижение концентрации селена у пациентов с СН, ИМ, ИБС [221].

Селен является микроэлементом, необходимым для защиты клеток от окислительных повреждений, вызванных АФК или воспалительными реакциями [155]. Низкий уровень селена является ограничивающим фактором для полной экспрессии GSH-PX, снижая способность организма устранять свободные радикалы и перекисное окисление липидов, восстанавливать кардиомиоциты после ишемии и реперфузии миокарда, усиливающиеся на фоне современного интервенционного и тромболитического подходов лечения ОКС [187]. У больных ИМ наблюдается накопление селена в зоне повреждения миокарда, что приводит к значительному снижению его содержания в крови и расценивается, как механизм самоограничения зоны инфаркта с одной стороны, а с другой стороны

позволяет расценивать его, как диагностический маркер при данной патологии [32].

Роль эндотелия сосудов в воспалении была продемонстрирована с помощью биомаркеров эндотелиальной дисфункции и цитопротекции [133]. Большинство исследований на людях указывают на связь между дефицитом селена и повышенным риском заболеваемости и смертности, однако, механизмы участия селена в защите эндотелия остаются до конца неизвестны [164]. Доклинические исследования продемонстрировали связь между молекулами адгезии, как биомаркерами эндотелиальной дисфункции и селенопротеинами, как индикаторами селенового статуса в условиях, которые имитируют различные заболевания [144].

Потребление селена для полной экспрессии селенопротеина – необходимое условие [185]. Между тем человеческий организм не может синтезировать селен. Следовательно, содержание селена в продуктах питания или плодородной почве оказывает большое влияние на обеспеченность человека селеном. Первый отчет, описывающий ситуацию с хроническим дефицитом селена, в северо-западной провинции Китая был опубликован более 80 лет назад [199]. Снижение уровня селенопротеина на 20% в плазме крови у населения Северной Европы без ССЗ в анамнезе в шведском наблюдательном исследовании на протяжении 9,3 (8,3–11) лет, было продемонстрировано Schomburg L. (2019) – значительное увеличение риска смертности от всех причин, смертности от ССЗ и первым случаем развитием ССЗ во время наблюдения риск заболеваемости и смертности от ССЗ [242]. Рязанская область также относится к эндемической зоне по уровню селена, что установлено по предыдущим исследованиям о снижении его уровня у здоровых людей- 80,5 мкг/л [66,71].

В связи с этим представляется актуальным нормализовать содержание этого микроэлемента с помощью диетических лечебных продуктов [72]. По данным некоторых исследований добавление селена в виде селенита натрия в лечение ИБС улучшает антиоксидантную способность *in vitro* и *in vivo*, путем повышения активности GPX-1 в эндотелиальных клетках, тем самым уменьшая перекисного

окисление липидов [265]. Мета-анализ Ju W, (2017) показал, добавки селена снижали уровень СРБ и GSH-PX, что свидетельствует о положительном влиянии на подавление окислительного стресса и воспаления при ИБС, однако этого недостаточно для снижения смертности [252]. Тем не менее, применение селена в комплексе с другими антиоксидантами по данным мета-анализа Jenkins DJA, (2020) снижает риск смерти от ССЗ и общую смертность [229].

В Российской Федерации принята концепция рационального питания больных, которая рекомендует активное использование современных методов диагностики пищевого статуса больных [71]. Поэтому наряду с высокотехнологическими методами лечения все больше внимания уделяется профилактике НИЗ, создаются целые многолетние программы с комплексным подходом, включающие в себя оптимизацию питания населения, нутритивную поддержку больных с изучением метаболического статуса при ИБС и разработка адекватных диетологических подходов для их лечения [194]. Однако, отсутствует целостное представление о характере обменных процессов, что затрудняет прогнозирование исхода заболевания и обоснование целесообразности применения той или иной диетотерапии [11]. Вместе с тем, оценка влияния лечебных продуктов практически не учитывает адаптационные резервы каждого конкретного человека, особенно при критических состояниях. Одним из подходов повышения адаптационных резервов организма человека, широко практикующихся в последнее время, стало также использование нутриентов общеукрепляющего и антиоксидантного действия, что может повысить значимость диеты у больных с ИМ [11, 84]. Это определяет необходимость поиска закономерности влияния тяжелого соматического статуса на течение метаболических процессов и соответствующие им микронутриентные потребности. В качестве информативного метода оценки неспецифических адаптационных механизмов регуляторных систем и адаптационного резерва организма в различных физиологических условиях и при самых разных патологических состояниях признаны показатели математического анализа вариабельности сердечного ритма [4, 5]. Указанные методы позволяют

объективно оценить состояние организма отдельно взятого человека, в т.ч. с привлечением методов многомерной статистики [3, 79].

Таким образом, в мониторинге и лечении больных ИМ недостаточно внимания уделяется прогностической значимости применяющихся диагностических технологий, в частности роли вторичных факторов риска (СПВ, ПАД, ВСР, содержание некоторых микроэлементов). Предоставляется необходимым комплексное обследование пациентов Q-ИМ для оптимизации путей рациональной диагностики и лечения Q-ИМ с учетом селенового статуса, адаптационных резервов и состояния сосудистого русла организма больного и его индивидуальных особенностей, а нутритивная коррекция даст возможность повысить значимость диеты в комплексной терапии. В терапевтическом подходе лечения ИМ еще не нашли должного применения лечебное и профилактическое питание или нутритивная поддержка. Бесспорно утверждение, что пациенты с критическими формами ИБС и, особенно при ОКС, нуждаются в иных диетологических подходах, отличных от общепринятых, разработанных для больных, находящихся на этапе начале развития ИБС. Использование селеносодержащих специализированных пищевых продуктов в лечебном питании, основано на предположении о том, что селен, как антиоксидант, потенциально может улучшить течение заболевания, связанного с окислительным стрессом, в том числе и у больных ИМ.

1.2. Неинвазивные методики оценки клинико-функционального состояния больных Q-инфарктом миокарда

Современная диагностика и лечение ОКС проводится в соответствии с существующими клиническими рекомендациями. Однако, следует признать, что нет ни одного клинического признака или их совокупности, которые по чувствительности и специфичности были бы сопоставимы с ангиографической картиной проходимости коронарных артерий. Этот метод позволяет визуализировать коронарный кровоток на момент исследования, оценить степень

реперфузии в инфаркт-зависимой артерии, состояние коронарного русла в целом, что, в свою очередь, исходя из клинического состояния больного, позволяет принимать решение о выборе методов дальнейшего оперативного или консервативного лечения [214]. Тем не менее, представление о состоянии коронарного кровотока не может быть основано исключительно на данных ангиографии. Результаты многоцентровых проектов COBALT, GUSTO-II и GUSTO-III показали необходимость продолжения поиска адекватных методов оценки эффективности реперфузионной терапии – "платинового стандарта" по профилактике и комплексному подходу лечения ОКС [153].

Глобальное бремя ССЗ с точки зрения ресурсов и расходов на медицинские услуги относительно велико, что создает серьезную проблему, как в экономически развитых, так и в развивающихся странах. Из-за огромных расходов на лечение и ведение пациентов с ОКС на сегодняшний день привлекают внимание простые неинвазивные методы, позволяющие определить дополнительные факторы риска неблагоприятных исходов. Комплексные исследования показали наряду с традиционными методами обследования, такими как эхокардиография, электрокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ), АД, использование КИМ и объемной компрессионной ОКО могут быть использованы для оценки клинической картины, тяжести течения ИМ и исходов заболевания. Данные методики привлекает все больший научный интерес в последние годы, при этом еще не нашли должного применения в реальной клинической практике лечения ОКС.

1.2.1. Вариабельность ритма сердца больных Q-инфарктом миокарда

Крупные проспективные исследования на больших контингентах больных призваны определить чувствительность, специфичность и прогностическую значимость ВСП для определения больному, имеющего повышенный риск смерти или иное патологическое состояние. Поиск предикторов фатальных событий у больных с ОКС является актуальной научной задачей. В последние годы активно

изучается значение показателей вегетативной (автономной) регуляции сердечной деятельности для прогнозирования ближайших и отдаленных исходов ИМ. За последние два десятилетия были выявлены существенные взаимосвязи между ВНС и смертностью от ССЗ, включая внезапную смерть [5, 8, 9].

ВСП обладает значительным потенциалом, определяющим роль колебаний ВНС у пациентов с Q-ИМ [95]. Исследования ВСП должны улучшить наше понимание физиологических феноменов, действий препаратов и механизмов развития болезней. Ритм сердца является не только показателем функции синусового узла, но и интегральным маркером состояния множества систем, обеспечивающих гомеостазис организма, с основным модулирующим влиянием ВНС [6]. Показатель математического ритма сердца отражает состояние регуляторных систем сердца и в конечном итоге характеризует адаптационный резерв организма, исходя из традиционного представления У. Кэннона, что симпатический отдел выполняет в основном эрготропные функции, т.е. связан с включением различных энергозатратных механизмов, отвечающих на запросы внешней среды, а парасимпатический отдел – трофотропные функции, т.е. восстановительные.

Рабочей группой по изучению ВСП Европейского общества кардиологов и Северо-Американского общества электрофизиологов сформулированы основные выводы о клиническом значении анализа ВСП у пациентов с ИБС:

- Сниженная ВСП является самостоятельным прогностическим фактором повышенного риска возникновения угрожающих жизни желудочковых аритмий и внезапной смерти у больных, перенесших ИМ;
- Для оценки прогноза ВСП целесообразно определять не ранее, чем через 1 неделю после ИМ или перед выпиской больного из стационара;
- Прогностическая значимость ВСП возрастает при увеличении продолжительности записи ЭКГ, поэтому с целью стратификации больных по группам риска рекомендуется 24-часовая регистрация ЭКГ; анализ 5- минутной записи ЭКГ может быть использован в качестве скрининг-метода для выявления пациентов, нуждающихся в более полном обследовании;

- Величина стандартного отклонения среднего значения всех синусовых интервалов RR за 24 ч менее 50 мс или «индекс variability» менее 15 свидетельствуют о высоком риске возникновения устойчивой желудочковой тахикардии и внезапной смерти;

- Прогностическая значимость ВСП возрастает в сочетании с показателями сократимости левого желудочка, данными мониторинга ЭКГ и сигнал-усредненной ЭКГ [1].

Острый ИМ как опаснейший для жизни клинический вариант ИБС среди общих патогенетических факторов содержит составляющие, без которых невозможно представить развитие болезни – компоненты вегетативной регуляции кардиоваскулярной системы. Увеличение напряжения стенки коронарной артерии по всей окружности или локально в месте расположения атеросклеротической бляшки служит предтечей для разрыва бляшки и последующего некроза миокарда. Внезапность возникновения ИМ при физической нагрузке или психоэмоциональном стрессе трудно объяснить не иначе, как возникающим напряжением сосудистой стенки в ответ на воздействие провоцирующих моментов [64].

В свою очередь, повышение тонуса артерий реализуется вкупе с обязательным участием всех уровней вегетативной регуляции, начиная с её коркового представительства в височной доле коры и лимбико-ретикулярном комплексе в срединных структурах мозга, заканчиваясь патологически изменённым синоптическим взаимодействием симпато-парасимпатических терминалей и гладкомышечных клеток сосудов. Легко представить, как состоявшаяся окклюзия коронарной артерии и разрыв бляшки приводят к некрозу миокарда. Компенсаторная дилатация резистивных сосудов, экспериментально обнаруженная дистальнее критического сужения и тромбоза артерии, происходит за счет синаптического взаимодействия вегетативных окончаний и гладкомышечных клеток сосудов. В этой реакции участвуют барорецепторы каротидного синуса и аортальной дуги с разнонаправленной реакцией, а также хеморецепторы, находящиеся в развилке огибающей коронарной артерии.

Вследствие реперкуссивных свойств ВНС все эти реакции отражаются в столь интегральной по отношению к сердцу структуре, как синусовый узел с его иерархической ролью пейсмейкера 1-го порядка [129, 130].

До сих пор отсутствует единое мнение по поводу характера изменений ВРС на фоне восстановления коронарного кровотока в ходе тромболизиса и ангиопластики, что может быть ассоциировано с реперфузионным синдромом и отсроченным восстановлением функции миокарда [93].

Органические изменения миокарда, в частности Q-ИМ, вносят значительные изменения в регуляторные процессы ВНС. Проведенные клинические исследования показали значительную депрессию парасимпатической активности в первые недели после перенесенного ИМ, что совпадает с периодом, когда риск возникновения злокачественных нарушений сердечного ритма наиболее высок. Снижение ВРС у больных с ИМ проявляется в ухудшении показателей спектрального анализа: происходят снижение общей спектральной мощности, подавление высокочастотной и увеличение низкочастотной составляющих спектра с соответствующим изменением их соотношения. Снижение ВРС является значимым предиктором смертности и аритмических осложнений у пациентов, перенесших острый Q-ИМ [158].

Не вызывает сомнения тот факт, что качество жизни человека и его активность во многом зависят от адаптационных резервов [13]. Одним из подходов повышения адаптационных резервов организма человека, широко практикующихся в последнее время, является использование нутриентов общеукрепляющего и антиоксидантного действия (Мазо В.К. и др., 2013). Вместе с тем, оценка влияния лечебных продуктов практически не учитывает адаптационные резервы каждого конкретного человека [47].

Следует также отметить, что в современной литературе отсутствуют данные о возможном влиянии некоторых микроэлементов, в частности селена, как важного компонента антиоксидантной системы, на оценку функционального состояния организма и его изменений у больных Q-ИМ на основе определения параметров вегетативного баланса и нейрогуморальной регуляции. Однако,

имеются работы, подтверждающие улучшение функциональных возможностей организма людей с ССЗ, под влиянием диеты, обогащенной селеном. [18].

1.2.2. Объемная компрессионная осциллометрия для оценки состояния сердечно-сосудистой системы больных Q-инфарктом миокарда

Высокое диагностическое значение имеет оценка интегральных показателей, полученных при ОКО, которые могут быть представлены в количественном выражении. К ним относятся сосудистые маркеры ССЗ: утолщение комплекс-интима-медиа в сонных артериях; кальцификация коронарных артерий; увеличение жесткости артериальных сосудов; снижение лодыжечно-плечевого индекса; аугментация центрального аортального давления (ЦАД) [41]. В исследованиях с использованием ангиографии показано, что жесткость сосудистой стенки увеличивается пропорционально числу пораженных атеросклерозом коронарных артерий, а также протяженности и степени их стенозирования [189]. На жесткость аорты влияют несколько факторов или состояний: курение, ожирение, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, метаболический синдром, гипергомоцистеинемия, высокий уровень СРБ и др. Вместе с тем, результаты предыдущих исследований [120, 20, 55] показывают, что пожилой возраст и повышенное АД независимо связаны с артериальной жесткостью, определяемой по СПВ, в отличие от таких факторов риска, как пол, диабет, курение табака, дислипидемия и ожирение, которые не показали связи с жесткостью аорты. В них показано, что жесткость аорты является независимым предиктором при оценке исходов ССЗ и смертности наряду с традиционными факторами риска [69,70].

Параметры артериальной жесткости, включают среднее артериальное давление (СрАД), ПАД, СПВ, индекс аугментации. СПВ в последние годы стала эталонным стандартом оценки жесткости аорты и важным маркером сердечно-сосудистой смертности. По результатам Фремингемского исследования среди

населения наблюдается наибольший риск ССЗ у лиц с повышенным центральным ПАД и скоростью каротидно-фemorальной пульсовой волны [211].

По результатам исследований O. Akkus et al. (2013) СПВ, в качестве самостоятельного показателя может быть простым и надежным методом определения риска будущих исходов у пациентов, госпитализированных с ОИМ [143], а также независимым предиктором развития сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин с перенесенным ИМпСТ, что может быть очень значимо для оценки прогноза и выбора терапии при вторичной профилактики ИМпСТ [120, 200, 203].

Однако, нельзя не отметить механизмы, лежащие в основе связи между СПВ и неблагоприятным и исходами после перенесенного ИМпСТ, до сих пор полностью не выяснены. С патофизиологической точки зрения повышенная СПВ приводит к раннему отражению пульсовой волны в аорте, с последующим повышением систолического артериального давления (САД) и, как следствие, к увеличению постнагрузки на левый желудочек и развитие ХСН [82, 266]. Данную концепцию подтверждает связь между СПВ аорты и концентрацией натрийуретических пептидов в плазме, как в острую стадию ИМ, так и после перенесенного ИМпСТ [90]. С другой стороны, преждевременное отражение пульсовой волны связано со снижением диастолического давления (ДАД) в аорте, формированием диастолической дисфункции, что ухудшает коронарную перфузию. Кроме того, повышенная жесткость аорты может нарушить микроциркуляцию, вызывая повышенное сопротивление току крови [190]. Сочетание повышенного напряжения стенок, снижения коронарной перфузии и микрососудистой дисфункции вследствие увеличения СПВ вызывает дисбаланс в соотношении доставки и потребности кислорода, что может способствовать ишемии миокарда и субклиническому его повреждению. Данное предположение подтверждается корреляцией между СПВ с концентрацией высокочувствительного тропонина по результатам предыдущих исследований [90]. Такое патофизиологическое воздействие в восстановительном периоде ИМпСТ может существенно препятствовать процессам заживления ИМ, что

подтверждается связью между центральной СПВ и уменьшением размеров повреждения миокарда по данным МРТ [172].

Другим значимым независимым прогностическим фактором ССС и сердечной смерти у выживших пациентов с ИМ является ПАД [89]. Увеличение ПАД связано с повышенной нагрузкой на левый желудочек, приводящее к росту потребности миокарда в кислороде тем более, что более низкое ПАД также может повлиять на коронарную перфузию [242]. Увеличение ПАД связано с повышенной нагрузкой на левый желудочек, приводящее к росту потребности миокарда в кислороде и более низкое ДАД может повлиять на коронарную перфузию [190]. В исследовании Framingham Heart [170] каждое увеличение ПАД на 10 мм рт. ст. было связано с увеличением риска развития ИБС примерно на 23 %. Согласно Roman MJ et al. [163], ПАД предсказывает неблагоприятные ССС и может служить стратегической терапевтической мишенью в том числе и у больных ИМ, т.к. в исследованиях Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) показано, что ПАД является независимым предиктором смертности от всех причин и повторного ИМ [242].

На сегодняшний день для оценки клинического состояния больных привлекают внимание простые неинвазивные методы, помогающие определить артериальную жесткость. Среди них такие как: скорость каротидно-бедренной пульсовой волны с использованием тонометра; компьютерной томографии; МРТ сердца [42]. Однако, в рутинной практике все они не позволяют достоверно оценить степень жесткости сосудистой стенки, каждый имеет свои преимущества и недостатки. Жесткость артерий, оцениваемая по каротидно-фemorальной СПВ, является наиболее удобным маркером ССЗ и смертности помимо традиционных факторов риска и указана в современных рекомендациях по лечению артериальной гипертензии [135]. Однако, для измерения каротидно-фemorальной СПВ, требуется специальное оборудование и обученный персонал. Расчетная СПВ, вычисляемая по уравнениям с использованием возраста и АД, была предложена в качестве нового маркера смертности от всех причин и ИМ, у пациентов высокого риска, даже с поправкой на потенциально влияющие ФР,

включая инвазивное измерение АД [169], а также использовать в качестве независимого долгосрочного предиктора ССС при однофакторном и многофакторном анализе [258].

У здоровых людей расчетная СПВ имеет такое же прогностическое значение, как каротидно-фemorальной СПВ для оценки комбинированной сердечно-сосудистой точки сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, инсульта и госпитализации по поводу ишемической болезни [140]. В последнем из исследований расчетная СПВ была связана со смертностью и сердечно-сосудистыми заболеваниями независимо от результатов оценки по шкале оценки коронарного риска (SCORE) и шкалы риска Framingham в большой европейской когорте [127], а также в когортном исследовании NHANES взрослой популяции США, помимо традиционных факторов риска [159, 160]. Апостериорный анализ пациентов высокого риска в исследовании SPIRIT, показал, что не только расчетная смертностью от всех причин в течение 3,26 лет наблюдения, но и интенсивное антигипертензивное лечение превосходило стандартное лечение только у пациентов, отвечавших в течение 1 года на снижение СПВ на 0,15 м/сек, снижая риск смерти от всех причин на 42% [95].

Существует методика объемной компрессионной осциллометрии (ОКО), направленная на неинвазивное определение уровня АД путем регистрации объемных артериальных осциллограмм. Осциллометрический метод опубликованный более 30 лет назад данным [96], хорошо коррелирует с инвазивной оценкой по определению АД. В настоящее время широкое распространение получила методика ОКО, которая продемонстрировала хорошую корреляцию результатов с инвазивной термоделицией, считающейся эталоном для кардиохирургических больных, в оценки сердечной деятельности [39]. Осциллометрический анализ центральной СПВ после реперфузии у пациентов ИМпСТ, оцененный неинвазивно путем трансформации волн плечевого давления, показала приемлемое сопоставление со СПВ, полученной методом МРТ [199].

Более чем за столетний период клинического использования метода аускультативного измерения АД, предложенного Н.С. Коротковым и принятого

экспертами ВОЗ в качестве эталонного, накоплено достаточное количество наблюдений, подтверждающих значительную его погрешность по сравнению с показателями прямой манометрии [215]. Необходимо отметить, что до сих нет научно обоснованной концепции происхождения тонов Короткова, что вносит определенные трудности в их интерпретацию и, соответственно, их использование в качестве отправных точек для оценки уровней САД и ДАД [65]. На сегодняшний день закономерным является вопрос о выборе неинвазивного эталонного метода определения АД, который можно было бы смело рекомендовать в клиническую практику, поскольку аускультативный метод в достаточной степени субъективен. Все эти новые данные предполагают, что жесткость аорты с оценкой СПВ и ПАД как прогностических маркеров исходов ОКС являются ключевыми в понимании патофизиологического процесса заживления ИМ, что может стать терапевтической целью в лечении этих больных.

Сохранение эндотелиальной функции в условиях окислительного стресса представляется стратегией оптимизации в предотвращении сосудистых осложнений больных с ССЗ, в частности ИМ. Неинвазивная, хорошо воспроизводимая методика ОКО позволяет с высокой степенью достоверности регистрировать показатели АД, гемодинамики; проводить коррекцию антигипертензивной терапии с учетом ее патофизиологических особенностей, а также понимать механизмы развития ССЗ и его осложнений у конкретного больного [65]. Использование ОКО как метода оценки вязко-эластических свойств сосудистой стенки у больных Q-ИМ на разных переходных стадиях заболевания еще не проводилось, в том числе с оценкой селенового статуса с позиций антиоксидантного и противовоспалительного действия микроэлемента при эндотелиальной дисфункции.

1.2.3. Тревожно-депрессивные расстройства и качество жизни больных Q-инфарктом миокарда

Стандартные медико-биологические параметры часто являются основными критериями эффективности лечения в клинических исследованиях, однако они не в полной мере отражают общего самочувствия больного и его функционирования в повседневной жизни. При определенных заболеваниях оценка пациентом своего состояния является самым важным показателем здоровья [152].

Качество жизни – для медицины понятие, заимствованное из социологии [109], где под ним понимают способность индивидуума функционировать в обществе соответственно своему положению и получать удовлетворение от этого [173]. Несмотря на многочисленные попытки выделить какие-либо объективные методы оценки, понятие качества жизни до сих пор остается в большей степени субъективным [31].

В 40-х годах появилось понятие «качество жизни, связанное со здоровьем» – англ.: health related quality of life. Существуют различные определения качества жизни, связанного со здоровьем, однако следует учитывать, что качество жизни является многомерным понятием и отражает влияние заболевания и лечения на благополучие больного.

Качество жизни, связанное со здоровьем, характеризует, «каким образом физическое, эмоциональное и социальное благополучие больного изменяется под влиянием заболевания и / или его лечения» или «уровень благополучия и удовлетворенности теми сторонами жизни, на которые влияют болезни, несчастные случаи и их лечение» [196] или рассматривается, как «интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального, социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии» [44,105].

Исследование качества жизни, связанного со здоровьем, позволяет изучить влияние заболевания и лечения на показатели жизни больного человека по его

восприятию, оценивая все составляющие здоровья – физическое, психологическое и социальное функционирование [152].

Оценка качества жизни проводится двумя основными способами: другим человеком, а чаще всего лечащим врачом (объективный подход) или путем самооценки (субъективный подход). Среди шкал общего назначения наиболее часто используется SF-36 (англ.: Medical Outcomes Study 36-item short form health survey) – сокращенная 36-пунктная форма опросника для изучения исходов заболевания, которая, в частности, применяется для оценки качества жизни у больных с ИБС.

В качестве специальных опросников качества жизни больных с ИБС, в частности Q-ИМ, наиболее приемлемыми и распространенными являются Миннесотский и Казанский опросники [45, 259].

Среди специфичных для стенокардии напряжения опросников можно выделить «Сиэтлский опросник для стенокардии» (англ.: Seattle Angina Questionnaire – SAQ). Он состоит из 19 пунктов и охватывает следующие компоненты КЖ: ограничение физической активности, стабильность течения стенокардии, частота приступов болей, удовлетворенность лечением, реакция на болезнь [122]. Большое внимание уделяется оценке тревоги и депрессии у больных Q-ИМ [92].

В доступной нам литературе мы не нашли исследований, в которых качество жизни больных с Q-ИМ одновременно определялось с использованием нескольких опросников на разных стадиях заболевания.

1.3. Селен и его роль в развитии заболеваний сердца

Селен был открыт в 1817 г. шведским химиком М.Н. Кларпроth, а открытие селенсодержащего фермента GTX было только в 1973г [23]. Селен занимает 67-е место по количеству элементов в земной коре, но его содержание в ней незначительно и, поэтому, выделяют территории с четко выраженным дефицитом селена, территории с недостатком, с нормальным, с избыточным статусом селена

и участки селеновых аномалий [62]. Распространение селенодефицитных состояний у населения коррелирует с особенностями геохимического статуса селена [61]. В России можно выделить три группы регионов по обеспеченности селеном взрослого населения: с низким (концентрация селена в сыворотке взрослых 60-80 мкг/л), средним (81- 115 мкг/л) и высоким (более 120 мкг/л) уровнем [16]. Выраженный дефицит селена развивается при его концентрациях в сыворотке крови ниже 50 мкг/л [137]. Проспективное исследование показало, что ССЗ связаны с системным уровнем селена ниже 55 мкг/л или выше 145 мкг/л [222]. Крайней степенью дефицита селена является болезнь Кешана – эндемическая кардиомиопатия, зарегистрированная в некоторых районах Китая [222]. Селенодефицитные регионы встречаются на Северо-Западе России (Ярославская, Ленинградская, Новгородская, Псковская области), в Сибири (Читинская, Иркутская области, Бурятия) [151]. В Рязанском регионе у относительно здоровых людей среднее содержание селена в сыворотке крови, по данным С.В. Селезнева и др. (год), составляло 80,5 мкг/л [46].

По данным литературы, большинство исследований, демонстрирующих связь между низким уровнем селена в плазме крови и ССЗ, проведены в странах с низким потреблением селена с пищей. Глубокий алиментарный недостаток селена может ассоциироваться с нарушениями ритма сердца, ХСН, болезни Кашина-Бека (эндемическая остеопатия преимущественно детского возраста), микседематозного кретинизма [199].

К настоящему времени установлено, что селен выполняет много важных функций в организме человека, таких, как антиоксидантный, противовоспалительный, антимуtagenный, антиканцерогенный, противовирусный, антибактериальный и противогрибковый эффекты, влияя на развитие и предупреждение различных заболеваний [12, 99, 169, 183, 244, 354]. Хотя нет прямых данных о зависимости возникновения атеросклероза от минерального и микроэлементного статуса, одно на сегодняшний день известно, что селен, как и многие микроэлементы оказывает важнейшее влияние на отдельные факторы риска ССЗ [251, 262, 247, 188], в частности на нарушение

липидного и углеводного обменов [113, 204, 94, 197]. Несмотря на полезные эффекты селена как антиоксиданта в противодействии окислительному стрессу, воспалению и эндотелиальной дисфункции сосудов, существуют противоречивые результаты в отношении долгосрочных связей и механизмов взаимодействия между селеном и атеросклерозом [94]. Мета-анализа G. Flores-Mateo et al. (2006) [219] по результатам 31 исследование (14 когортных, 11 типа случай-контроль и 6 рандомизированных) за 1966-2005гг. с определением концентрации селена в крови или ногтях пальцев ног свидетельствует о том, что существует обратная связь между концентрациями селена и частотой ИБС: повышение концентрации селена сыворотки крови на 50% уменьшает риск развития ИБС на 24% (относительный риск 0,85; 95 % ДИ 0,74 4 0,99 в когортных исследованиях; относительный риск 0,43; 95 % ДИ 0,29 4 0,66 в исследованиях случай-контроль). Также анализ 6 рандомизированных исследований того же мета-анализа, оценивающих кардиоваскулярную эффективность заместительной терапии селеном, продемонстрировал относительный риск (ОР) при сравнении с плацебо 0,89 (0,68;1,17), что является неубедительным результатом и требует проведения более крупных и длительных исследований. Доказательная база недостаточная, чтобы рекомендовать селеновую поддержку для предотвращения ИБС.

Выявлению взаимосвязи селенового статуса и показателей, характеризующих сердечные функции больных, страдающих различными вариантами ХСН, посвящены единичные клинические исследования [111, 126, 251]. Согласно результатам работы С.В. Селезнева и др. (2011), у 93% больных Рязанского региона (116 чел.), страдающих ХСН различной этиологии (ИБС, хроническая ревматическая болезнь сердца, дилатационная кардиомиопатия) обнаружен дефицит селена, в том числе более, чем у половины (51%) – глубокий дефицит со средним значением 67,8 мкг/л. В частности, выявлена корреляция уровня селена в сыворотке крови с фракцией выброса ЛЖ, сократительной способностью миокарда, независимо от исходного заболевания ([46, 66].

Доказательства, указывающие на какую-либо связь между уровнем селена крови и АД, противоречивы. В работах I. Gouaref выявлено снижение уровня

селена у пациентов с метаболическим синдромом, с выраженным истощением активности глутатионпероксидазы-Х, что играет роль в патофизиологии и может рассматриваться как прогностический биомаркер сахарным диабетом 2 типа у пациентов с артериальной гипертензией [257]. В одном из проспективных исследований обнаружили долговременную, на протяжении 10 лет сосудистую защитную роль селена в артериальной жесткости и артериальным давлением у африканцев с нормальным уровнем селена, при обратной зависимости с толщиной стенки сонной артерии [245].

Общепризнано, что недостаточная обеспеченность организма пищевыми антиоксидантами – это фактор риска свободнорадикальной патологии, проявляющейся многочисленными болезнями и клиническими синдромами. За последние 15 лет было признано, что опосредованное окислительным стрессом повреждение клеток имеет основополагающее значение для патофизиологии различных критических заболеваний [86, 161, 224, 250]. При таких состояниях, как острый респираторный дистресс-синдром, ишемия-реперфузионное повреждение миокарда и полиорганная недостаточность при сепсисе сообщалось о низком уровне антиоксидантных ферментов, витаминов и микроэлементов в плазме, в частности, селена [187].

Однако низкие уровни антиоксиданта в плазме сами по себе могут не указывать на недостаток его в организме, поскольку критическое заболевание может вызывать перераспределение антиоксидантов [175,232]. Например, в ретроспективном когортном исследовании Aránzazu Anadón Ruiz плазменный селен (ведет себя как независимый биомаркер риска смертности у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности >118 мкг/л) [226]. Исследование Athero Gene (2010) с определением исходной концентрации селена у 852 человек со стабильной стенокардией и 879 человек с ОКС (медиана наблюдения 6,1 лет, где 190 человека умерли от сердечно-сосудистых причин) не выявило влияния низкого уровня селена на течение и исход больных со стабильной стенокардией (ОР 0,38 (доверительный интервал (ДИ): 0,16-0,91; $p=0,03$)), но обнаружило увеличение сердечно-сосудистых исходов у пациентов с

ОКС, где уровень селена был ниже по сравнению с выжившими (61,0 мкг/л против 71,5 мкг/л, $p < 0,0001$) [237].

Вместе с тем, свободно-радикальное окисление необходимо для правильного функционирования организма. Оно представляет собой мощный повреждающий фактор при избыточной продукции свободных радикалов или при нарушении антиоксидантной защиты [150]. Повышение образования свободных радикалов и снижение активности антиоксидантной защиты играют важнейшую роль в патогенезе ИБС и, в частности, в развитии Q-ИМ [134]. Однако в организме имеются регуляторные механизмы, подавляющие накопление высокоактивных продуктов.

Можно выделить три ведущие линии защиты. Первая линия представлена супероксиддисмутазой (СОД), вторая – природным антиоксидантом, витамином Е (α -токоферол), третьей линией защиты от вторичных радикалов представляют собой глутатионзависимые ферменты – глутатионпероксидаза (ГПХ). [35]. С учетом активации процессов свободнорадикального окисления в патогенезе атеросклероза, ГПХ рассматривают как важный антиатерогенный фермент [103].

Известно, что уровни селена в крови коррелируют с активностью ГПХ и селенопротеин Р, которые играют решающее значение для поддержания окислительно-восстановительного и оптимальной антиоксидантной защиты [156]. Последний мета-анализ E.C. Kuhn et al. (2019) посвящен белку селенопротеину Р у пациентов с ОКС. Этот белок является как внутриклеточный, участвующий в метаболизме селена. Кроме того, Результаты исследования показали, что селенопротеин Р представляет собой циркулирующий биомаркер, повышающийся в крови у пациентов с подозрением на ОКС в сравнении со здоровыми людьми. Повышение данного белка позволило выявить группу больных высокого или низкого риска прогноза серьезных неблагоприятных событий, независимо от существующих известных биомаркеров [114]. После этого P. Büttner et al. (2020) установил, что уровень селенопротеина Р значительно повышается на 1-3 сутки ИМ, осложненного кардиогенным шоком. Более высокие уровни селенопротеина Р коррелировали с повышенным уровнем СРБ, что имеет важное значение в

дальнейшем изучении селена в механизмах развития ИМ [231]. Эти данные показывают возможность использования селенопротеина Р в плазме в качестве раннего биомаркера риска ССЗ и, следовательно, обосновывают применения селена в профилактических целях. Однако, только дальнейшие исследования могут ответить на вопрос, имеется ли причинная связь между уровнями селенопротеина Р и сердечно-сосудистыми событиями.

Хотя связи между содержанием селена в организме, экспрессией селенопротеина Р и ССЗ или метаболизмом липидов хорошо установлены, механизмы этого остаются неясными. Липопротеиды плазмы крови человека содержат примерно 6% селена, а при дефиците микроэлемента нарушаются процессы ферментативной антиоксидантной защиты, в том числе в системе липопротеидов. Доказано, что селенопротеин Р плазмы крови принимает участие в регуляции уровня холестерина, защищая ЛПНП от окисления свободными радикалами, а также протектирует эндотелий от действия свободных радикалов, предотвращая образование пероксинитрита. Последний, в свою очередь, совместно с малоновым диальдегидом и прочими продуктами перекисного окисления липидов (ПОЛ) способствуют повреждению кардиомиоцитов и эндотелия сосудов, что приводит к развитию атеросклероза, ИБС и, в конечном счете, ИМ [216].

В исследованиях С.Л. Плавинского и др. (2002) показано, что повышение уровня продуктов ПОЛ является самостоятельным, независимым фактором риска смерти [54]. На фоне длительной активации свободнорадикальных процессов истощается пул антиоксидантов: увеличивается их потребление, а поступление уменьшается из-за ингибирования активности ферментов. В результате, теряется контроль над разрушающими эффектами свободных радикалов.

В 1975 г. в эксперименте А.К. Коган и соавт. [27] описали так называемый «свободнорадикальный перекисный парадокс» в зоне ишемии и формирующегося ИМ. Гипотеза, что активные формы кислорода (АФК), образующиеся при реперфузии ишемизированного миокарда, способны повреждать кардиомиоциты, получила значительную поддержку в течение последних 10-15 лет: тромболизис

при ИМ приводит к реперфузии ишемизированных клеток, что сопровождается «всплеском» свободнорадикальных процессов, усугубляющих развитие этих тяжелых состояний [110, 187, 128, 165].

В работах Н.Э. Закировой (2003), Т.В. Чурсиной и др. (2007) показано, что активность ПОЛ у больных с различными формами ИБС зависит от тяжести течения заболевания [23, 79]. У больных стабильной стенокардией увеличено содержание липопероксидов крови, а активность GTX достоверно понижена по сравнению со здоровыми людьми. При переходе стабильной стенокардии напряжения в нестабильную наблюдается усиление выраженности нарушений ПОЛ. У больных с ранней постинфарктной стенокардией наряду с увеличением частоты ангинозных приступов возрастает количество вторичных и конечных продуктов ПОЛ, что свидетельствует о сформировавшемся окислительном стрессе [22].

Другой путь воздействия на факторы риска ИБС представлен подавлением селена экспрессии матриксной металлопротеазы, что также улучшает метаболизм липидов [112, 165]. Есть исследования, например, С. Gamez et al. (1997), J. Vleys et al. (2008), где установлена положительная связь между уровнем селена сыворотки крови и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и отрицательная корреляционная зависимость между содержанием селена сыворотки крови, общего холестерина (ОХС) и ЛПНП [234, 236].

Низкое содержание селена повышает риск развития ИБС и иными путями. Риск развития ИБС при дефиците селена может быть связан с усилением агрегационных свойств тромбоцитов и вазоконстрикцией. Поскольку селен регулирует каскад арахидоновой кислоты путем контроля концентрации липидных пероксидов, он имеет отношение к синтезу тромбоксана А₂. GTX управляет скоростью синтеза тромбоксана А₂ в тромбоцитах – снижение ее активности в тромбоцитах в атерогенезе способствует повышению содержания тромбоксана А₂ в крови [146].

Понижение концентрации селена может существенно изменить соотношение тромбоксан/простациклин, усугубляя вазоконстрикцию с развитием

гиперкоагуляции, что увеличивает риски развития сердечно-сосудистых катастроф. Оптимальная концентрация селена сыворотки крови приводит к снижению уровня протромбина, посредством влияния на активность тромбопластического фактора, и общей коагуляционной способности крови вследствие не только уменьшения общего количества тромбоцитов, но и понижения их функциональной активности [146]. Так, В.З. Ланкиным (2000) было установлено ишемическое необратимое подавление активности антиоксидантных ферментов миокарда, ответственных за утилизацию супероксидных радикалов и липидных пероксидов, препятствующих своевременному обезвреживанию цитотоксичных продуктов. Увеличение содержания липопероксидов приводит к ингибированию синтеза простаглицина, в результате чего происходит индукция пролиферации гладкомышечных клеток, образование атеробляшек, увеличение соотношения тромбоксан/простоглицин в крови, повышающего риск развития тромбоза [35].

Известна роль эндотелиальной дисфункции в развитии ССЗ. Высокий уровень гомоцистеина в плазме крови коррелирует с ССЗ, в то время как селен противодействует их развитию, уменьшая апоптоз эндотелиальных клеток, механизм которого остается неясным. Этот факт пытались объяснить в своих работах Нуи Рен (2016) г., показав, как селен устранял вызванное гомоцистеином уменьшение выделения оксида азота и увеличивал экспрессию и фосфорилирование эндотелиальной синтетазы оксида азота с дозозависимым эффектом [164]. Совсем недавно было установлено влияние селена на экспрессию эйкозаноидов, управляющих процессом воспаления. Также селенопротеины способны изменять биосинтез эйкозаноидов путем снижения окислительного стресса и/или путем модификации редокс-регулируемых сигнальных путей [186].

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о снижении содержания селена и активации свободнорадикальных процессов в сыворотке крови на фоне снижения активности антиоксидантной защиты и развития оксидативного стресса у больных с ОКС, а также сопряженность процессов

формирования селенового и свободнорадикального статусов на системном уровне при этой патологии.

В литературе имеются немногочисленные сведения, подтверждающие перераспределение селена в миокарде с накоплением в зоне ишемии, коррелирующие с уровнем маркеров некроза миокарда, что оценивается, как естественный механизм самоограничения ИМ [244]. Так, в работе П.П. Чаяло (1992) отмечено значительное снижение уровня селена в плазме крови больных острым крупноочаговым ИМ, а также уменьшение активности GTX в эритроцитах и накопление в них малонового диальдегида, что свидетельствуют об активации процессов ПОЛ при ослаблении антиоксидантной защиты и прогрессированию повреждения миокарда [68]. По данным П.А. Лебедева (1996) повышение концентрации селена в сыворотке крови оказывает кардиопротективный эффект и достоверно снижает показатели смертности больных с ИБС, но без разделения на клинические группы [36].

В последние десятилетия появилось достаточное число экспериментальных исследований на животных по влиянию селена на механизмы повреждения миокарда. Например, в работе M. Dallak (2017) во время экспериментального ИМ у крыс, установлено значительное восстановление сократительной функции миокарда при синергетическом защитном эффекте селена и таурина [124]. A Steinbrenner H. (2016) проводил кардиохирургические операции на крысах, сопровождающиеся сердечно-легочной реанимацией (СЛР). При превентивном избыточном потреблении селена у животных перед операцией наблюдалось подавление вызванного СЛР острого повреждения тканей, снижался лейкоцитоз, уровни маркеров повреждения (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), тропонин) во время операции, но не предотвращалась индукция провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α) [227]. Также в кардиохирургии были продемонстрированы результаты низкого предоперационного уровня селена с послеоперационной фибрилляцией предсердий [181] и с более высоким операционным и постоперационным риском смертности [182].

В России исследования по определению уровня селена и его влиянию на защитные механизмы повреждения миокарда проводились в основном в экспериментах. Так А.И.Кудрин с соав. (1985) моделировали ИМ на белых крысах путем перевязки левой коронарной артерии и оценивали степень повреждения миокарда по динамике ЭКГ на разных стадиях. В эксперименте установлено резкое повышение активности свободнорадикального окисления липидов миокарда (усиление в 3-4 раза) с максимальными значениями на 3, 7 и 14-е сутки от развития ИМ; нормализация ПОЛ происходила к 30-м суткам эксперимента. Одновременно с активацией ПОЛ отмечалось резкое снижение устойчивости миокарда к повреждению. Этот показатель при ИМ почти в 2 раза превышал значения интактной сердечной мышцы. Введение селенита натрия и а-токоферола отдельно и в сочетании приводило к снижению хемилюминесценции липидов в ранние сроки после возникновения повреждения миокарда, т.е., с 2 часов до 14 суток [32]. Анализ ЭКГ в условиях эксперимента показал, что при развитии ИМ у животных, не получавших антиоксиданты, наблюдалось увеличение глубины зубца Q и одновременное уменьшение высоты зубца R. Введение селенита натрия препятствовало углублению зубца Q, задерживало снижение зубца R. Антиоксидантный эффект селена приводит к стабилизации мембран кардиомиоцитов, оказывая тем самым положительное влияние на глубину повреждения и сроки рубцевания миокарда, а одновременное применение витамина E потенцировало влияние селена.

В работах зарубежных авторов обнаружена сопряженность маркеров некроза миокарда с уровнем селена. Так Kutil et al. (2010) установил изменение уровня селена в первые сутки заболевания, а также корреляцию уровня селена с пиковым значением тропонина I, свидетельствующую о взаимосвязи уровня селена со степенью повреждения миокарда. Аналогичные результаты получены и Bayir et al. (2013), показавшие связь дефицита с развитием ОКС и влияние степени снижения селена в сыворотке крови с глубиной некроза миокарда [84,177].

Новые данные указывают, как микроэлементы, в частности селен, могут модулировать риск развития заболевания и его исходы посредством воздействия на эпигеном. Эпигенетические эффекты охватывают изменения экспрессии генов, тогда как первичная дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) остается неизменной. Следовательно, эти сложные взаимодействия и чувствительность эпигенетических маркеров к селену могут, открыть новые терапевтические подходы для модуляции развития и прогрессирования ССЗ [241].

Таким образом, роль селена в патогенезе ОКС очевидна. Дефицит селена приводит к активации процессов свободнорадикального окисления. Под воздействием активные формы кислорода (АФК) происходит окисление ЛПНП. Окислено модифицированные ЛПНП проникают в субэндотелиальное пространство, интенсифицируя процессы атерогенеза. Под воздействием АФК происходит также усиление выработки вазоконстрикторных веществ, активизируется агрегация тромбоцитов. В конечном итоге, вышперечисленные факторы создают условия нестабильности атеросклеротической бляшки и формирования клинической картины ОКС и Q-ИМ. Активация ПОЛ играет важную роль в патогенезе многих нозологий. Однако, требуются дополнительные исследований, оценивающие прогностическое значение динамики показателей функционального состояния организма на фоне подавления активности антиоксидантных ферментов, прежде всего ГПХ, ключевым компонентом которой является микроэлемент селен, как предиктора рецидивирующих ишемических расстройств и других осложнений ИМ, воздействуя на нутритивный статус у больных Q-ИМ.

1.4. Предпосылки и возможности коррекции селенового статуса при Q-инфаркте миокарда

Диета является неотъемлемой частью современного образа жизни, который может сильно влиять на частоту развития и прогрессирование разных заболеваний, в том числе ССЗ. В отечественной нутрициологии, начиная с

тридцатых годов прошлого века, можно выделить концепции рационального питания М.Н. Шатерникова, сбалансированного питания А.А. Покровского, адекватного питания А.М. Углева. Концепция оптимального питания-система современных представлений науки о питании, основанная на последних достижениях фундаментальных физико-биохимических и эпидемиологических исследований и развитии новых научных дисциплин: нутригеномики, протеомики и метаболомики, находятся в настоящее время в нашей стране в стадии становления, приобретая все большее распространение представления о том, что продукты питания не только обеспечивают ежедневный рацион человека, хорошее здоровье и долголетие, но и могут предотвращать развитие и прогрессирование заболеваний.

Согласно концепции рационального питания больных, принятой в Российской Федерации [56, 71], рекомендуется активное использование современных методов диагностики пищевого статуса больных. В основе оценки алиментарных факторов риска должно лежать определение приближенных потребностей больных в тех или иных микронутриентах, то есть нутриметаболические исследования. Смещение этого равновесия приводит к изменению характера воздействия питания от патогенного до лечебного [18, 85, 179, 262].

В настоящее время основные принципы диетотерапии ССЗ общеизвестны и бесспорны, однако нельзя не отметить вариабельность их результатов [262]. Достижения современной нутрициологии сыграли важную роль в изучении значения фактора питания в развитии атеросклеротических процессов у человека, его значения для прогрессирования ИБС [47, 254, 124]. Некоторые изменения в рационе питания и образе жизни, связанные с антиоксидантным питанием, становятся эффективным профилактическим средством борьбы с окислительным стрессом и эндотелиальной дисфункцией особенно при СД и ССЗ [164, 117]. Поэтому, в настоящее время возможности использования облигатных антиоксидантов в пище для первичной и вторичной профилактики ССЗ, а также

при неотложных состояниях, активно обсуждаются в научной литературе [219, 224].

В 2022 г. были выпущены рекомендации европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (ESPEN) по микроэлементам, которые предлагают практические советы по обеспечению и мониторингу микронутриентов во время нутритивной поддержки [137]. Однако, на наш взгляд, мало внимания в России уделяется таким незаменимым микроэлементам, как магний, калий, кальций, цинк, селен. Показано, что оптимальное потребление микроэлементов, в частности, селена (Se), обладающего мощными антиоксидантными свойствами [111, 166, 174, 225] может уменьшить действие неблагоприятных факторов риска [155, 178]. Так, три микроэлемента – селен, ванадий и хром могут играть важную роль в контроле концентрации глюкозы в крови, возможно, благодаря их эффектам, имитирующим инсулин [195]. Но, уровень доказательств воздействия этих микроэлементов на здоровье является слабым, кроме того, их потенциал не используется в полной мере в оценке метаболического синдрома, как фактора риска ССЗ и СД 2 типа [33, 117]. Учитывая, что распространенность метаболического синдрома увеличивается во всем мире, более простой вариант диетотерапии, дополненной хорошо изученными микроэлементами, мог бы послужить решением этой проблемы [5, 212]. Существует множество работ, свидетельствующих о важной роли оптимального потребления микроэлементов и для больных ИБС [10, 86, 124, 137].

В настоящее время во всем мире проблемы использования селена в питании здорового человека и лечебно-профилактическом питании приобретает большой интерес [17, 123, 137]. Установлена роль селена и терапевтические возможности нутритивной коррекции его дефицита при некоторых заболеваниях внутренних органов [72, 38, 207]. По результатам недавнего мета-анализа Zhang et al. (2016) продемонстрирована обратная связь между уровнем селена и риском развития ССЗ, но в узком диапазоне показателей, при этом использование селена не показало эффективности в плане профилактики ССЗ [228]. Мета-анализ более 24

РКИ (Jenkins DJA, 2020г) показал, что следует рассмотреть возможность добавления селена в смеси антиоксидантов, если они связаны с ССЗ, так как наблюдалось снижение риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, когда селен был частью антиоксидантной смеси (ОР: 0,77; 95% ДИ: 0,62, 0,97; P = 0,02), без связи при отсутствии его и точно так же, когда селен был частью смеси, (ОР: 0,90; 95% ДИ: 0,82, 0,98; P = 0,02) в отличие от повышенного риска смерти от всех причин, когда селен отсутствовал [229].

Были получены данные о снижении относительного риска развития ИБС при применении препаратов селена [219].

Потенциальная роль селена в развитии и прогрессировании ССЗ исследована, однако, вопросы применения и эффективности различных биологических добавок для профилактики ССЗ остаются спорными. Причины такого расхождения многофакторны и могут быть связаны с влиянием других антиоксидантов, а также различными химическими формами селена [171]. Только в середине прошлого века установлена эссенциальность селена для человека и совсем недавно большое количество публикаций было посвящено токсичности высоких доз селена в форме солей неорганических кислот [83, 261]. В отличие от дефицита селена, токсичность его наблюдается реже и возникает в результате хронического ежедневного приема пищи с высокими дозами микроэлемента. Диетические рекомендации могут различаться в зависимости от географического местоположения, уровня рН, влажности, климатических условий и почвы [254]. Важнейшим фактором, который необходимо подчеркнуть в отношении воздействия селена на здоровье, является неразрывная U-образная связь со статусом, в то время как дополнительное потребление селена может принести пользу людям с низким статусом, а люди с адекватным или высоким статусом могут пострадать от его применения [205]. Поэтому сбалансированный уровень селена имеет важное значение, в то время как нарушение его баланса может причинить вред организму. Типичные симптомы токсикоза являются поражение ногтей и волос, наблюдается желтушность и шелушение кожных покровов, повреждение эмали зубов, изменение суставов, анемия, нервные расстройства. В

биогеохимических селеновых провинциях у людей встречаются хронические дерматиты, постоянная усталость и потеря аппетита. [23]. Так по данным мета-анализа Kuria A (2021) было продемонстрировано, что физиологически высокие уровни селена в организме связаны со снижением риска заболеваемости и смертности от ССЗ в отличие от низкого селенового статуса, при этом наблюдалось снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний на 15% (OR = 0,85, ДИ 95%: 0,76-0,94) при увеличении концентрации селена в крови на 10 мкг. Кроме того, была обнаружена статистически значимая нелинейная зависимость доза-реакция между смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и повышением концентрации селена в крови с наименьшим риском при повышении уровня селена в крови на 30-35 мкг. Эти результаты указывают на важность учета селенового статуса, дозы и безопасности препаратов для здоровья при планировании последующих исследований, а людям следует с осторожностью относиться к потенциальным вредным последствиям чрезмерного потребления селена [69, 223].

Что же касается в необходимого применения селена, то некоторые считают его лекарством, которое следует назначать кратковременно только конкретной подгруппе пациентов, чтобы облегчить симптомы, улучшить течение болезни или как монотерапию в качестве адьюванта [218]. А можно использовать селен в медицине более целостным способом, в профилактических целях, оценив прежде обеспеченность им организма и потребности его в питании. Так, для решения проблемы селенодефицита в рационе питания в 25 европейских странах была разработана и успешно внедрена технология получения обогащенных селеном яиц, молока и мяса [145].

Селен содержится во всех органах и тканях человека, наибольшие его концентрации 28-46% обнаружены в скелетных мышцах [16]. Кроме того, кумуляция селена тканями человека и его биоусвояемость преимущественно зависит от его химической формы. Селен существует в двух разных формах, а именно: менее токсическая органическая, которая предпочтительнее в краткосрочной терапии и неорганическая, которая более эффективна для

парентерального введения [63]. Важность учета дозы и формы селена была продемонстрирована в мета-анализе W.Manzanares et al. (2016), который не показал преимущества использования высоких доз на 1000–4000 мкг в день внутривенного селена на улучшение клинических исходов у критических больных в условиях реанимаций [162].

Органические формы селена присутствуют в организме человека в виде селеноцистеина и селенометионина. Однако, селенометионин в организме человека не синтезируется. Поэтому потребность в селене удовлетворяется за счет злаковых, в основном пшеницы, где он присутствует в виде хелатной формы – селенометионина [38, 248]. Неорганические формы, такие, как селенит и селенат, накапливаются в растениях через почву [52]. Однако, к сожалению, в достаточно большом количестве биологически активные добавки (БАД) отечественного и зарубежного производства, в качестве пищевых источников эссенциальных микроэлементов используется их неорганические соединения. Перспективными объектами в качестве «биоматриц» для встраивания эссенциальных микроэлементов являются одноклеточные организмы: дрожжи, лактобактерии, цианобактерии, образуя хелатные комплексы содержащие аминокислоты в составе пептидов и белков. При этом недопустимо бесконтрольное обогащение продуктов массового потребления микронутриентами вследствие опасности их возможных передозировок и соответствующего потенциального неблагоприятного воздействия на организм человека. Вышеизложенное определяет актуальность использования биотехнологического подхода для получения новых пищевых источников органических соединений микроэлемента, т.к. усвояемость органических форм лучше, чем неорганических [62].

Продукты питания, которые являются основными источниками селена, включают в себя орехи, мясо, яйца, чеснок, лук, капуста, особенно, брокколи [49]. Но, наиболее богаты селеном морепродукты, зерновые, а именно пшеница, что является основными источниками Se для населения России [16, 85, 97, 220]. Однако, по данным мониторинга, за последние 10 лет содержание селена в пшеничном хлебе снизилось более, чем в 3 раза, в ржаном хлебе – более, чем в

два раза [67]. Это произошло потому, что мы применяем в пищу хлеб из местных сортов пшеницы и именно поэтому у населения дефицит селена и поэтому он так часто и повсеместно встречается. Кроме того, содержание селена в биосубстратах зависит еще от экономического развития региона и образа жизни человека [188]. Так, например, уровень селена в сыворотке крови у вегетарианцев ниже, чем у не вегетарианцев. Также содержание микроэлемента снижается после 40 лет [98].

Безопасный и оптимальный уровень потребления составляет 50-200 мкг, в среднем 55 мкг / день для мужчин в возрасте от 31 до 50 лет и 70 мкг/день для женщин в период лактации [142]. Однако, в большинстве развитых стран Европы (Греция, Польша, Великобритания, Испания) суточное потребление селена ниже 40 мкг/л, а в Аргентине составляет 32 и 24 мкг / день у мужчин и женщин соответственно [121].

Диетопрофилактика недостаточности селена имеет большое значение и остается актуальной в последние годы [66, 75, 137]. В 2015 г. были пересмотрены справочные значения нормы потребления селена Немецким, Австрийским и Швейцарским обществом по питанию, которые являются совместными редакторами работы «Эталонных значений для потребления питательных веществ» [213]. Это связано с тем, что за последние 10 лет привлекло внимание ученых открытие заболеваний, обусловленных полиморфизмов в генах селенопротеинов [241]. Селен, поступает в организм в виде селенита или селеносодержащих аминокислот и включается в большое количество белков – селенопротеинов. По крайней мере, около 30 селенопротеинов идентифицировано у всех млекопитающих, а у человека известно около 25 селенопротеинов, которые играют различные роли в регуляции клеточных окислительно-восстановительных процессов [210].

К селенозависимым белкам относятся также глутатионпероксидаза (ГПХ 16 типов), тиреодоксинредуктаза, тиреоиддейодиназа. Глутатионпероксидазы являются ведущими ферментами антиоксидантной защиты, оберегая клетки от воздействия свободных радикалов [216]. Цитозольная ГПХ, известная в

настоящее время, как GTX-I, является более зависимой от концентрации селена, по сравнению с другими типами данного фермента [103, 147].

Активность ГПХ в плазме крови человека наряду с концентрацией селена в цельной крови, плазме и эритроцитах является чувствительным параметром при низкой алиментарной обеспеченности этим микроэлементом. Однако, уровень селенопротеина Р в плазме является еще более точным показателем содержания по сравнению с ГПХ [206], поскольку затраты селена для селенопротеина Р больше, чем для полной экспрессии ГПХ [239]. Наиболее адекватным методом, характеризующим селеновый статус, служит определение селена в сыворотки крови. Согласно рекомендациям ВОЗ, безопасное потребление селена является таким, при котором активность ГПХ-I составляет 66% (2/3) от максимальной для взрослых мужчин, учитывая популяционную вариабельность, что соответствует 40 мкг/сут селена. Физиологическая потребность человека в селене определяется по максимальной активности GTX плазмы и безопасный уровень потребления селена установлен 400 мкг/л [33]. Используя эти сведения, по последним европейским данным установлено значение суточной нормы селена 70 мкг / день для мужчин и 60 мкг / день для женщин [213].

Верхние пределы содержания селена в плазме крови до появления симптомов токсичности неизвестны — они варьируются примерно от 6 мкмоль/л до 12 мкмоль/л. Вспышки токсичности селена произошли из-за неправильного состава пищевых добавок, что привело к клиническим признакам селеноза [231].

С учетом накопленных новых литературных данных, которые позволяют более адекватно оценивать роль селена в рисках заболеваний в целом, существует необходимость пересмотреть стандарты потребления селена с пищей, принимая во внимание недавно обнаруженные неблагоприятные последствия для здоровья при чрезмерном воздействии селена [261]. По данным рекомендаций ESPEN видно, что чрезмерное воздействие селена положительно связано с СД2 типа и раком простаты высокой степени злокачественности. Кроме того, естественный эксперимент предположил связь между чрезмерным воздействием

неорганического шестивалентного селена и двумя нейродегенеративными заболеваниями: боковым амиотрофическим склерозом и болезнью Паркинсона; селен в дозах 100–300 мкг/день, поставляемый в течение 5 лет в виде обогащенных дрожжей, снижает концентрацию ТТГ и FT4 у эутиреоидных субъектов с предельным дефицитом селена. Аналогичные результаты наблюдались в Венесуэле. Тем не менее, эти эффекты на функцию щитовидной железы контрастируют с таковыми у населения Великобритании, получавшего ту же дозу [137].

Новый взгляд о воздействии селена на заболевания предполагает наличие субстрата, необходимого для обеспечения адекватной эндогенной экспрессии тех селенопротеинов, которые требуются в определенных условиях и при конкретных заболеваниях. Поскольку уровень селена в организме зависит от ежедневного адекватного потребления его с пищей, то недостаточный уровень селена является одной из главных причин возникновения и прогрессирования ССЗ, при котором снижается активность ГПХ, селенопротеина S, селенопротеина P [248]. Так, впервые в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании M. Gharipour (2019) на 130 пациентах с ангиографически подтвержденным стенозом коронарных артерий более 75% в одном или нескольких сосудах коронарной артерии ежедневный прием 200 мг селена на протяжении 60 дней позволил выявить влияние селена на экспрессию генов селенопротеина P и S в уровнях белка и матричной рибонуклеиновой кислоты у пациентов с ИБС [202].

Таким образом, можно предположить положительный эффект регуляции воспаления при добавлении микроэлементов у пациентов с ССЗ. Так по результатам мета-анализа, включающего 16 РКИ, Ju W. (2017) было продемонстрировано, что добавки селена снижали СРБ в сыворотке и повышали уровень ГПХ, что свидетельствует о положительном влиянии на снижение окислительного стресса и воспаления при ИБС. Однако, добавок селена недостаточно для снижения смертности и улучшения липидного статуса [133]. Весьма обоснованно применение селена при критических состояниях, однако результаты исследований достаточно противоречивы [86, 161, 222]. Последние

результаты мета-анализа Y. Zhao (2019) свидетельствуют о том, что использование селена позволяет снизить общую смертность для пациентов в критическом состоянии; по уровню доказательности данный мета-анализ надежен и не требует дополнительных рандомизированных контролируемых исследований. Однако, использование селена не может повлиять на снижение смертности в течение 28 дней, на частоту новых инфекций или на продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и искусственной вентиляции легких [250].

Данные рандомизированного, двойного, слепого, плацебо-контролируемого двухцентрового исследования у пациентов, перенесших плановую операцию на сердце, демонстрируют, что периоперационное введение высоких доз селена (4000 мкг), в форме селенита натрия у пациентов, предотвратило послеоперационное снижение уровня селена в крови и уменьшило потребность в послеоперационной вазоактивной поддержке. Однако, механизм этого эффекта пока еще не ясен [132]. Сердечная хирургия связана с большим количеством серьезных осложнений за счет возникающей ишемии, реперфузионного повреждения и периоперационного воспаления. Во многих работах отмечается благоприятное действие селена на каждом этапе лечения за счет антиоксидантного действия [154, 187, 256]. В работе С. McDonald (2016) показано, что у лиц со средним или низким уровнем селена выше риск развития постоперационной фибрилляции предсердий после кардиохирургических вмешательств [181]. По данным небольшого ретроспективного исследования К. Fink (2019) демонстрируется возможность улучшения неврологического исхода и выживаемости пациентов после СЛР при раннем добавлении в лечение селена [144].

Бесспорно, утверждение, что пациенты с острыми формами ИБС, а именно с ОКС, нуждаются в иных диетологических подходах, отличных от общепринятых для профилактики ИБС. Так известно, что больные с ИБС относятся к группе наиболее чувствительных пациентов в отношении поступления почти всех микроэлементов [126, 129]. Это обусловлено, с одной

стороны, широким участием микроэлементов в метаболических процессах и влиянием на функциональное состояние клеточных и субклеточных мембран, а с другой стороны, с увеличением суточной потребности в них. Однако, работ, посвященные изучению нутритивного статуса больных на разных стадиях развития ИМ, суточной потребности и возможностей нутритивной коррекции, с оценкой течения и исходов заболевания, в литературе практически отсутствуют.

Таким образом, важным критерием коррекции всех этапов патогенеза ИБС, в частности ОКС, с помощью диетотерапии является максимальная адаптация химического состава рациона питания к особенностям метаболизма веществ при данной патологии [195].

Имеются работы по определению уровня селена у пациентов в острую стадию ОКС [84, 177]. Изучение же влияния нутритивной коррекции на динамику уровня селена в сыворотке крови на разных стадиях Q-ИМ, а также на клинико-биохимические и функциональные показатели данной категории больных остается крайне мало изученным [237]. До настоящего времени нет обогащенных селеном специализированных пищевых продуктов, что не позволяет рассматривать селен для заместительной монотерапии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общие сведения об исследовании

В период с сентября 2011 г. по март 2015 г. проведено открытое сравнительное исследование 90 больных с Q-ИМ, проходивших лечение в отделение неотложной кардиологии с БРИТ регионального сосудистого центра ГБУ Рязанской области «Областная клиническая больница». Работа проводилась при поддержке и участии ФГБУ ФИЦ питания и биотехнологии, г. Москва, где определялся уровень селена сыворотки крови и ФГУП Всероссийского научно-исследовательского института рыбного хозяйства и океанографии («ВНИРО»), г. Москва, где был разработан и предоставлен лечебный пищевой продукт, обогащенный селеном.

Работа выполнена согласно правилам GCP (Good Clinical Practice) и Хельсинской декларации о защите прав человека. Проводимое исследование соответствовало требованиям локального этического комитета при государственном бюджетном учреждении Рязанской области «Областная клиническая больница» и было одобрено 11 марта 2011г., протокол заседания №2.

У всех пациентов до проведения первых процедур было получено информированное согласие на проведение исследования. Пациентам была разъяснена возможность отказа от участия в клиническом исследовании на любом этапе работы.

Диагноз ОКС с подъемом сегмента ST с исходом в Q-ИМ основывался на общепринятых клинических, электрокардиографических и лабораторных показателях, в частности, маркерах некроза миокарда, с обязательным выполнением ЭХО-КГ с целью получения данных о нарушениях функций миокарда левого желудочка согласно «Национальным рекомендациям по диагностике и лечению больных острым ИМпST ЭКГ» ВНОК (2007 г.) [20] и Национальным рекомендациям МЗ РФ «Диагностика и лечение больных острым ИМпST ЭКГ» (2013 г.) [19].

2.2. Дизайн исследования

Исследование проводилось в течении 30 дней развития ИМ, и было разделено на 2 этапа ведения пациентов: госпитальный и амбулаторный. Наблюдение за пациентами и их лечение проводилось в стационаре в течение двух недель острого и подострого периода ИМ – госпитальный этап исследования и амбулаторный, также 2 недели, что соответствовало стадии рубцевания ИМ, с конечным визитом в центр спустя месяц от начала заболевания и приема диетического продукта на фоне стандартной медикаментозной терапии. График процедур исследования (см. таблицу 1).

Таблица 1 – Выполненные процедуры исследования в центре

Процедуры	Визиты			
	V0	V1	V2	V3
Оценка критериев включения и исключения	+	+	+	+
Подписание ИС		+		
Сбор жалоб	+	+	+	+
Изучение анамнеза заболевания/жизни	+			
Анализ получаемой терапии	+	+	+	+
Физикальное исследование	+	+	+	+
Рост	+			
Вес	+	+	+	+
Окружность талии и бедер		+	+	+
Лабораторное обследование	+	+	+	+
ЭКГ	+	+	+	+
ЭХО-КГ	+		+	
Холтер – ЭКГ			+	
Кардиоинтервалометрия		+	+	+
Осциллометрия высокого разрешения		+	+	+
Определение уровня селена крови		+	+	+
Заполнение опросников		+		+
Оценка переносимости диетического продукта			+	+

Как видно из таблицы 1, клинические, инструментальные и лабораторно-биохимические исследования выполнялись на 4-х визитах: визит 0 – в 1-е сутки ИМ (V0); визит 1 – на 2-3 сутки от начала ИМ (V1); визит 2 – через 2 недели от начала ИМ (V2), перед выпиской из стационара; визит 3 – через 28 ± 2 дня от начала ИМ (V3) на амбулаторном этапе исследования. Уровень селена в крови определяли на 1 (Se1), 2 (Se2) и 3 (Se3) визитах.

2.3. Объект исследования

Критерии включения:

- Подписанное информированное согласие (ИС);
- Возраст пациентов от 40 до 75 лет;
- Наличие ОКС с подъемом сегмента ST с исходом в Q-ИМ давностью не более 72 часов;
- Достаточная комплаентность и приверженность больных к лечению.

Критерии исключения:

- Наличие информации о обострение язвенной болезни желудка или 12 перстной кишки;
- Беременность и лактация;
- Наличие информации о Любые заболевания и состояния с неблагоприятным, по мнению врача, краткосрочным прогнозом;
- Декомпенсации заболеваний органов дыханий, почек;
- Наличие информации о Наличие злокачественных новообразований;
- Фибрилляция предсердий, наличие электрокардиостимулятора (ЭКС);
- Наличие информации о Необходимость проведения плановых хирургических вмешательств в течение 30 дней после включения в исследование;
- Наличие информации о Злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков или психические расстройства;

- Наличие информации о Непереносимость компонентов диетического продукта.

Отбор пациентов и включение их в исследование осуществлялись во время госпитализации в стационаре.

Все больные находились на стационарном лечении 14 ± 2 койко-дней, в соответствии со стандартами продолжительности госпитализации с Q-ИМ, из них в БРИТ – 2-3 дня.

Исследуемые пациенты во время госпитализации получали терапию ОКС согласно указанным выше рекомендациям [19,20], а также Территориальному стандарту «Протокол ведения больных ОКС с подъемом сегмента ST на догоспитальном этапе (скорой помощи) и на госпитальном этапе – в региональном и первичных сосудистых центрах», утвержденному приказом МЗ РО №17 от 15.01.2010 г. Данная терапия включала в себя двойную антиагрегантную терапию, прямые антикоагулянты, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), статины при отсутствии противопоказаний к ним. Тромболитическая терапия (ТЛТ) проводилась также в соответствии с указанными выше рекомендациями и стандартом лечения ОКС [255]. Выполнялась диагностическая КАГ, в показанных случаях у 58 человек – ТЛТ и у 21 пациента – ЧКВ. На протяжении всего исследования больные соблюдали разработанную для пациентов с ССЗ диету, проводилась лечебная физкультура [47].

В исследование, согласно критериям включения, вошли 90 пациентов в возрасте от 40 до 75 лет (средний возраст $58,3 \pm 1,4$). Больше число обследованных – лица мужского пола (71 человек, 79%); женщин было 19 (11%). Методом конвертов пациенты разделены на 2 группы: *основная группа* (45 пациентов, из них 80% мужчин, средний возраст – $58,3 \pm 1,3$) получала в дополнение к стандартной терапии ИМпСТ вместе с пищей 20 г джема из морской капусты, обогащенного селеном (80 мкг селена в сутки), и *группа сравнения* (45 пациентов, из них 77,8% мужчин, средний возраст – $58,2 \pm 1,5$ года) – получала только стандартную терапию ИМпСТ.

Обе группы исследования сопоставимы по клинико-демографическим параметрам (Таблица 2). Однако, стоит отметить большее число в группе сравнения высокотехнологических методов лечения, таких, как ТЛТ (68,9% против 60,0%, $p = 0,0001$) и ЧКВ (28,9% против 15,6%, $p = 0,028$). По локализации ИМ группы были сопоставимы: передняя локализация Q-ИМ имели 44,4% больных в основной группе и 55,6% в группе сравнения. В обеих группах практически все пациенты страдали артериальной гипертензией. В основной группе чаще выявлялся второй класс ХСН, чем первый (64,4% против 28,9% – в основной группе и 71,1% против 22,2% – в группе сравнения соответственно). Пациентов с 3 и 4 классом ХСН не было.

Треть всех больных имела в анамнезе уже перенесенный ИМ. Около половины пациентов курили табак. У большинства пациентов выявлена избыточная масса тела или ожирение, при этом в группе сравнения несколько чаще (средний ИМТ основной группы – $28,1 \pm 0,6$, а в контрольной группе – $29,9 \pm 0,6$, $p = 0,039$). Такие факторы риска как отягощенная наследственность по ИБС имели место у трети больных, а также употребление алкоголя более 1раза в неделю. СД2 типа и НТГ встречались нечасто – у 5 человек из каждой группы. Из сопутствующей патологии у 6 больных в анамнезе имело место острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), у 3 – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), патология ЖКТ (язвенная болезнь желудка, хронический холецистит и хронический гастрит вне обострения) – у 23 пациентов всей выборки.

Анализ частоты применения сопутствующей терапии, в том числе и рекомендованной для улучшения прогноза у больных ИБС (антиагреганты, статины, β -адреноблокаторы, ИАПФ), в исследуемых группах достоверных отличий не выявил.

Таблица 2 – Исходная клинико-демографическая характеристика исследуемых групп пациентов Q-ИМ

Параметры	Основная группа (n=45)	Группа сравнения (n=45)	p
Возраст, годы, M±m	58,3±1,3	58,2±1,5	0,90
Мужчины, абс. (%)	36 (80)	35 (77,8)	0,73
Постинфарктный кардиосклероз, абс. (%)	8 (17,8)	10 (22,2)	0,48
Табакокурение, абс. (%)	21 (46,7)	25 (55,6)	0,50
Употребление алкоголя более 1 раза в неделю, абс. (%)	10 (22,2)	17 (37,8)	0,15
Отягощенная наследственность по ИБС, абс. (%)	8 (17,8)	12 (26,7)	0,35
СД2 типа и НТГ, абс. (%)	5 (11,1)	5 (11,1)	0,10
ОНМК в анамнезе, абс. (%)	2 (4,44)	4 (8,88)	0,41
ХОБЛ, абс. (%)	1 (2,22)	2 (4,44)	0,56
Патология ЖКТ, абс. (%)	12 (26,7)	11 (24,4)	0,82
ХСН:			
I ФК, абс. (%)	13 (28,9)	0 (0)	0,51
II, абс. (%)	29 (64,4)	32 (71,1)	0,65
III, абс. (%)	0 (0)	0 (0)	0,10
IV, абс. (%)	0 (0)	0 (0)	0,10
АГ, абс. (%)	44 (97,8)	43 (95,6)	0,89
ИМТ, кг/м ² , M±m	28,1±0,6	29,9±0,6	0,39
Передняя локализация ИМ, абс. (%)	20 (44,4)	25 (55,6)	0,09
ТЛТ, абс. (%)	27 (60)	31 (68,9)	0,75
ЧКВ, абс. (%)	7 (15,6)	13 (28,9)	0,03
Время до госпитализации, часов, M±m	10,1±2,3	7,2±1,5	0,55
Средний койко-день, дней, M±m	15,0±0,2	15,6±0,4	0,35
АСК	45 (100)	44 (100)	1,00
Клопидогрель	45 (100)	45 (100)	1,00
Прямые антикоагулянты	44 (97,8)	43 (95,6)	0,89
Статины	43 (100)	44 (97,8)	0,89
β-адреноблокаторы	43 (95,6)	42 (93,3)	0,82
ИАПФ	42 (93,3)	41 (91,1)	0,79
Нитропрепараты	40 (88,9)	38 (84,4)	0,78

Все больные принимали нагрузочную дозу клопидогреля 300мг и ацетилсалициловой кислоты 250 мг однократно, далее поддерживающую соответственно 75 мг/сутки и 100 мг/сутки, а также антикоагулянты (гепарин, эноксапарин, фондапаринукс) в соответствие со стандартами лечения. Дозы ИАПФ (периндоприла, эналаприла, лизиноприла), β -адреноблокаторов (метопролола, бисопролола, карведилола), статинов (аторвастатина и розувостатина), мочегонных препаратов (спиронолактона, торасемида, индапамида) титровались индивидуально на всем протяжении лечения (стационарном и амбулаторном этапе) до достижения целевых клинико-лабораторных показателей.

Ранее исследований по оценки гемодинамики методом ОКО у больных Q-ИМ от острой стадии до стадии рубцевания ИМ не проводилось, с чем была определена *группа контроля* для изучения данной категории показателей. Результаты предыдущих исследований показывают, что именно возраст и повышенное АД независимо связаны с артериальной жесткостью, определяемой с помощью СПВ у пациентов с недавно перенесенным ИМпСТ, в отличие от таких факторов риска, как пол, диабет, статус курения, дислипидемия и ожирение, которые не показали связи с жесткостью аорты, а также сопутствующая антигипертензивная терапия [121]. Так как все пациенты с Q-ИМ в анамнезе страдали АГ, то в группу контроля включены люди сопоставимые с исследуемой группой по возрасту и полу ($n = 44, 55,2 \pm 1,7$, из них мужчин 74%) ($p > 0,05$), не имеющие в анамнезе ИБС, но страдающие АГ 1-2 стадии. Из них 10 человек страдали в анамнезе заболеваниями ЖКТ (хронический холецистит в стадии ремиссии, хронический гастрит в стадии ремиссии, аппендэктомия). Все пациенты на момент исследования получали антигипертензивную терапию в виде ИАПФ/БРА в 100% случаев (периндоприл 4-8мг/сутки (11%), эналаприл 10-20мг/сутки (44%), фозиноприл 10мг/сутки (9%), лазартан 25-100мг/сутки (26%), валсартан 80 мг/сутки (10%)), 10 человек (23%) антагонисты кальция (амлодипин 5-10мг/сутки) и 3 пациента (7%) тиазидоподные диуретики (индапамид

2,5мг/сутки). В группе сравнения измерялись однократно методом ОКО показатели сердечно-сосудистой системы на амбулаторном этапе.

2.4. Характеристика исследуемого селеносодержащего пищевого продукта

Нутритивная коррекция проводилась лечебным пищевым продуктом (джемом из морской капусты с курагой, обогащенный селеном) разработан и произведен в 2008 году ФГУП ВНИРО и содержит морскую капусту (ламинария), курагу, воду, селеносодержащий ферментоллизат пищевых дрожжей («Витасил SE (селен)-С»).

Пищевая ценность 100 г продукта: белок – 1 г, углеводы (легкоусвояемых) – 30 г, пищевые волокна – 10 г, йод – 1100 мкг, селен – 400 мкг. Энергетическая ценность продукта – 164 ккал.

Рекомендуется употреблять взрослым в количестве 20г в сутки при приеме пищи. Процент содержания от рекомендуемого уровня суточной потребности для взрослого человека в двадцати граммах продукта: селен 80 мкг – 100%РСП, йод 220 мкг (в т.ч. усвояемый 44мкг) – 30%РСП, пищевые волокна 2 г – 10%РСП. Хранить при температуре от 0 до 6 °С. Срок годности не более 6 месяцев. Масса нетто продукции в одной банке 60г. По показаниям безопасности исследованные образцы продукции соответствуют «Гигиеническим требованиям безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов» СанПиН 2.3.2.1078-0,1. Экспертное заключение ГУ НИИ питания РАМН №72/Э -2002/и-08 от 21.08.2008г



Рисунок 1 – Джем из морской капусты с курагой, обогащенный селеном

2.5. Методики лечения и исследования больных

Обследование пациентов проводилось по следующей методике.

При сборе жалоб на наличие ангинозных болей, их характера, длительности, рассчитывалось время от развития ИМ до момента госпитализации, этап купирования ангинозных болей – догоспитальный или госпитальный (полное или частичное), а также способы ее купирования (с использованием нитропрепаратов, наркотических или ненаркотических анальгетиков).

В анамнезе заболевания выяснялся подробно кардиологический анамнез: наличие ранее перенесенных ИМ, функциональный класс предшествующей стенокардии напряжения, ранее выполненные чрескожные коронарные вмешательства и аортокоронарное шунтирование.

Учитывались сопутствующая патология, а именно наличие СД 2 типа и НТГ, расстройства ритма и проводимости сердца, хроническим ЖКТ, дыхательной системы и другим хроническим заболеваниям.

С учетом анамнестических данных и обследований анализировались наличие факторов риска: атеросклероз, ИБС у ближайших родственников, курение, артериальная гипертензия, злоупотребление алкоголем.

Оценивались регулярность приема лекарственных средств, а также последующая лекарственная терапия на всех визитах.

Осмотр проводился по общепринятой методике, в т.ч. обязательно регистрировались показатели АД, частота сердечных сокращений (ЧСС), признаки ХСН. Определялись антропометрические показатели: рост, вес, индекс массы тела, окружность талии и бедер. Для оценки индекса массы тела использовалась методика Кетле II: отношение массы тела в кг к росту в м, возведенному в квадрат.

Функциональный класс ХСН определялся по Шкале оценки клинического состояния (ШОКС) по В.Ю. Марееву [150]. ШОКС состоит из 10 пунктов, которые могут быть оценены в зависимости от выраженности симптома от 0 до 3-х баллов. Во время осмотра врач задает вопросы соответственно пунктам, в карте

отмечается число баллов, соответствующее ответу, которое в итоге суммируются. Баллы по ШОКС соответствуют: *I ФК ХСН* – до 3,5 баллов; *II ФК* – 3,5-5,5 баллов; *III ФК* – 5,5-8,5 баллов; *IV ФК* – более 8,5 баллов. Максимально можно набрать 20 баллов (терминальная ХСН). 0 баллов – полное отсутствие признаков ХСН.

Лабораторные методы исследования включали:

1. **Общеклинические:** общие анализы крови гематологическим автоанализатором «МЕК», модели 6500К и 6510К, и анализатором ХН (Nihon Kohden, Япония).

2. **Биохимические анализы крови:** определение общего билирубина, общего белка, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинина и мочевины, глюкозы, калия и натрия, креатинфосфокиназы (КФК) и ее МВ фракции (МВ-КФК). Исследование тропонинового теста и количественного тропонина, выполнялись на автоанализаторе Сапфир 400 (Hirose Electronics, Япония).

3. **Липидограмма:** определение общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ); вычисление индекса атерогенности, выполнялись на автоанализаторе АИ680 (Beckman Coulter, Япония).

4. **Коагулограмму:** определение времени свертывания крови, международного нормализованного отношения (МНО), активированного частично тромбопластинового времени (АЧТВ), фибриногена и протромбина на анализаторе коагулометрическом СА (Sysmex Corporation, Япония).

ЭКГ исследуемых пациентов записывались на электрокардиографе Nihon Kohden ECG-1550 серии CARDIOFAX V (Япония) в масштабе (вольтаж) 10 мм/мВ на скорости 50 мм/сек в 12 стандартных отведениях, при наличии и, по необходимости, в дополнительных отведениях (V_7-V_9 , $V_{3R}-V_{6R}$).

Интерпретация результатов выполнялась в соответствии с общепринятыми алгоритмами и принципами анализа ЭКГ [8]. Определение степени подъема и последующего снижения сегмента ST относительно изолинии ЭКГ осуществлялось в точке I (ishemia), расположенной на 70 мсек правее точки J

(junction). Точкой J считалось место окончания комплекса QRS, где зубец S или R (при отсутствии S) переходил в сегмент ST.

КАГ пациентам выполнялась на ангиографической установке Toshiba Medical Systems серии Infinix-i (Canon medical systems, Япония); рентгеноперационный ангиографический кабинет Регионального сосудистого центра ГБУ РО «Областная клиническая больница», заведующий кабинетом – Суров Д.Е.) в полипроекционном режиме. Оценку кровотока по ИСКА проводили по шкале ТИМІ, согласно которой подразделяют 4 степени нарушений коронарной перфузии, в зависимости от рентгенэндоваскулярной картины.

ЭхоКГ проводилась на аппарате «ACUSON Cypress» (Siemens Medical Solutions USA, inc., США), в одномерном и двухмерном режимах. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ определялась по формуле Тейкхольца (Teiccholz) в М-режиме.

Помимо ФВ ЛЖ измерялись линейные размеры ЛЖ: конечный систолический размер (КСР, норма <3,8 см); конечный диастолический размер (КДР, норма <5,5 см), толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ, норма 0,8-1,1 см) и толщина межжелудочковой перегородки, (ТМЖП, норма 0,7-1,1 см), передне-задний размер (ПЗР, норма <2,6 см), а также патологические потоки в полостях сердца (степени митральной, трикуспидальной регургитации, регургитации на аортальном клапане, клапане легочной артерии).

Для диагностики жизнеугрожающих и бессимптомных нарушений ритма, всем пациентам проводилось суточное мониторирование ЭКГ на аппарате «Кардиотехника-04ЗР», «Кардиотехника-04АД-3», (ЗАО «Инкарт», Россия). Электроды располагались согласно рекомендациям АСС/АНА. Обработка холтеровских записей проводилась при помощи программы KTRresult 2, версия 2.0.94с (ЗАО «Инкарт», Россия). Изучался состав, частота нарушений ритма, наличие желудочковой тахикардии и экстрасистолии, а также фибрилляции предсердий.

Уровень селена сыворотки крови определялся флуориметрическим методом [36] в модификации [72] на аппарате Seronorm (Дания); в лаборатории ФГБНУ ФИЦ питания и биотехнологии, г. Москва (директор – академик В.А. Тутельян,

руководитель лаборатории физиологии и биохимии пищеварения – профессор В.К. Мазо). Непосредственный исполнитель – Сидорова Ю.С.

Оптимальной считалась концентрация селена в сыворотке крови 115-130 мкг/л, субоптимальной – 90-114 мкг/л, легкий дефицит регистрировался при уровне селена сыворотки 70-90 мкг/л, при <70 мкг/л – глубокий дефицит [16].

Забор крови для определения сывороточного уровня селена у пациентов с Q-ИМ производился в утренние часы до приема пищи. Кровь в объеме 5 мл забиралась из локтевой вены с помощью системы BD Vacutainer (Becton Dickinson, США) в пробирки с нанесённым на внутренние стенки активатором свертывания. Затем в течении около 30 мин пробирки содержались при комнатной температуре до окончательной экстракции эритроцитарного сгустка. После этого проводилось центрифугирование со скоростью 1800 об/мин в течение 15 мин. Полученная таким образом сыворотка с помощью полиэтиленовой градуированной пипетки Пастера (Greiner Bio-one, Австрия) и в объеме не менее 1 мл переносилась в круглодонные полипропиленовые криопробирки (Greiner Bio-one, Австрия), в которых и хранилась при температуре -25°C. При накоплении достаточного материала (при сроке не более 1 недели), пробирки отправлялись в лабораторию ФГБНУ ФИЦ питания и биотехнологии, г. Москва в течении 3 часов в замороженном состоянии в термоконтейнерах наполненных хладоэлементами, где в последующем проводился анализ.

Методика определения уровня селена сыворотки : пробы сыворотки (0,5мл) обрабатывали в пробирках окислительной смесью (3мл). Пробирки помещали в блок и нагревали постепенно от 100° С до 180 -190° С в течение 2,5 ч, пока в каждой пробирке не оставалось примерно 1 мл жидкости. После охлаждения добавляли в каждую пробирку 5 N HCl (0,4мл) и вновь нагревали при 130-150° С в течение 15 мин. для превращения Se (VI) в Se (IV).

После охлаждения добавляли маскирующий реактив (2мл), затем 7,5 N раствор аммиака (по каплям) до появления желтого окрашивания и 1 N HCl (по каплям) до появления розовой окраски, что соответствует рН 1,8. Затем объем содержимого пробирок доводили до 9 мл дистиллированной водой. Селено-

диазоловый комплекс получали в затемненном помещении добавлением к пробе 1 мл раствора диаминонафталина в 0,1 N HCl и последующим выдерживанием на водяной бане 50°C в течение 30 минут. После охлаждения и добавления 5 мл гептана пробирки закрывали стеклянными пробками, а их содержимое перемешивали в миксере 30 мин для экстракции комплекса. После отстаивания пробы в течение 30 мин. органический слой отделяли и измеряли его флуоресценцию при длине волн 519 нм. Полученные результаты сравнивали с величиной флуоресценции селенодиазоловых комплексов, полученных на основе стандартных растворов, содержащих 50, 100, 150 и 200 мкг селена на 1 литр воды.

Начиная со второго визита, использовался отечественный прибор объемной компрессионной ОКО, для оценки центральной и периферической гемодинамики с топической визуализацией «ЭДТВ ГемоДин» (ОАО НПО «Экран», г. Москва, Россия).

Принцип действия приборов автоматической экспресс-диагностики состояния сердечно-сосудистой системы с топической визуализацией «ЭДТВ» основан на использовании метода анализа осцилляций давления в компрессионной манжете, охватывающей плечо пациента. При измерении в компрессионной манжете с помощью микрокомпрессора создается линейно нарастающее давление. В процессе нарастания давления воздуха в манжете в интервале между значениями диастолического и систолического артериального давления в пневмосистеме возникают осцилляции, регистрируемые прибором. Информация об осцилляциях и давлении в манжете передается через USB-порт на компьютер, где анализируется с помощью специальной программы. Форма осцилляций, значения АД, ЧСС и вычисленные значения других гемодинамических показателей отображаются на экране монитора. Усовершенствование метода позволило регистрировать неизменную (истинную) кривую колебаний АД в сосуде под манжетой с учетом всех ее составляющих частот (от 0 Гц до 50 Гц) так, что кривая оказалась практически идентичной записи прямой манометрии, что определяет большую ценность и значимость метода. На основе компьютерного анализа измеряется:

- САД – это давление, которое растягивает сосудистую стенку во время систолы, в норме равно 85 – 120 мм рт.ст;
- ДАД – это наиболее низкое давление в артериальной системе в конце диастолы, в норме 50-72 мм рт.ст;
- СрАД – отражает средний уровень всех видов давления в течение полного сердечного цикла, в норме $70-102 \pm 10$ мм рт.ст.;
- ПАД – это разница между систолическим и диастолическим давлением. Увеличение его свыше 46 мм рт.ст. (оцененное по методу Короткова) ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.
- минутный объем (МО) – количество крови, выбрасываемое сердцем в аорту в течение одной минуты. Сердечный выброс прямо пропорционален массе циркулирующей крови и скорости кровотока и зависит от ударного объема крови, ЧСС, возраста, пол, веса тела и степени физического напряжения;
- сердечный индекс (СИ) – величина сердечного выброса, разделенная на площадь поверхности тела, в норме около 3.0л/мин/м²;
- ударный объем (УО) – количество крови, выбрасываемое при каждом сокращении;
- ударный индекс (УИ) – это ударный объем, отнесенный к единице поверхности тела;
- диаметр плечевой артерии – диаметр просвета сосуда в фазе диастолы, в норме 0,3-0,6см;
- податливость артерии – характеристика эластических свойств артериальной стенки, находящейся под манжетой, ее способность изменять объем под действием изменяющегося давления;
- линейная скорость кровотока – скорость продвижения крови по сосуду;
- скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) – в норме 5,2-5,5м/сек;
- податливость сосудистой системы (системная податливость) – это ответная, согласованная с артериальным давлением, пропускная способность

артериального русла в целом. Величина ее оценивается по отклонению от диапазона индивидуальной нормы для каждого обследуемого;

- общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) – сопротивление артериол току крови, в норме 1500-2800 дин*с*см⁻⁵;
- удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС) – величина, отражающая уровень соответствия сопротивления периферических сосудов сердечному выбросу. Как наиболее устойчивый показатель используется отношение УПСС фактическое/УПССрасчетное (УПССфакт/УПССрасч), в норме 90-110%.

В дополнение к стандартным методам обследования, начиная со второго визита, использовался комплекс для обработки кардиоинтервалограмм и анализа ВСР комплекс «Варикард 2,51».

Перечень основных показателей ВСР, определяемые Комплексом «Варикард 2,51» и, характеризующие сердечно-сосудистую деятельность:

- HR (частота пульса, норма 55-80 уд/мин) – средний уровень функционирования системы кровообращения;
- SDNN (стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов, норма 30-100 мс) – суммарный эффект вегетативной регуляции кровообращения;
- CV (коэффициент вариации полного массива кардиоинтервалов, норма 3-12%) – нормированный показатель суммарного эффекта регуляции;
- SI (стресс индекс, норма 50-150 усл.ед.) – степень напряжения регуляторных систем;
- HFav (среднее значение мощности спектра высокочастотного компонента ВСР, норма 10-30%) – средний абсолютный уровень активности парасимпатического звена вегетативной регуляции;
- LFav (среднее значение мощности спектра низкочастотного компонента ВСР, норма 15-45%) – средний абсолютный уровень активности вазомоторного центра;

- VLFav (среднее значение мощности спектра очень низкочастотного компонента ВСР, норма 20-60%) – средний уровень активности симпатического звена вегетативной регуляции (преимущественно надсегментарных отделов).

Для оценки качества жизни проводилось анкетирование пациентов на этапе госпитализации в острый период ИМ на первом визите и спустя месяц в стадию рубцевания инфаркта миокарда на амбулаторном визите.

Качество жизни оценивалось с использованием опросников: SF-36 (Medical Outcomes Study 36-item short form health survey) – сокращенная 36-пунктная форма опросника для изучения исходов заболевания, которая, в частности, применяется для оценки качества жизни. Опросник валидирован Межнародным центром исследования качества жизни г. Санкт-Петербург. [31]. Оценивались следующие параметры: оценивающий качество жизни за последние 4 недели с обработкой баллов по 8 шкалам, состоящим из 36 пунктов. Шкалы: физическое функционирование (PF), ролевая деятельность (RP), телесная боль (BP), общее здоровье (GH), жизнеспособность (VT), социальное функционирование (SF), эмоциональное состояние (RE) и психическое здоровье (MH) [152]. Показатели каждой шкалы могут варьировать между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие. Чем выше значения показателя по выбранной шкале, тем лучше оценка по выбранной шкале [173].

Для оценки психоэмоционального состояния больных использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (англ.: The hospital Anxiety and Depression Scale Zigmond A.S., Snaith R.P.): 0-7 норма; 8-10 баллов «субклинически выраженная тревога / депрессия»; 11 баллов и более – «клинически выраженная тревога / депрессия»

Из специфических шкал для больных с ХСН мы применяли Миннесотскую шкалу при ХСН (англ.: Minnesota Living with Heart Failure questionnaire), [198]. Миннесотская шкала оценивалась в процентах от максимально возможного числа баллов.

Также использовался специфичный для ИБС опросник «Сиэтлский опросник для стенокардии» (англ.: Seattle Angina Questionnaire – SAQ). Анализировались следующие параметры: физические ограничения, стабильность стенокардии, частота стенокардии, удовлетворенность лечением, восприятие заболевания [123].

2.6. Статистическая обработка данных

Для формирования матрицы данных и подготовки таблиц в исследовании использовались программы MS Word 2010 и MS Excel 2010. Для статистического анализа полученных в ходе исследования данных использовалась программа Statistica for Windows 10.0.

Анализ соответствия данных закону нормального распределения определялся с помощью проверки статистических гипотез критерием Шапиро-Уилка. При анализе принималась одна из двух гипотез. Нулевая гипотеза ($p > 0,05$) свидетельствовала о нормальном распределении признака в генеральной совокупности, а альтернативная гипотеза ($p < 0,05$) – о несоответствии закону нормального распределения.

При нормальном распределении определялись M (среднее), SD (стандартное отклонение) – для отражения вариабельности в наборе данных; SEM (стандартная ошибка среднего) – для отображения точности выборочного среднего, p (достигнутый уровень значимости). Данные для категориальных переменных представлены в виде абсолютного частоты (n) и процент (%).

Внутригрупповые сравнения по количественным признакам выполнялись с помощью метода сравнения парных случаев Вилкоксона (Wilcoxon) при распределении признака или t – критерия Стьюдента для связанных (зависимых) групп – при нормальном распределении признака. Для множественных сравнений применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA).

В случае отсутствия нормального распределения определялась Me (медиана) и 25-ый и 75-ый квартиль ($Me [Q; Q3]$). В этом случае межгрупповые

сравнения количественных признаков производились с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение по качественным порядковым и бинарным признакам выполнялось с помощью построения таблиц сопряженности 2×2 и использованием методики χ^2 с поправкой Йетса и точного критерия Фишера.

Корреляционный анализ проводился по Спирману. Проводился множественный линейный регрессионный анализ с оценкой регрессионного коэффициента – В со стандартной ошибкой оценки, коэффициента корреляции – R.

Для оценки статического различия показателей использовались параметрические и непараметрические статистические критерии с уровнем значимости $p < 0,05$ [59].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Характеристика селенового статуса больных Q-инфарктом миокарда

У нескольких наблюдавшихся пациентов из основной группы (3 человека) исходно уровень селена не определен по техническим причинам. На первом визите средний уровень селена у всей когорты наблюдавшихся пациентов составил $75,5 \pm 1,8$ мкг/л, что соответствует, согласно принятой классификации, параметрам референсного **дефицита** этого микроэлемента. На рисунке 1 представлено распределение содержаний селена сыворотки крови наблюдавшихся больных (визит 1).

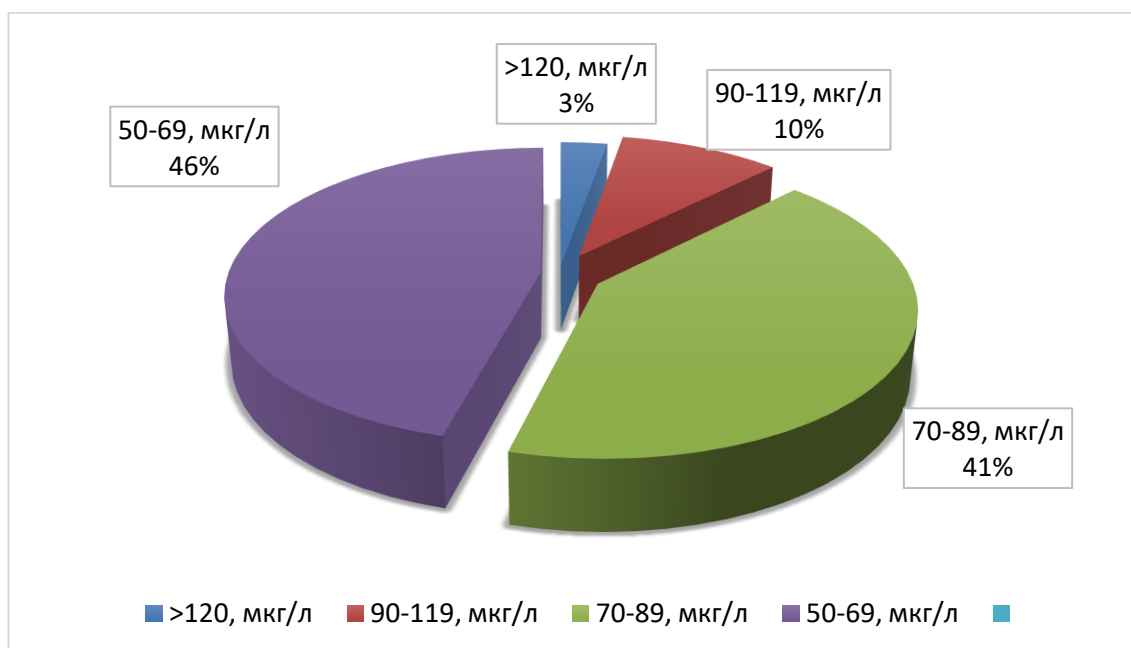


Рисунок 2 – Исходное распределение уровня селена в сыворотке крови у больных Q-ИМ в острую стадию

При анализе результатов, представленных на рисунке 2, видно, что для подавляющего большинства больных характерен низкий уровень селена сыворотки крови: у 30 человек установлен дефицит микроэлемента (уровень селена ниже **90 мкг/л**), у 33-х – критические значения (**содержание селена ниже 70 мкг/л**), что, соответственно, составило 87% (41% + 46%) числа наблюдаемых. Только у 2-х из 72 больных (3%) концентрация селена оказалась выше

оптимального уровня (**115 -120 мкг/л**), а у 7 пациентов (10%) уровень его был субоптимальным (**в пределах 114-90 мкг/л**).

Интересно, что в подострую стадию ИМ (через 2 недели) в группе на фоне стандартной терапии установлено незначительное, но статистически значимое увеличение его уровня (с $69,7 \pm 2,1$ мкг/л до $74,9 \pm 2,0$ мкг/л; $P < 0,05$), не приведшее к нормализации селенового статуса (Рисунок 3).

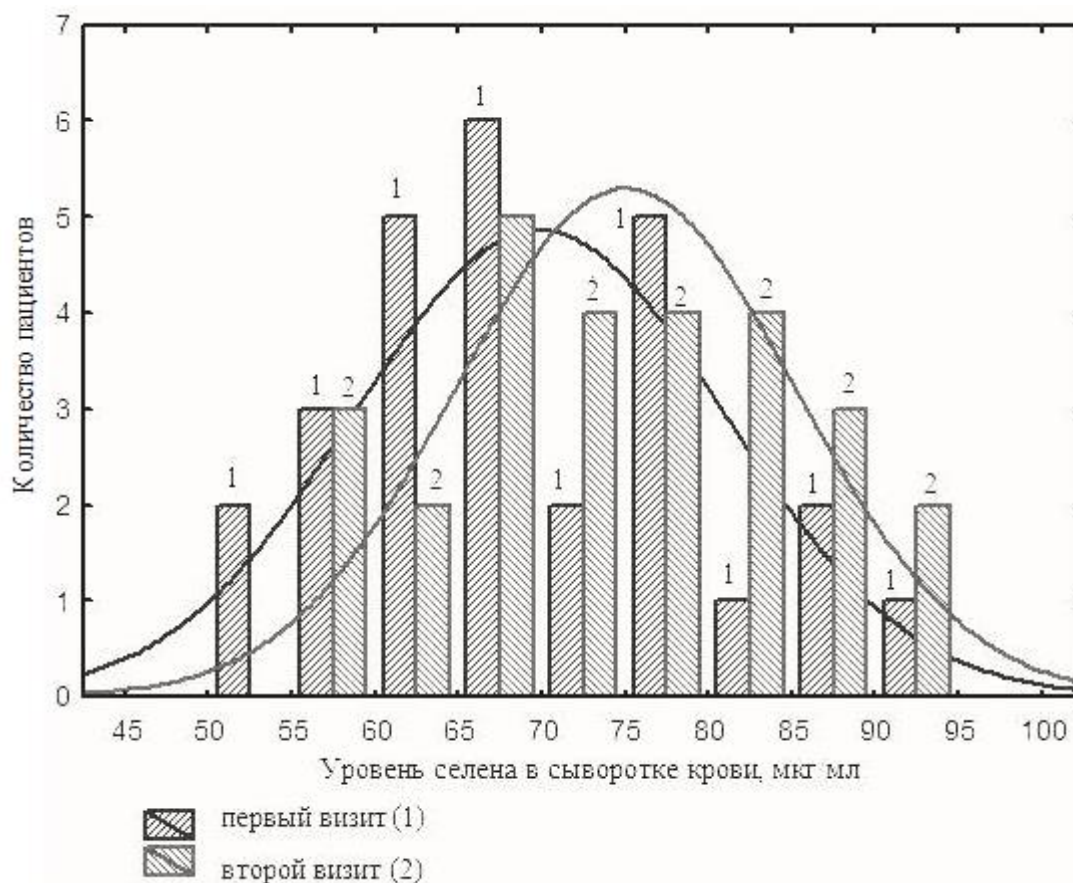


Рисунок 3 – Распределение пациентов Q-ИМ группы сравнения по уровню селена в сыворотке крови в сравнении на первом (Se1) и втором (Se2) визитах (n=27)

В стадию рубцевания в группе сравнения без нутритивной поддержки был определен уровень селена сыворотки крови у 5 человек и составил $77,7 \pm 2,6$ мкг/л, что также ниже субоптимального уровня, но значимо выше исходного уровня в острую стадию заболевания ($p > 0,05$). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о сниженном селеновом статусе у больных Q-ИМ на всех стадиях заболевания, в острую, подострую и стадию рубцевания.

3.2. Сопоставление уровня селена сыворотки крови с клинико-инструментальными сердечно-сосудистыми показателями больных

Q – инфарктом миокарда

Мы проанализировали содержание селена в сыворотке крови у разных категорий больных в зависимости от пола, наличия факторов риска, сопутствующей патологии, а также применявшихся методов лечения (Таблица 3).

Таблица 3 – Сравнение уровня селена сыворотки крови в разных клинических подгруппах больных Q-ИМ

Группы пациентов	Количество больных, n	%	Уровень селена, мкг/л
Общее количество больных, средний возраст 58,3±1,1 лет	72	100	75,5±1,8
Возраст, лет: 40-49	15	20,8	74,4±5,4
50-59	34	47,2	77,3±3,0
60-69	14	19,4	75,6±3,7
70-79	9	12,5	70,1±3,4
Пол: мужчины	56	77,8	75,6 ±2,1
женщины	16	22,2	74,6 ±3,8
Локализация ИМ: передний	34	47,2	77,3±2,7
нижний	38	52,8	73,4±2,3
Впервые ИМ	56	77,8	76,7±2,1
Наличие ПИКС в анамнезе	16	22,2	72,4±2,8
Факторы риска			
ХСН по NYHA: 1 ФК	26	36,1	67,0±3,4
2 ФК	46	63,9	74,9±2,1
Табакокурение в анамнезе	39	54,2	74,0±2,5
Отсутствие табакокурения	33	45,8	77,0±2,7
Масса тела (по ИМТ):			
нормальная	11	15,3	78,1±8,3
избыточная	39	54,2	76,0±1,9
ожирение 1 степени	20	27,8	77,7±3,2
ожирение 2 степени	2	2,8	68,2±8,3
Тактика лечения больных			
Наличие реперфузии (ТЛТ+ЧКВ)	44	61,1	76,8±2,5
Без реперфузии	28	38,9	73,3±2,6

Примечание: статистически значимых различий при внутригрупповом анализе исходного уровня селена сыворотки крови не выявлено, $p > 0,05$.

Как видно по результатам данных, представленных в таблице 3, подавляющее большинство больных представлено лицами мужского пола (56 мужчин против 16 женщин), а средний возраст всех пациентов составил $58,3 \pm 1,1$ год. Однако, анализ связи исходного уровня селена сыворотки крови с этими показателями, а именно разными возрастными категориями больных (от 40 до 80 лет с интервалом в 10 лет), половой принадлежностью не выявил значимых различий ($p > 0,05$). В нашем исследовании не установлено зависимости между уровнем селена и наличием у пациентов факторов риска (табакокурение и нарушение углеводного обмена), со степенью ХСН по клиническим показателям. Также не выявлено связи с наличием ранее перенесенного в анамнезе ИМ, локализацией ИМ и тактикой проводившейся реперфузионной терапии в стационаре.

Учитывая то значение, которое играет селен в антиоксидантных процессах, мы предположили о возможном его влиянии на некоторые процессы и провели анализ лабораторно-инструментальных данных в зависимости от уровня селена. Нами проведен анализ уровня селена в сыворотке крови с лабораторными показателями, определяемыми у больных Q-ИМ, в соответствие со стандартами лечения больных, и получены значимые корреляционные взаимосвязи. Так, рост селена сыворотки крови сопровождался позитивной корреляцией с биохимическими показателями и свертываемости крови: снижением уровня билирубина ($r = -0,3$, $p = 0,005$) и МНО ($r = -0,3$, $p = 0,001$), увеличением уровня калия ($r = 0,4$, $p = 0,00001$), ЛПВП ($r = 0,4$, $p = 0,0002$) и ростом ПТИ ($r = 0,2$, $p = 0,017$).

В общем анализе крови выявлена обратная корреляционная связь с маркерами воспаления и тромбообразования: содержанием лейкоцитов ($r = -0,2$, $p = 0,042$), нейтрофилов ($r = -0,3$, $p = 0,016$) и тромбоцитов ($r = -0,4$, $p = 0,01$).

Нами установлена высокая степень благоприятной корреляционной взаимосвязи уровня селена сыворотки крови на разных стадиях Q-ИМ по отношению к биомаркерам некроза миокарда: обратная связь уровня селена с КФК ($r = -0,3$; $p = 0,016$) и КФК-МВ ($r = -0,4$; $p = 0,0001$).

Мы провели дополнительно регрессионный анализ и доказали, что эти показатели взаимосвязаны: для ЛПВП $B=0,006\pm 0,002$ ($p=0,023$), $R=0,285$; для ПТИ $B=0,003\pm 0,001$ ($p=0,030$), $R=0,257$; для МНО $B=-0,002\pm 0,0008$ ($p=0,004$), $R=-0,356$; для АЧТВ $B=-0,086\pm 0,034$ ($p=0,015$), $R=-0,312$; для нейтрофилов, $B=-0,267\pm 0,095$ ($p=0,008$), $R=-0,401$; для тромбоцитов $B=-1,44\pm 0,57$ ($p=0,014$), $R=-0,314$.

Основываясь на полученных взаимосвязях и отсутствия различий по уровню селена в разных клинических подгруппах, представленных ранее, мы разделили пациентов Q-ИМ на две группы по исходному содержанию уровня селена сыворотки крови. Одна группа пациентов была с пониженным уровнем селена, (критическим уровнем и селенодефицитом) и другая группа с нормальным уровнем селена (оптимальным и субоптимальным). В полученных группах мы провели сравнительный анализ биохимических показателей крови (таблица 4).

Таблица 4 – Сравнение лабораторных данных при разном уровне селена в острую стадию Q-ИМ

Показатели	Сниженный уровень селена (n=62)	Нормальный уровень селена (n=10)	p
Уровень селена, мкг/л	71,1±4,71,2	103,0±4,7	0,00001
Билирубин, ммоль/л	17,2±1,7	16,0±4,72,6	0,014
КФК ммоль/л	1284,1±145,0	672,5±252,5	0,018
КФК-МВ, ммоль/л	214,9±29,3	90,2±36,8	0,035
ЛПВП ммоль/л	1,032±0,025	1,111±0,039	0,044
ПИ	0,936±0,022	1,047±0,026	0,0003
АЧТВ	27,1±0,68	23,5±1,3	0,011
МНО	1,07±0,041	0,096±0,012	0,014
Тромбоциты	315,5±12,6	244,2±12,4	0,013
нейтрофилы	67,4±1,8	56,9±4,2	0,014

Таким образом, из данных, приведенных в таблице 4, видно, что у пациентов Q-ИМ со сниженным уровнем селена сыворотки крови такие

показатели как КФК, КФК-МВ были значительно хуже, ЛПВП и ПИ ниже, а билирубин, МНО и АЧТВ, тромбоциты, нейтрофилы значимо выше группы пациентов с оптимальным и субоптимальным уровнем селена, что подтверждает позитивные связи селена с этими показателями.

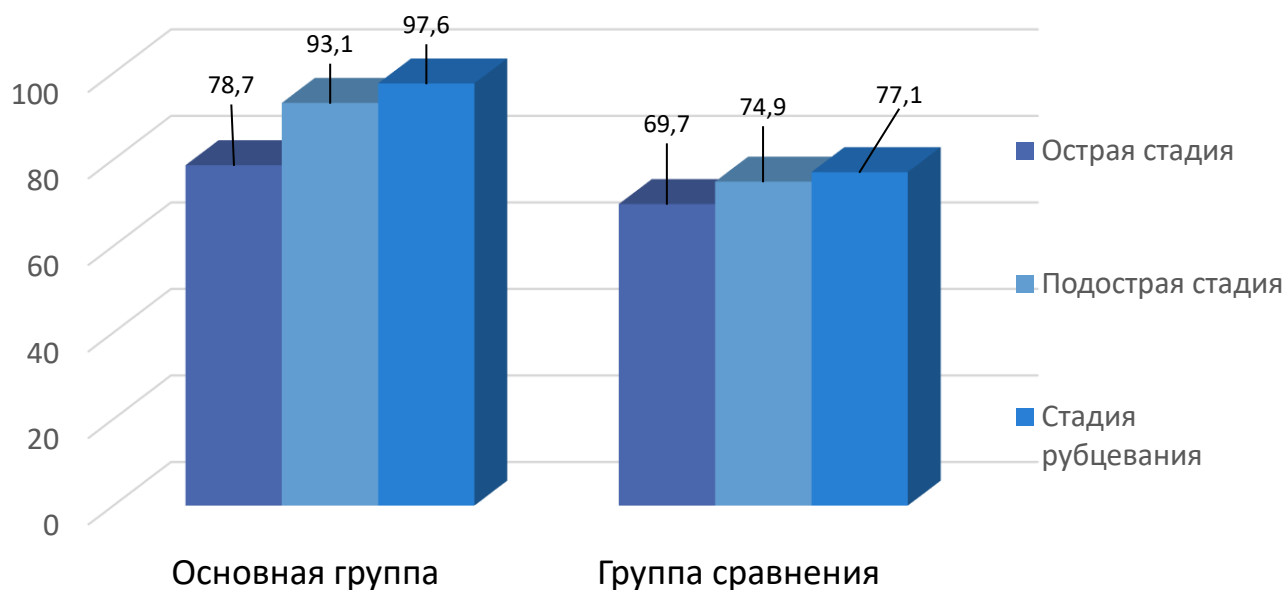
Следует обратить внимание на маркеры некроза миокарда, которые значимо были ниже при нормальном уровне селена. Полученные результаты согласуются с ЭКГ данными, где отмечена позитивная динамика показателей, отражающих степень ишемии и повреждения миокарда: чем выше был уровень селена сыворотки крови пациентов, тем меньше отмечалась элевация сегмента ST ($r=-0,5$, $p=0,0001$), реципрокная депрессия сегмента ST ($r=-0,4$, $p=0,001$) и глубина зубца Q ($r=-0,5$, $p=0,003$).

Для подтверждения этой взаимосвязи мы также провели регрессионный анализ и получили благоприятные связи для элевации сегмента ST $B=-0,024\pm 0,010$ ($p=0,012$), $R=-0,301$ и глубины зубца Q $B=-0,093\pm 0,034$ ($p=0,008$), $R=-0,311$. Полученные взаимосвязи привели к значимому различию показателей в группах с разным уровнем селена: уровень элевации сегмента ST и глубины зубца Q были ниже в группе с оптимальным и субоптимальным уровнем селена, чем в группе с пониженным уровнем микроэлемента ($0,35\pm 0,21$ против $1,05\pm 0,17$, $p=0,037$ и $1,5\pm 0,58$ против $4,7\pm 0,61$ $p=0,002$, соответственно).

3.3. Нутритивная коррекция уровня селена сыворотки крови больных Q-инфарктом миокарда хелатной формой микроэлемента

Уровень селена сыворотки крови был определен в основной группе у 42 пациентов (средний возраст $58,6\pm 1,4$ год, из них 81% мужчин) и у 30 пациентов группы сравнения (средний возраст $57,8\pm 1,9$ год, из них 73% мужчин). Следует отметить, что средние значения исходного уровня сравниваемых групп значимо не отличались и составили соответственно $71,3\pm 2,3$ мкг/л и $78,5\pm 2,6$ мкг/л ($p>0,05$).

Спустя 2 недели в подострую стадию Q-ИМ в основной группе определен уровень селена сыворотки крови у 41 человека, а спустя месяц у 33 человек. В группе сравнения без нутритивной поддержки селеном соответственно у 27 и 5 человек, как было ранее указано. Мы проанализировали обеспеченность селеном сравниваемых групп на разных стадиях Q-ИМ (рисунок 4).



Визит/группа	Основная группа	Группа сравнения
Визит 1, мкг/л	78,7±2,6	69,7±2,1
Визит 2, мкг/л	93,1±3,0*, **	74,9±2,0**
Визит 3, мкг/л	97,6±3,0*, **	77,1±2,0**

Рисунок 4 – динамика уровня селена сравниваемых групп на разных стадиях Q-ИМ

Примечания: * – статистически значимая разница уровня селена при межгрупповом сравнении;

** – статистически значимая разница уровня Se при внутригрупповом сравнении относительно исходного уровня.

Использование нутритивной поддержки в основной группе привело к значимому повышению значения средней концентрации селена в сыворотке крови спустя 2 недели с $78,7 \pm 2,6$ мкг/л до $93,1 \pm 3,0$ мкг/л ($p=0,000003$), что оказалось статистически значимо выше группы сравнения, где уровень селена составил $74,9 \pm 2,0$ мкг/л ($p=0,000023$). Также и спустя месяц в группе употреблявшей селен уровень селена сыворотки крови остался значимо выше группы сравнения без нутритивной поддержки ($p=0,002$). Значимые различия сравниваемых групп были достигнуты за счет улучшения селеновой обеспеченности в основной группе в отличие от группы сравнения (Таблица 5).

Таблица 5 – Динамика обеспеченности селеном больных через две недели от начала Q-ИМ

Группы пациентов	Визиты	Уровень селена в мкг/л(%)			
		50-69	70-89	90-114	>115
Основная группа (n=41)	V1	16(39%)	18(44%)	5(12%)	2(5%)
	V2	3(7%)	17(42%)	16(39%)	5(12%)
Группа сравнения (n=27)	V1	15(56%)	11(40%)	1(4%)	0
	V2	10(37%)	15(56%)	2(7%)	0

Большинство пациентов основной группы (34 чел.) имели исходно или критические (16 чел.) или дефицитные (18 чел.) показатели уровня селена сыворотки крови, а субоптимальный и оптимальный уровни определены только у 5 и 2 пациентов соответственно. Спустя 2 недели нутритивной поддержки селеном мы наблюдали значительно выросшую обеспеченность микроэлементом: критический уровень имел место только у 3 из 16 человек, а субоптимальный и оптимальный уровни селена в сыворотке крови достигнуты у 21 пациента.

В группе сравнения на втором визите уровень селена в сыворотке крови вырос только у 5 больных (18%). При этом, как видно из данных, представленных в таблице 4, ни у одного пациента содержание селена в сыворотке крови не достигло оптимальных или субоптимальных значений и лишь у 5 из 15 человек критический уровень селена поднявшись достиг уровня дефицита.

Спустя месяц от начала ИМ, в стадию рубцевания миокарда, мы исследовали содержание селена сыворотки крови у 33 пациентов основной группы. Как видно из данных, представленных на рисунке 5, средний уровень селена сыворотки крови вновь несколько увеличился и достиг $97,6 \pm 2,7$ мкг/л, что высоко статистически значимо ($p < 0,000001$) отличается от исходного уровня содержания селена сыворотки крови ($78,3 \pm 3,1$ мкг/л) у этих пациентов (рис 5), а также пациентов группы сравнения без коррекции органическим селеном ($p=0,002$). Таким образом, нутритивная поддержка органическим селеном больных с Q-ИМ привела к существенному росту их селеновой обеспеченности; среднее содержание селена в сыворотке крови в подострую стадию и стадию рубцевания спустя 2 недели и месяц приема продукта выросло соответственно на 16% и 20%.

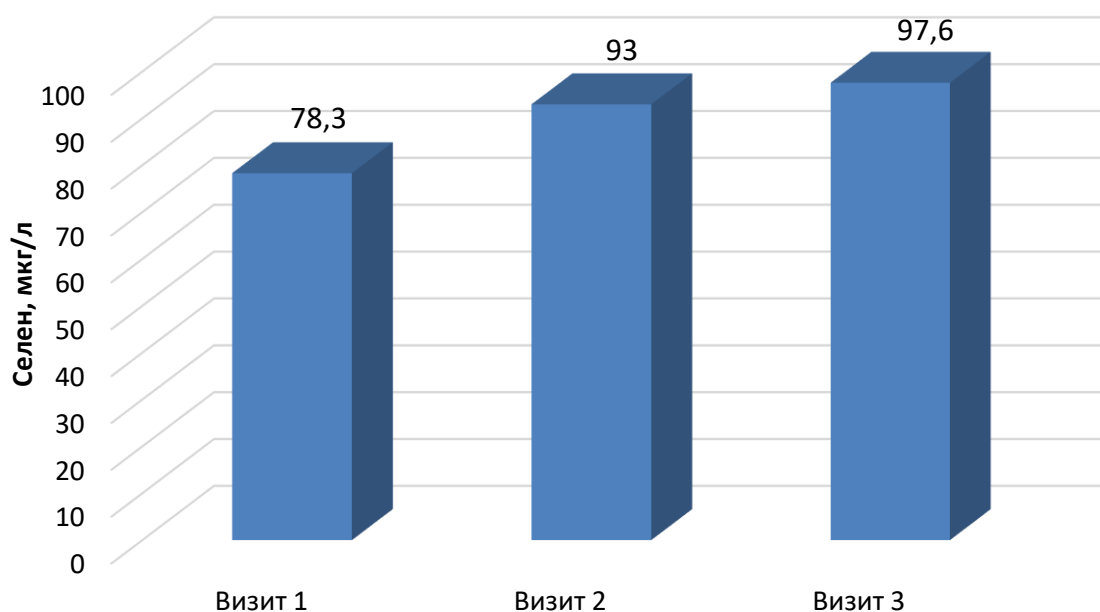


Рисунок 5 – Диаграмма средних значений уровня селена пациентов основной группы (n=33) в динамике

Примечание: $p (V1-V2) < 0,000003$, $p (V1-V3) < 0,000001$.

Мы проанализировали динамику обеспеченности селеном пациентов основной группы за месяц нутритивной коррекции органическим селеном, что соответствовало разным переходным периодам Q-ИМ: острая, подострая и стадия

рубцевания (Таблица 6). Как видно, при анализе селеновой обеспеченности в основной группе больных Q-ИМ исходно 14 из 33 пациентов имели критический уровень селена в крови, который спустя 2 недели диетотерапии определялся только у двух пациентов, а через месяц у всех пациентов основной группы содержание селена в сыворотке крови превысило критический уровень. Вместе с тем, субоптимальный уровень селена сыворотки крови также значительно вырос: исходно он отмечен только у 3-х человек, к концу второй недели – у 11 и через месяц еще более вырос у 18 человек.

Таблица 6 – Динамика обеспеченности селеном пациентов основной группы за месяц нутритивной терапии, n =33

Визиты/количество больных, n (%)	Уровень селена в мкг/л, (%)			
	50-69	70-89	90-114	>115
V1	14 (42%)	14 (42%)	3 (9%)	2 (7%)
V2	2 (7%)	15 (46%)	11(34%)	4 (13%)
V3	0 (0%)	12 (36%)	18 (55%)	3 (9%)

У небольшой части пациентов (2 человека) с исходно оптимальным и субоптимальным уровнем селена, то есть при первоначально достаточно высокой селеновой обеспеченности, употребление обогащенного селеном продукта привело к кратковременному повышению его содержания на 2 визите выше оптимальных значений, которое нивелировалось на 3 визите до оптимального. Только у одного пациента с исходным уровнем селена в 127,1 мкг/л через месяц приема диетического продукта достиг 153,2 мкг/л, но это не привело ни на одном из визитов к каким-либо побочным клиническим эффектам характерным для избытка уровня селена. Полученные данные свидетельствуют о высокой безопасности включения в комплексную терапию органической формы селена.

Все больные, употреблявшие лечебный продукт, обогащенный органической формой селена, отмечали его хорошую переносимость и высокие органолептические свойства. За период клинических испытаний не было ни

одного случая диспепсических проявлений, аллергических реакций и других неблагоприятных побочных эффектов (диарея, тошнота, выпадение волос, ломкость ногтей, боль в суставах). Отмечалась высокая приверженность больных к терапии и комплаентность.

Таким образом, диетический лечебный продукт показал высокую биодоступность и безопасность в комплексном лечении больных Q-ИМ.

3.4. Сравнение инструментально-биохимических показателей состояния больных Q-инфарктом миокарда при стандартной терапии и дополнительно получавших селен

Пациенты, получавшие нутритивную поддержку в дополнение к стандартной медикаментозной терапии, имели положительную динамику антропометрических показателей в отличие от группы сравнения (Таблица 7).

Таблица 7 – Динамика антропометрических показателей в сравниваемых группах

Параметры	Визит	Основная группа (n)	Контрольная группа (n)	p
Вес тела, кг	1	82,4±1,9 (45)	86,4±1,9 (45)	0,082
	2	80,7±1,8** (45)	86,9±2,0* (45)	0,018
	3	80,0±1,9** (43)	89,2±2,7**	0,007
ИМТ, кг/м ²	1	28,1±0,6 (45)	29,9±0,6 (45)	0,039
	2	27,5±0,6** (45)	30,1±0,7 (45)	0,003
	3	27,2±0,6** (43)	30,7±0,8* (28)	0,001
Объем талии, см	1	99,7±1,7 (45)	103,4±1,5 (45)	0,039
	2	97,7±1,5** (45)	103,5±1,5 (45)	0,003
	3	96,0±1,6** (43)	102,8±2,3* (28)	0,011
Объем бедер, см	1	104,2±1,3 (45)	105,6±1,4 (45)	0,297
	2	102,3±1,2** (45)	106,1±1,4 (45)	0,140
	3	101,7±1,2** (43)	107,9±1,3* (28)	0,001

Примечание: * – <0,05, ** – p <0,01 – внутригрупповые различия относительно исходного уровня.

Как видно из данных таблицы 7 снижение массы тела в основной группе составило 2,1% через две недели и 2,9% – через месяц ($p < 0,01$). В группе сравнения масса тела увеличилась на 0,6% и 3,2% от исходной соответственно, при исходно сопоставимых показателях сравниваемых групп ($p > 0,05$). В основной группе при исходно более низких значениях ИМТ, чем в группе сравнения ($p = 0,039$) спустя 2 недели и месяц нутритивной коррекции органическим селеном выявлено снижение ИМТ на 2,1% и 3,2% ($p < 0,01$), а в группе сравнения отмечен прирост на 0,7% и 2,3% ($p < 0,05$).

Окружность талии в обеих группах статистически значимо уменьшилась за месяц, однако больше в основной группе – на 3,7% ($p < 0,01$), чем на 0,5% в группе сравнения ($p < 0,05$). Окружность бедер статистически значимо уменьшилась на 2,4% ($p < 0,01$) в основной группе, а в сравниваемой группе на 2,2% ($p < 0,05$). Таким образом, при исходно сопоставимых антропометрических данных сравниваемых групп на фоне нутритивной коррекции селеном показатели веса, ИМТ, окружности талии и бедер статистически значимо стали лучше в основной группе.

Большой интерес представляет возможность, улучшения клинико-функциональных сердечно-сосудистых показателей больных Q-ИМ под влиянием нутритивной поддержки органическим селеном, обуславливающей улучшение селеновой обеспеченности, а значит возможные его разные патогенетические механизмы действия в отношении течения заболевания.

Через месяц нутритивной коррекции органическим селеном по результатам лабораторных исследований выявлены значимые различия уровня КФК-МВ и калия сыворотки крови в сравнении с группой без добавления к стандартной терапии микроэлемента (таблица 8).

Таблица 8 – Динамика значимых лабораторных показателей сравниваемых групп в острую, подострую и стадию рубцевания инфаркта миокарда

Показатели	Визит	Основная группа (n=45)	Контрольная группа (n=42)	p
Калий, ммоль/л	1	4,4±0,11	6,6±2,1	0,04
	2	4,3±0,07	6,4±2,3	0,54
	3	4,6±4,5	4,2±0,06*	0,03
КФК-МВ, ммоль/л	1	197,5±38,1	198,0±28,1	0,39
	2	9,12±0,38	10,9±1,25	0,6
	3	8,12±0,36	13,4±3,4	0,03

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий внутри групп по сравнению с исходным уровнем.

Как видно из таблицы 8 уровень калия в острую стадию заболевания был значимо выше в группе сравнения. Однако, спустя месяц нутритивной поддержки органическим селеном уровень калия статистически значимо стал выше в основной группе за счет значимого снижения в группе сравнения. Уровень КФК-МВ исходно был сопоставимо повышенным в несколько раз в обеих группах, что косвенно отражает схожесть объемов повреждения миокарда. В стадию рубцевания уровень КФ-МВ нормализовался в обеих группах, но значимо меньше были его показатели в основной группе с нутритивной поддержкой.

Среди всех остальных биохимических показателей, общего анализа крови, коагулограммы, выполненных в соответствие с протоколом исследования, значимых различий между исследуемыми группами пациентов с Q-ИМ к концу исследования не выявлено ($p > 0,05$).

Мы провели анализ данных ЭХО-КГ сравниваемых группы в острую и подострую стадии заболевания, что представляет важный интерес (Таблица 9).

Таблица 9 – Динамика показателей ЭХО-КГ сравниваемых групп в острый и подострый периоды инфаркта миокарда

Параметры	Визит	Основная группа (n=45)	Контрольная группа (n=42)	p
ФВ, %	1	51,1±0,7	53,6±0,8	0,032
	2	53,3±0,72**	53,7±1,4	0,199
КДР, см	1	5,6±0,1	5,6±0,1	0,659
	2	5,7±0,1	5,9±0,1*	0,157
КСР, см	1	4,1±0,1	4,1±0,1	0,307
	2	4,1±0,1	4,2±0,1	0,331
ЛГ, степень	1	0,23±0,06	0,23±0,07	0,969
	2	0,13±0,05	0,31±0,09	0,269
ЛП, см	1	4,5±0,1	4,2±0,1	0,124
	2	4,6±0,1	4,5±0,1**	0,703
МР, степень	1	1,7±0,1	1,6±0,1	0,613
	2	1,5±0,1	1,8±0,1*	0,023
Зоны акинезии, n	1	1,7±0,3	1,2±0,2	0,200
	2	0,6±0,2**	1,4±0,3	0,079

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ – достоверность различий внутри групп по сравнению с исходным уровнем.

Уже спустя 2 недели нутритивной коррекции, на фоне роста уровня селена сыворотки в подострую стадию заболевания появились статистически значимые различия данных ЭХО-КГ исследования в сравниваемых группах, как видно из таблицы 9. При анализе исходных данных ЭХО-КГ было выявлено, что ФВ ЛЖ достоверно ниже ($p < 0,05$) в основной группе (51,1±0,7), чем в группе сравнения (53,6±0,8), что косвенно свидетельствует о более тяжелом поражении миокарда. Как видно из показателей, приведенных в таблице 10, двухнедельная нутритивная поддержка органическим селеном в комплексе со стандартной медикаментозной терапии сопоставила исследуемые группы за счет значимого увеличения ФВ основной группе на 4,3% ($p=0,003$), а в группе сравнения без селеновой поддержки ФВ осталась на прежнем уровне ($p=0,199$).

Значения КДР, исходно сопоставимые в обеих группах, через 2 недели значимо увеличились в группе сравнения без нутритивной поддержки (с 5,6±0,1 см до 5,9±0,1 см, $p=0,01$), а в основной группе остались без изменений

($p > 0,05$). Степень МР исходно не различалась в исследуемых группах, но к 3 визиту установлены значимые различия за счет увеличения в группе сравнения на 12,5% ($p = 0,023$) и уменьшения в основной при нутритивной поддержке на 11,8% ($p > 0,05$). Такой важный прогностический показатель течения ИМ, как количество зон акинезии, в основной группе достоверно снизился на 65% (с $1,7 \pm 0,3$ до $0,6 \pm 0,2$, $p < 0,0001$), а в группе сравнения имелась тенденция к увеличению (с $1,2 \pm 0,2$ до $1,4 \pm 0,3$, $p = 0,24$).

Для подтверждения предположения взаимосвязи уровня селена с сердечной деятельностью мы провели корреляционный анализ в подострую стадию Q-ИМ, что позволило установить некоторые интересные факты показателей, полученных по результатам ЭХО-КГ исследований. Выявлена положительная обратная значимая взаимосвязь уровня селена сыворотки крови с КДР ($r = -0,3$, $p = 0,028$), КСР ($r = -0,3$, $p = 0,024$), размером ЛП ($r = -0,3$, $p = 0,025$), степенью МР ($r = -0,4$, $p = 0,001$), количеством зон акинезии ($r = -0,3$, $p = 0,018$) и прямая связь с ФВ ЛЖ ($r = 0,3$, $p = 0,004$).

Проведя регрессионный анализ показателей ЭХО-КГ с исходным уровнем селена, мы значимой зависимости не выявили ($p > 0,05$). Но спустя 2 недели нутритивной коррекции в подострую стадию Q-ИМ установлено позитивное влияние уровня селена на следующие показатели: степень МР $B = -0,013 \pm 0,01$ ($p = 0,003$), $R = -0,361$; КДР $B = -0,014 \pm 0,005$ ($p = 0,004$), $R = -0,352$; КСР $B = -0,012 \pm 0,004$ ($p = 0,007$), $R = -0,333$; ФВ ЛЖ $B = 0,103 \pm 0,05$ ($p = 0,041$), $R = 0,255$; размеры ЛП $B = -8,6 \pm 3,4$ ($p = 0,033$), $R = -0,247$. Данные взаимосвязи благоприятно отразились на показателях ЭХО-КГ и привели к значимым различиям в группах больных со сниженным (критический и селенодефицит) и нормальным (оптимальный и субоптимальный) уровнем селена (Таблица 10).

Таблица 10 – Сравнение ЭХО-КГ данных при разном уровне селена в подострую стадию Q-ИМ

Показатели	Сниженный уровень селена (n=45)	Нормальный уровень селена (n=24)	p
Уровень селена, мкг/л	75,6±1,4	105,4±3,0	0,00001
КДР ЛЖ, см	6,0±0,1	5,6±0,13	0,035
КСР ЛЖ, см	4,3±0,1	4,0±0,1	0,074
ФВ, %	52,7±1,2	56,7±0,9	0,007
Степень МР	1,8±0,09	1,34±0,14	0,014
ЛП, см	4,6±0,08	4,5±0,11	0,205

Как видно из таблицы 10 размеры ЛЖ, степень МР в группе с нормальным уровнем селена сыворотки крови были меньше, а ФВ больше группы пациентов с критическим и дефицитным уровнем селена ($p < 0,05$).

Важно подчеркнуть, что это прямо указывает на кардиопротективный эффект микроэлемента селена в отношении гипоксии и повреждения миокарда при Q-ИМ, тем самым положительно влияя на глубину повреждения и сроки рубцевания ИМ и процессы ремоделирования миокарда.

Положительная динамика клинических симптомов основного заболевания у пациентов с Q-ИМ была в обеих группах выражена в равной степени, не отмечалось: рецидивов ангинозных болей; нарушений ритма сердца, требующих дополнительного назначения антиаритмических препаратов; развитие клинических симптомов сердечной недостаточности (одышка, отеки нижних конечностей, застойные явления в легких); неконтролируемой артериальной гипертензии. При поступлении в стационар ангинозные боли той или иной степени выраженности и/или их эквивалент оставались практически у всех пациентов; полностью купированы они были только у 3 из 72 больных на догоспитальном этапе. На фоне проводимой стандартной медикаментозной терапии болевой синдром полностью исчез уже ко второму дню госпитализации (при недостаточности медикаментозного лечения, ТЛТ проводилось оперативное

вмешательство – ЧКВ). В последующие дни стенокардический синдром не рецидивировал на протяжении всего периода наблюдения.

Не было ни одного летального случая, повторного ИМ, геморрагических и других серьезных нежелательных явлений. По результатам шкалы оценки клинического состояния В.Ю. Мареева видимых достоверных изменений функционального класса ХСН мы не получили. Количество баллов по шкале в основной группе составило $2,3 \pm 0,4$ в начале исследования и $2,3 \pm 0,5$ баллов в конце исследования, что не отличалось от группы сравнения $2,5 \pm 0,2$ и $2,7 \pm 0,3$ соответственно ($p > 0,05$).

Клиническая картина течения ИМ, развитие осложнений и исходов, сопутствующая медикаментозная терапия были сопоставимы в обеих группах.

Таким образом, терапия Q-ИМ с включением лечебного продукта с содержанием халатной формы селена в течение 4-х недель сопровождается позитивными связями в лабораторных показателях, уменьшением ЭКГ-критериев ишемии и повреждения миокарда, что оптимизирует работу сердца по ЭХО-КГ – критериям.

3.5. Оценка объемной компрессионной осциллометрии больных Q-инфарктом миокарда при стандартной терапии и с включением селена

Сравнение уровней АД, полученных при измерении по как методу ОКО, так и по методу Короткова (МК) на всех трех стадиях Q-ИМ исследуемых больных каких-либо различий не выявило. Кроме того, следует отметить, что медианные показатели АД находились в пределах нормальных значений на фоне стандартной медикаментозной терапии на всех трех этапах измерения (визит 1 (V1), визит 2 (V2) и визит 3 (V3)). Однако, медианные значения важнейших маркеров артериальной жесткости сосудистой системы, такие как ПАД и СПВ, отражающие эндотелиальную дисфункцию, были выше нормы и имели тенденцию роста на всех трех этапах измерения (исходно выше верхней границы нормы на 18% и 25%, а спустя месяц на 30% и 28% соответственно) (Таблица 11).

Таблица 11 – Динамика показателей сердечно-сосудистой системы методом ОКО у всех исследуемых больных Q-ИМ на разных стадиях заболевания

Показатели (норма) Me [Q25:Q75]	V 1, n=75	V 2, n=68	V 3, n=59	p V1- V3
Показатели артериального давления				
ДАД, ОКО (50-72 мм рт.ст)	60,0 [53,0:67,0]	56,5 [51,30:64,5,0]	60,0 [52,0:67,0]	0,34
СрАД, ОКО (70-102±10 мм рт.ст)	86,0 [82,0:98,0]	87,0 [81,0:94,0]	88,0 [83,0:97,0]	0,59
САД, ОКО (85-120 мм рт.ст)	117 [107,0:126,0]	116,5 [108,0:126,5]	119,0 [113,0:129,0]	0,79
ПАД (<46 мм рт.ст)	56,0 [50,0:64,0]	58,0 [52,0:66,0]	60,0 [54,0:68,0]	0,45
ДАД, МК, мм рт.ст	76,0 [70,0:86,0]	77,0 [70,0:83,0]	76,0 [72,0:86,0]	0,89
САД, МК, мм рт.ст	126,0 [114,0:134,0]	126,0 [117,0:135,0]	125,0 [118,0:132,0]	0,27
Показатели, характеризующие сердечную деятельность				
Пульс, уд. /мин	61,0 [56,0:68,0]	61,0 [56,0:68,5]	60,0 [54,0:68,0]	0,58
СВ, л/мин (МО)	5,2 [4,6:5,9]	5,4 [4,7:5,9]	5,6 [5,0:6,1]	0,01
СИ (3,0 л/мин*м ²)	2,7 [2,3:3,1]	2,8 [2,3:3,2]	2,8 [2,6:3,3]	0,01
УО, мл	81,0 [69,0:106,0]	82,5 [72,0:102,5]	89,0 [76,0:107,0]	0,9
УИ (13,0 мл/кв.м)	42,0 [34,0:53,0]	41,0 [36,5:54,5]	48,0 [36,0:58,0]	0,9
Показатели сосудистого русла				
Дарт (0,3-0,6 см)	0,39 [0,37:0,41]	0,39 [0,38:0,4]	0,4 [0,39:0,42]	0,17
Парт, мл/мм рт.ст.	1,18 [0,93:1,72]	1,3 [0,99:1,71]	1,08 [0,89:1,4]	0,34
ЛСК, см/с	54,0 [47,0:66,0]	56,5 [49,5:70,0]	56,0 [48,0:66,0]	0,9
СПВ (520-550 м/сек)	687 [592:758]	664 [596:738]	706 [619:779]	0,69
ПСС	2,14 [1,95:2,41]	2,15 [1,95:2,4]	2,18 [1,85:2,42]	0,79
ОПСС (1500-2800 дин*1*см⁻⁵сек)	1356 [1161:1595]	1299 [1113:1519]	1259 [1149:1491]	0,02
УПСС факт.	34,0 [29,0:39,0]	32,0 [26,0:37,5]	32,0 [27,0:37,0]	0,03
УПСС рассч.	35,0 [30,0:40,0]	33,0 [30,0:39,0]	33,0 [28,0:35,0]	0,01

Продолжение таблицы 11

УПССф/ УПССр (90-110%)	94,0 [88,0:103,0]	93,0 [87,0:103,0]	95,0 [86,0:103,0]	0,89
---------------------------	----------------------	----------------------	----------------------	------

Примечание: жирным выделены статистически значимые различия и отклонения от нормы.

Представленные показатели в таблице 11, характеризующие состояние периферической гемодинамики, указывают на статистически значимое снижение ОПСС – сопротивление артериол (резистивных сосудов) току крови (с 1356 [1161:1595] до 1259 [1149:1491] $\text{дин} \cdot \text{л} \cdot \text{см}^{-5} \cdot \text{сек}$, $p=0,02$), величина которого определяет степень проходимости прекапиллярного русла. Также выявлено на 3 визите снижение на 6% УПССфакт и на 7% УПССрасч. в сравнение с исходными параметрами ($p < 0,05$).

Показатели, характеризующие состояние центральной гемодинамики у больных Q-ИМ, минутный объем (МО) и сердечный индекс (СИ), улучшились через две недели от начала лечения, в подострую стадию Q-ИМ, а к окончанию исследования, т.е. через месяц, на стадии рубцевания ИМ, увеличились на 6% (с 5,2 [4,6:5,9] до 5,6 [5,0:6,1] л/мин, $p < 0,05$) и 7% (с 2,7 [2,3:3,1] л/мин \cdot м² до 2,9 [2,6:3,3] л/мин \cdot м², $p < 0,05$) соответственно, в сравнении с исходными значениями, что свидетельствует о ремоделировании миокарда.

Для оценки показателей центральной и периферической гемодинамики пациентов Q-ИМ методом ОКО была использована группа контроля с ГБ. По результатам межгруппового анализа пациентов Q-ИМ и ГБ получены значимые различия показателей, характеризующих сердечную деятельность и сосудистые характеристики (Таблица 12).

Таблица 12 – Показатели сердечной деятельности и состояния сосудистого русла у пациентов Q-ИМ (n=75) в острую стадию заболевания и ГБ (n=44)

Показатели Me (Q25:Q75)	Пациенты Q-ИМ	Пациенты ГБ	p
Пульс, уд. в мин	60,0 [56,0:68,0]	68 [60,0:77,5]	0,0004
СВ (МО), л/мин	5,2 [4,6:5,9]	5,7 [4,8:6,5]	<0,01
Дарт, см	0,39 [0,37:0,41]	0,41 [0,4:0,43]	<0,0001
Парт, мл/мм.рт.ст.	1,18 [0,93:1,72]	1,10 [0,8:1,4]	0,03
ПСС, мл/мм.рт.ст.	2,14 [1,95:2,41]	1,98 [1,75:2,28]	0,006
УПСС факт./ УПССрасч., %	94,0 [88,0:103,0]	108,5 [82,0:136,0]	<0,0001

Из таблицы 12 видно, что частота сердечных сокращений в обеих группах пациентов соответствовала норме, однако, у больных Q-ИМ была статистически значимо ниже, чем в группе контроля (60,0 уд. в мин. [56,0:68,0] против 68 уд. в мин. [60,0:77,5], ($p=0,0004$)). Такой важнейший показатель сердечной деятельности как СВ, оказался статистически значимо ниже в группе Q-ИМ (5,2 л/мин [4,6:5,9] против 5,7 л/мин [4,8:6,5]), ($p \leq 0,01$)), что можно объяснить, как тяжестью основного заболевания, так и поражением сердечной мышцы.

При оценке состояние сосудистой системы, выявлены статистически значимые различия некоторых показателей. Анализ данных полученных методом ОКО, выявил в группе пациентов Q-ИМ существенно большие значения Парт, чем в группе контроля (1,18 мл/мм.рт.ст [0,93:1,72] против 1,10 мл/мм.рт.ст [0,8:1,4], ($p=0,03$)) и ПСС (2,14 мл/мм.рт.ст [1,95:2,41] против 1,98 мл/мм.рт.ст [1,75:2,28], соответственно ($p=0,006$)).

Показатели ОПСС оказались сопоставимы в сравниваемых группах, однако, для оценки ОПСС целесообразнее учитывать отношение УПССфакт/УПССрасч, как более устойчивый критерий, который в сравниваемых группах имел статистические значимые различия. Он находился в референтном диапазоне 90-

110%, что свидетельствует об отсутствии констрикторной или дилататорной реакции сосудов сопротивления.

В группе контроля УПССфакт/УПССрасч статистически значимо оказалось выше, чем у пациентов группы Q-ИМ (108,5 [2,0:136,0] против 94,0 [88,0:103,0], ($p < 0,0001$)). Вместе с тем выявлен статистически значимо меньший диаметр артерии у пациентов Q-ИМ в отличие от группы контроля (0,39 см [0,37:0,41] против 0,41 см [0,4:0,43] соответственно, ($p < 0,0001$)), что может быть обусловлено выраженным атеросклерозом сосудов. Основной прогностический показатель, определяющий артериальную жесткость – СПВ статистически значимо не различался в сравниваемых группах на всех трех стадиях Q-ИМ.

Мы провели межгрупповой анализ показателей АД с помощью аппарата «ЭДТВ ГемоДин». В группе контроля с ГБ уровень САД по методу ОКО превысил верхний параметр нормальных значений, установленный для данной методики, а остальные показатели были сопоставимы с основной группой с Q-ИМ, полученные, как методом ОКО, так и по Короткову (Таблица 13).

Таблица 13 – Показатели артериального давления у пациентов Q-ИМ (n=75) и ГБ (n=44) аппаратом «ЭДТВ ГемоДин»

Показатели АД (мм рт.ст.)	Пациенты Q-ИМ Me [Q25:Q75]	Пациенты ГБ Me [Q25:Q75]	p
САД, ОКО	117,0 [107,0:126,0]	127 [102,5:143,5]	<0,0001
ДАД, ОКО	60,0 [53,0:67,0]	70,0 [62,5:74,5]	0,01
СрАД, ОКО	86,0 [67,0:126,0]	99,5 [91,0:107,0]	<0,0001
ПАД, ОКО	56,0 [30,0:106,0]	60,0 [52,0:72,0]	0,07
САД, МК	126,0 [68,0:170,0]	135,0 [104,0:154,0]	0,001
ДАД, МК	76,0 [58,0:114,0]	88,0 [64,0:114,0]	<0,0001

Примечание: жирным выделены статистически достоверные различия и отклонения от нормы.

Для исключения влияния на гемодинамические показатели повышенного уровня САД, установленного методом ОКО, в группе контроля с ГБ, мы провели дополнительный анализ. С этой целью мы отобрали пациентов в обеих группах (Q-ИМ и ГБ) с адекватно контролируемой артериальной гипертензией с достигнутым нормальным уровнем АД по методу ОКО. По результатам такого анализа выявлены статистически значимые различия важных сосудистых характеристик – СПВ и ПАД – у пациентов сравниваемых групп (Рисунок 6).

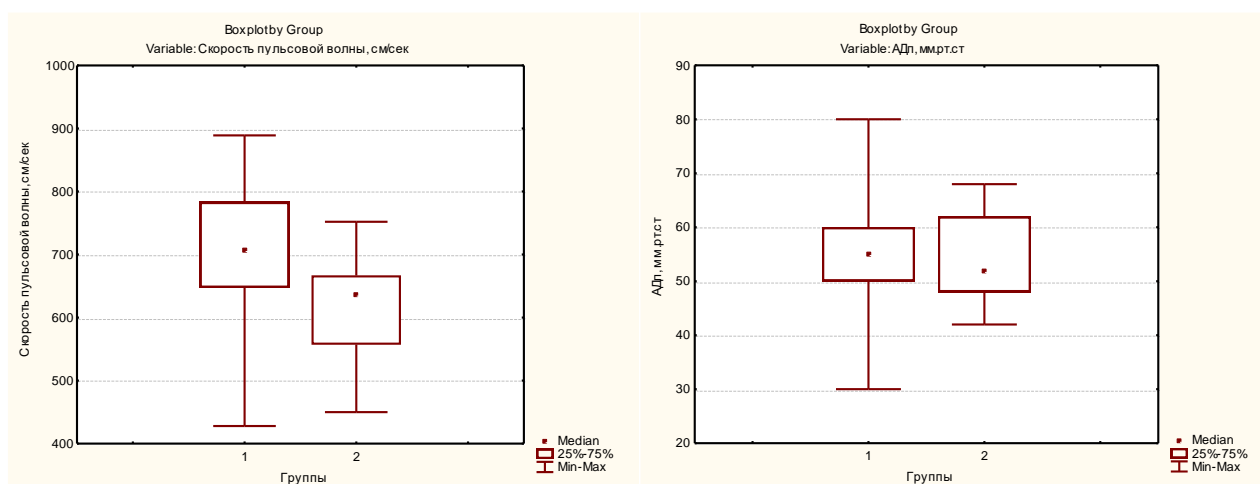


Рисунок 6 – Диаграммы показателей СПВ и ПАД пациентов Q-ИМ в стадию рубцевания (группа 1, n=52) и группы контроля с ГБ (группа 2, n=19), $p < 0,05$

Следует отметить, что СПВ оказалась статистически значимо выше у пациентов с Q-ИМ, чем с ГБ от острой стадии до стадии рубцевания Q-ИМ ($p < 0,05$). У пациентов группы АГ медиана СПВ составила 636 см/сек [557:667], что на 49 см/сек меньше, чем в острую стадию у пациентов Q-ИМ, где медиана составила 675 см/сек [589:732], ($p = 0,036$) и на 71 см/сек меньше в стадию рубцевания, где медиана составила 707 см/сек [647:783], ($p = 0,0005$). При исходно сопоставимых показателях ПАД, в стадию рубцевания ИМ медиана составила 60 мм рт.ст. [34:82], что на 12 мм рт.ст. статистически значимо выше, чем в группе контроля с адекватно контролируемой ГБ, в которой медиана данного сосудистого показателя равна 52 мм рт.ст. [48:62], ($p = 0,019$).

Необходимо также обратить внимание на показатели ПСС и Парт, степень проходимости прекапиллярного русла, определяемого, как ОПСС, после

проведения дополнительного анализа при нормальном АД. Таким образом, стало возможным сопоставить данные показатели в исследуемых группах на всех стадиях Q-ИМ. Так, медианные значения ПСС и Парт в исследуемой группе составили 2,2 см/сек [2,0:2,4] и 1,1 см/сек [0,9:1,4] против 2,0 см/сек [1,8:2,7] группы контроля, $p > 0,05$, а ОПСС 1367 дин*1*см-5сек [1174:1636] и 1352 дин*1*см-5сек [1296:1549], $p > 0,05$ соответственно.

Таким образом, метод ОКО с использованием отечественного аппарата «ЭДТВ ГемоДин» позволяет оценить показатели сердечно-сосудистой деятельности на разных стадиях Q-ИМ: установлено улучшение работы сердечной сердечно-сосудистой деятельности; неблагоприятные предикторы прогноза МАСЕ и сердечной смерти – ПАД и СПВ превышают норму на всех переходных стадиях Q-ИМ.

Наряду с описанным выше мы также исследовали показатели сердечно-сосудистой системы методом ОКО в комплексе с нутритивной коррекцией лечебным продуктом – «джемом», обогащенного селеном и стандартной медикаментозной терапии. Нутритивная поддержка органическим селеном уже через две недели привела к статистически значимым ($p = 0,009$) различиям в сравниваемых группах показателей УПССфакт/УПССрасч за счет смещения их в основной группе в сторону дилататорной реакции сосудов (с 91,5 % [88,0:100,0] до 90,0 % [86,0:95,0]), а в группе сравнения – в сторону констриктивной реакции сосудов против (с 95,0 % [89,0:103,0] до 100,0 % [90,0:107,0]).

Через две недели значимо уменьшилась податливость артерий в контрольной группе на 16% (с $1,4 \pm 0,1$ до $1,1 \pm 0,1$, $p < 0,05$), а в основной – осталась на прежнем уровне, что свидетельствует об улучшении эластических свойств артериальной стенки при нормализации уровня селена в сыворотке крови.

Межгрупповой анализ АД, измеренного аппаратом «ЭДТВ ГемоДин» по методу ОКО и Короткова (МК) показал, что уровни САД и ДАД, а также АДср, у пациентов обеих групп, как исходно, так и по окончании исследования, были в пределах нормы. Однако, спустя две недели приема диетического продукта в

основной группе указанные показатели стали статистически значимо ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,05$) (Таблица 14).

Таблица 14 – Показатели артериального давления в сравниваемых группах при стандартной терапии и в комплексе с селеном

Уровень АД в мм.рт.ст.	Визиты	Основная группа, (n=38) Me [Q25:Q75]	Группа сравнения, (n=37) Me [Q25:Q75]	p
САД, ОКО	V1	115,5 [105,0:131,0]	117,0 [110,0:121,0]	0,912
	V 2	112,0 [107,0:122,0]	120,0 [114,0:127,0]	0,045
ДАД, ОКО	V 1	58,0 [52,0:66,0]	61,0 [55,0:70,0]	0,284
	V 2	54,5 [50,0:60,0]	60,0 [55,0:67,0]	0,027
АДср, ОКО	V 1	86,0 [81,0:98,0]	87,0 [82,0:94,0]	0,503
	V 2	83,0 [80,0:90,0]	90,0 [83,0:96,0]	0,016
САД, МК	V 1	121,0 [114,0:140,0]	126,0 [120,0:134,0]	0,537
	V 2	121,0 [114,0:130,0]	120,0 [114,0:127,0]	0,013
ДАД, МК	V 1	76,0 [70,0:86,0]	76,0 [72,0:82,0]	0,537
	V 2	73,0 [70,0:80,0]	80,0 [72,0:84,0]	0,031

Таким образом, изучение гемодинамики и вязкостно-эластических свойств сосудистой стенки в сравниваемых группах позволило установить статистически значимо лучшие изменения в группе больных, получавших селен, что свидетельствует об улучшении эластических свойств артериальной стенки на фоне нутритивной коррекции, сосудистого тонуса, определяющего артериальную жесткость.

3.6. Вариабельность сердечного ритма и качество жизни больных Q-инфарктом миокарда в сравниваемых группах

Наряду со стандартными методами обследования исследуемых пациентов Q-ИМ получились интересные результаты при изучении клинико-

физиологических показателей при анализе ВРС. Большинство показателей ВРС обеих групп сопоставимы как в начале, так и в конце лечения (Таблица 15).

Таблица 15 – Показатели кардиоинтервалометрии в сравниваемых группах пациентов Q-ИМ

Параметры КИМ	Группы	Визит 1 (основная, n=45 сравнения, n=45)	Визит 2 (основная, n=43, сравнения, n=43)	Визит 3 (основная, n=28, сравнения, n=25)
ЧСС, уд. в мин	основная	67,9 [61,8:73,1]	64,0 [58,7:69,5] *	64,8 [58,3:70,1]
	сравнения	67,5 [64,8:77,7]	68,2 [60,9:73,9]	65,7 [55,1:76,0]
SDNN, мс	основная	22,5 [17,8:31,1]	22,2 [20,1:32,4]	28,2 [22,4:34,2]
	сравнения	23,7 [15,6:32,7]	20,9 [18,4:31,5]	24,5 [22,5:38,5] *
HF, мс ²	основная	53,6 [31,1:139]	70,1 [33,8:132,2]	91,2 [47,0:227]
	сравнения	48,6 [19,8:99,5]	59,1 [28,3:92,0]	150,6 [54,1:207] *
LF, мс ²	основная	87,7 [41,1:252]	84,9 [45,4:137]	90,5 [63,1:190]
	сравнения	81,0 [33,9:156]	83,6 [44,7:149]	107,5 [57,8:216,7]
CV, %	основная	2,5 [2,2:3,4]	2,5 [2,1:3,2]	3,0 [2,6:3,6]
	сравнения	2,9 [1,8:3,5]	2,6 [2,1:3,5]	2,7 [2,2:4,0]
SI	основная	450 [267:846]	4230 [232,7:677]	269 [173:516]
	сравнения	503 [281,1:1116]	501 [248,2:843]	374 [195:481]

Примечания: * – $p < 0,05$, по сравнению с исходным уровнем внутри группы;

** – $p < 0,05$ – между сравниваемыми группами на визитах.

Как видно из приведенных в таблице 15 данных, на этапе стационарного лечения в основной группе с нутритивной поддержкой органическим селеном статистически значимо снизились показатели ЧСС на 2 визите (с 67,9 уд/мин [61,8:73,1] до 64,0 уд/мин [58,7:69,5], $p < 0,05$), а группе сравнения подобных различий на всем протяжении исследования не отмечено.

Один из важных показателей КИМ – SDNN имеет нормальные значения в пределах 40-80 мс. У всех исследуемых пациентов Q-ИМ исходный уровень SDNN был около 22,8 мс [16,8:31,4], (критическое значение!) и к концу

исследования не достиг нормы ни у одного из пациентов, что обусловлено тяжестью ИМ мс (30,9 [22,5:34,7]).

По полученным нами результатам коэффициент вариации (CV) в обеих группах ниже нормальных значений (норма 3-12%) на протяжении всего наблюдения и отмечается лишь тенденция к его росту.

У всех наблюдаемых больных показатель SI в острый период ИМ превышал норму в несколько раз (норма 50-150 усл. ед.) и достиг 457,1 усл. ед. [267,2:947]. Несмотря на проводимое лечение, на протяжении всего наблюдения показатель SI не достигал нормы ни у одного из пациентов сравниваемых групп.

Значения показателей спектрального анализа ВРС обеих групп больных имеют очевидный рост спектральной мощности кривой, огибающей динамический ряд кардиоинтервалов, в HF диапазоне.

Полученные нами данные имеют тенденцию к увеличению показателей LF, хоть и недостоверную, но более выраженную в группе сравнения. В то же время, в основной группе на втором визите (V2) имеет место уменьшение данного показателя.

Комплексная оценка ВРС предусматривает диагностику функциональных состояний. По данным спектрального анализа сердечного ритма вычисляются следующие показатели комплексной оценки функционального состояния сравниваемых групп: индекс централизации ($IC=(HF+LF)/VLF$), который отражает степень преобладания недыхательных составляющих синусовой аритмии ((HF+LF) над дыхательными – HF. Фактически – это количественная характеристика соотношений между центральным и автономным контуром регуляции сердечного ритма, а также индекс вагосимпатического взаимодействия LF/HF. С помощью специализированного комплекса Варикард-экспресс по данным анализа ВРС вычисляется показатель активности регуляторных систем (ПАРС), который позволяет дифференцировать различные степени напряжения регуляторных систем и оценивать комплексно адаптационные возможности организма (Таблица 16).

Таблица 16 – Показатели комплексной оценки функционального состояния ВНС сравниваемых групп с Q-ИМ на разных стадия заболевания

Параметры	Визит	Основная группа	Группа сравнения	p
ИС усл. ед.	V1	5,4±0,9	4,9±0,5	0,4
	V2	3,4±0,5	5,6±1,1	0,03
	V3	3,0±0,5	4,0±0,9	0,9
ПАРС	V1	4,7±0,2	4,9±0,3	0,8
	V2	4,6±0,2	4,4±0,2	0,5
	V3	4,2±0,3	5,2±0,4	0,04

Как видно, из таблицы 16 при исходно сопоставимых значения ИС в обеих группах, через две недели нутритивной коррекции селеном на фоне стандартной медикаментозной терапии в основной группе стал значимо ниже, чем в контрольной (3,3±0,5 усл.ед. против 5,6±1,1, усл.ед., p=0,03, соответственно).

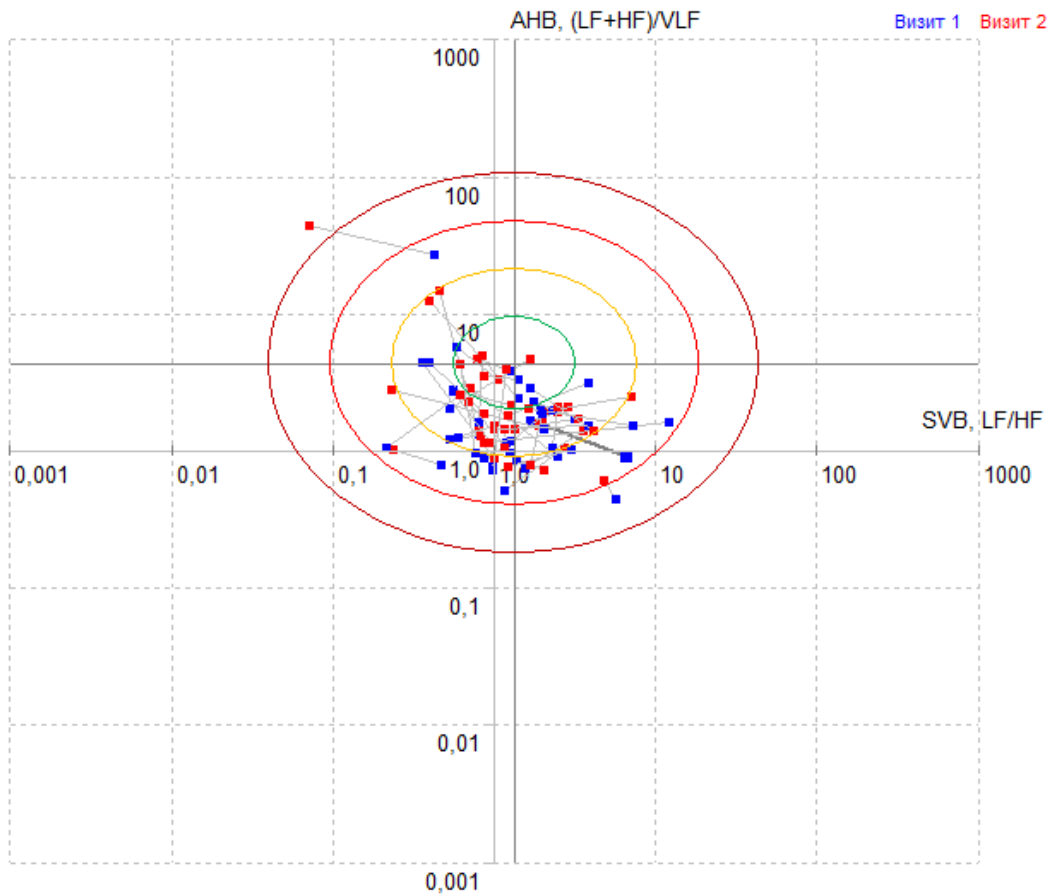
Все пациенты на протяжении исследования находились в состоянии выраженного напряжения регуляторных систем, которое связано с активной мобилизацией защитных механизмов, в том числе повышения активности симпатoadреналовой системы и системы гипофиз-надпочечники, что соответствует уровню ПАРС=4-6 баллов. Однако в основной группе спустя месяц применения нутритивной коррекции селеном уровень ПАРС стал достоверно ниже по сравнению с контрольной группой (4,2±0,3 против 5,2±0,4, p=0,04), что свидетельствует о повышении функциональных резервов организма.

Применение спектрального анализа позволяет количественно оценить различные частотные составляющие колебаний ритма сердца и наглядно графически представить соотношение разных компонентов СР, отражающих активность определенных звеньев регуляторного механизма.

В основной группе спустя месяц нутритивной коррекции мы видим комплексное улучшение функционального состояния организма за счет статистически значимого увеличения симпатовагального баланса (VLF/ (LF+HF)) при неизменном гуморально-вегетативном (Рисунок 7). При анализе того же

графика контрольной группы статистически значимых различий, как в начале, так и в конце лечения не выявлено (Рисунок 8).

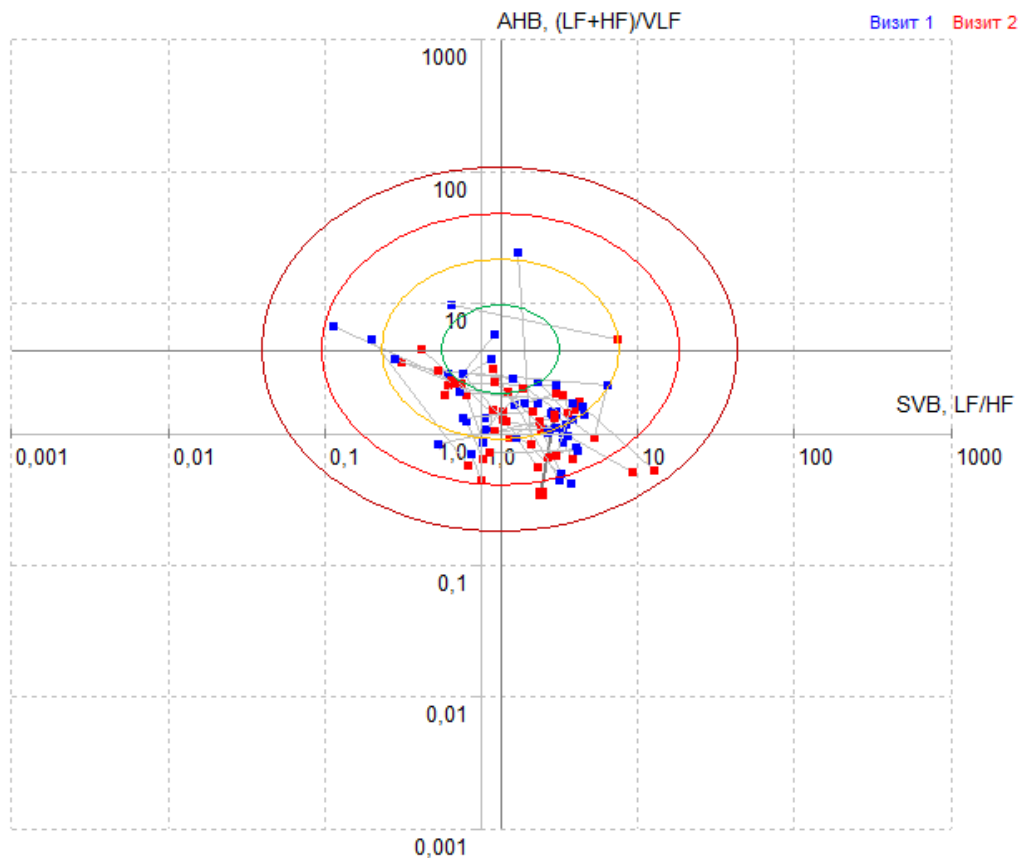
График SVB/АНВ



$t(x)=0,973$, $Md=-0,0605$, $s=0,4077$, $n=43$ различия недостоверны
 $t(y)=2,3$, $Md=0,1179$, $s=0,3362$, $n=43$ различия достоверны

Рисунок 7 – компоненты сердечного ритма основной группы: индекса централизации ($IC=(HF+LF)/VLF$)
индекса вагосимпатического взаимодействия LF/HF ($p<0,05$)

График SVB/АНВ



$t(x)=0,24$, $Md=-0,0154$, $s=0,4418$, $n=47$ различия недостоверны
 $t(y)=1,319$, $Md=-0,0744$, $s=0,3867$, $n=47$ различия недостоверны

Рисунок 8 – компоненты сердечного ритма группы сравнения: соотношение индекса централизации ($IC=(HF+LF)/VLF$), индекса вагосимпатического взаимодействия LF/HF ($p>0,05$)

Сердечный ритм – это отражение активности одного из элементов транспортных механизмов системы кровоснабжения, которая способствует обеспечению всех тканей организма без исключения питательными веществами, кислородом и т.д., а также транспорт метаболитов, углекислого газа к органам выделения. В связи с этим, мы провели корреляционный анализ взаимосвязи биохимических показателей крови, коагулограммы, а также уровня селена с различными параметрами математического анализа ритма сердца, результаты которого представили в виде корреляционных плеяд. На V1 определяется 17 статистически значимых ($p < 0,05$) корреляционных связей (Рисунок 9).

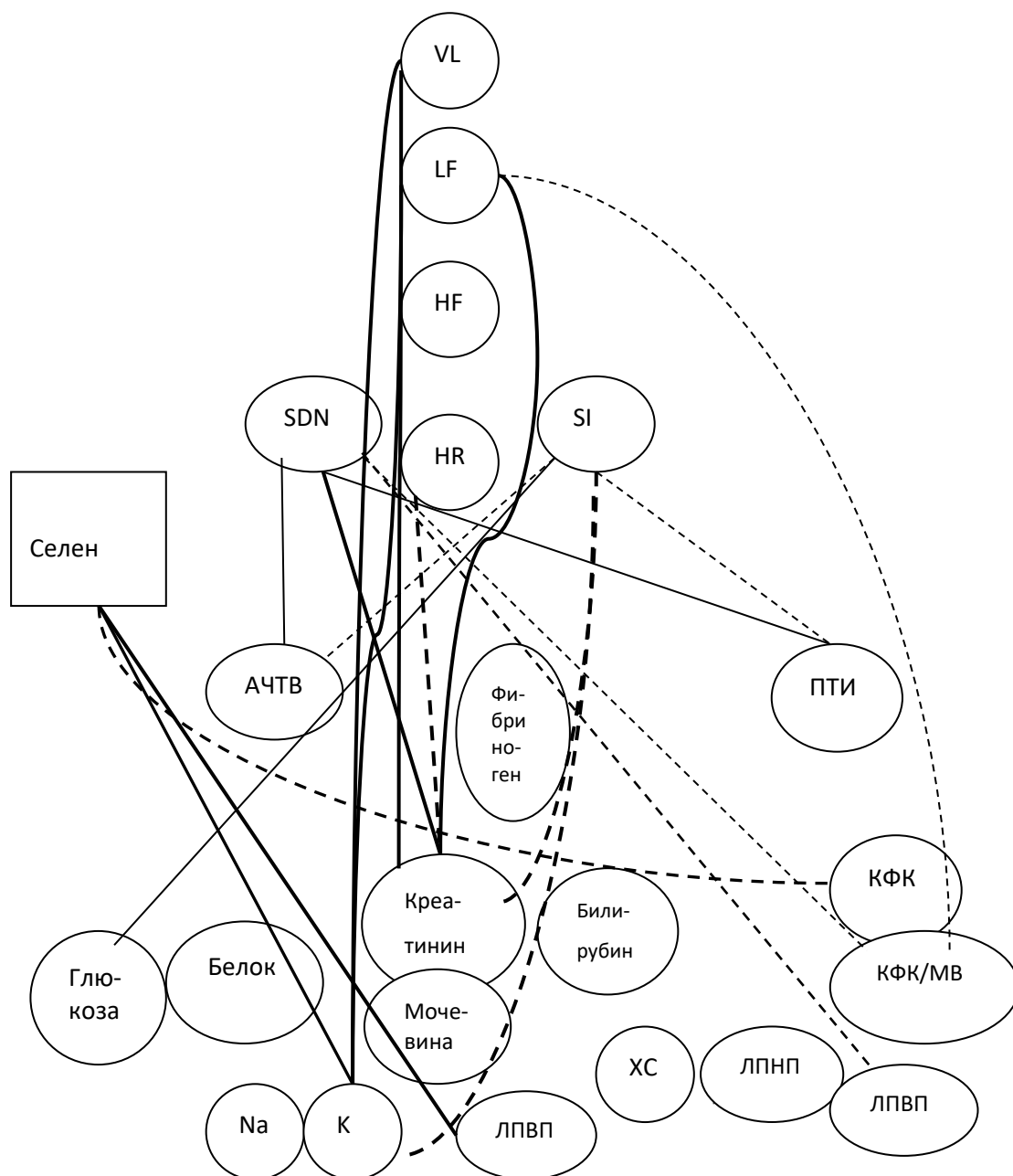


Рисунок 9 – Корреляционная плеяда, отражающая характер корреляционных взаимосвязей между биохимическими показателями, уровнем селена, реологическими свойствами крови и математического анализа ритма сердца на визите 1

Примечание: Прямые корреляции представлены в виде сплошных линий, отрицательные – в виде штриховых линий, $p < 0,05$. Толщина линий отражает силу корреляций. **Na** – натрий сыворотки венозной крови, **K** – калий сыворотки венозной крови, **КА** – коэффициент атерогенности, **АЧТВ** – активированное частичное тромбопластиновое время, **ПТИ** – протромбиновый индекс, **ЛПНП** – липопротеиды низкой плотности, **КФК** – креатинфосфокиназа

На рисунке 8 ряд корреляций имеют очевидную физиологическую интерпретацию. Так, обращают на себя внимание позитивные корреляции системы гемостаза SDNN–АЧТВ ($r=0,28$, $p=0,014$); SDNN–ПТИ ($r=0,25$, $p=0,04$), SDNN–фибриноген ($r=-0,5$, $p=0,0002$) и неблагоприятные SI–АЧТВ ($r=-0,3$, $p=0,005$), SI–ПТИ ($r=-0,25$, $p=0,04$), SI–фибриноген ($r=0,5$, $p=0,004$). Очевидна интерпретация положительной негативной корреляции SI–глюкоза ($r=0,25$, $p=0,02$), отражающая влияние стресс-реализующих систем на уровень гликемии. Ряд корреляций биохимических показателей с характеристиками ВРС требуют более сложного анализа: например, показатели КФК–МВ имеют отрицательные корреляции с SDNN ($r=-0,25$, $p=0,026$), что, возможно, отражает роль трофотропных (парасимпатических) влияний ВНС в уменьшении концентрации маркеров повреждения миокарда; аналогично уровень калия отрицательно коррелирует с активностью стресс-реализующей системы ($r=-0,23$, $p=0,039$). Важно, что селен, вероятно, усиливает трофотропные механизмы, положительно коррелируя с уровнем калия ($r=0,36$) и отрицательно – с маркерами повреждения миокарда КФК ($r= - 0,3$; $p=0,016$) и КФК–МВ ($r= - 0,4$; $p=0,0001$).

Число корреляций к V2, в подострую стадию ИМ незначительно уменьшается до 16. На V2 (Рисунок 10) структура взаимосвязей перестраивается, но тенденции остаются сходными. Следует выделить показатели положительные взаимосвязи показателей атерогенеза. Так, ОХС, имеет положительную корреляцию с HR ($r=0,28$, $p=0,01$), SI ($r=0,28$, $p=0,014$) и отрицательную с SDNN ($r=-0,23$, $p=0,042$), LF ($r=-0,24$, $p=0,039$), VLF ($r=-0,28$, $p=0,013$). ЛПНП положительно коррелируют с HR ($r=0,2$, $p=0,037$). Следует отметить, что на первом визите была также отрицательная корреляция коэффициента атерогенности с SDNN ($r=-0,3$, $p=0,026$), а ЛПВП положительно коррелировал с селеном ($r=0,4$, $p=0,0002$).

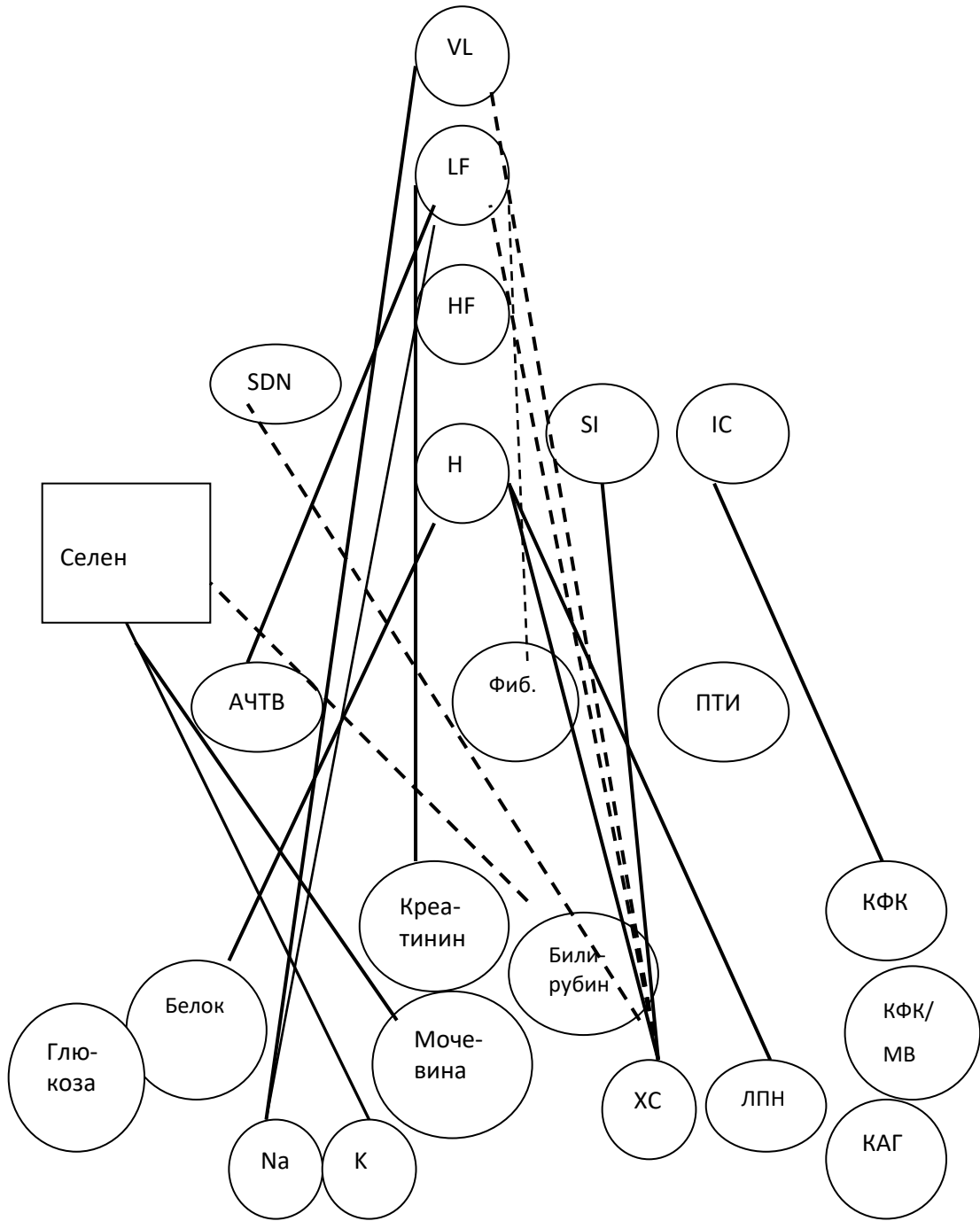


Рисунок 10 – Корреляционная плеяда, отражающая характер корреляционных взаимосвязей между биохимическими показателями, уровнем селена, реологическими свойствами крови и математического анализа ритма сердца на визите 2

Примечание: Прямые корреляции представлены в виде сплошных линий, отрицательные – в виде штриховых линий, $p < 0,05$. Толщина линий отражает силу корреляций. **Na** – натрий сыворотки венозной крови, **K** – калий сыворотки венозной крови, **КАГ** – результаты коронароангиографии.

К V3, в стадию рубцевания ИМ количество корреляций снижается значительно. Так прямой билирубин отрицательно коррелирует с HR ($r=-0,36$, $p=0,027$) и селеном ($r=-0,3$, $p=0,005$), фибриноген отрицательно коррелирует с SDNN ($r=-0,5$, $p=0,003$), LF ($r=-0,47$, $p=0,04$) и положительно со SI ($r=0,51$, $p=0,004$), а триглицериды с IC ($r=-0,4$, $p=0,03$). Это может указывать на положительное влияние селена в этом плане, т.к. пациенты на всем протяжении исследования от V1 к V3 продолжали принимать на фоне стандартной медикаментозной терапии нутритивная поддержка органическим селеном.

Таким образом, применение спектрального анализа позволяет количественно оценить различные частотные составляющие колебаний ритма сердца и наглядно графически представить соотношение разных компонентов сердечного ритма, отражающих активность определенных звеньев регуляторного механизма.

Таким образом, система мониторинга кардиоинтервалометрии с оценкой ВСР у больных Q-ИМ является эффективным средством контроля состояния пациентов, что позволило установить критическое снижение показателя SDNN, CV и превышение SI в несколько раз на протяжении всего исследования. Нутритивная поддержка органическим селеном, в комплексе со стандартной терапией привело к снижению напряжения регуляторных систем и положительно повлияло на трофотропные функции организма, отражающиеся благоприятными корреляционными изменениями биохимических показателей метаболизма, что привело к увеличению симпатовагального баланса ($VLF/ (LF+HF)$) при неизменном гуморально-вегетативном.

Повышенная напряженность регуляторных систем по данным анализа ВСР может быть также связана с эмоциональным состоянием пациентов Q-ИМ, обусловленным тяжестью самого заболевания и пребыванием в больнице. Мы провели анализ состояния больных с помощью опросников на фоне нутритивной коррекции органическим селеном и в комплексе со стандартными методами лечения (Таблица 17).

Таблица 17 – Качество жизни сравниваемых групп, оцененное опросниками

Показатели опросников	Основная группа			Контрольная группа			р между группами	
	V1 (n=42)	V2 (n=38)	р	V1 (n= 45)	V2 (n=41)	р	V1	V2
Миннесотский								
Качество жизни	22,4±3,9	24,4±3,7	0,83	20,6±3,1	26,8±3,8	0,006	0,72	0,93
HADS								
Тревога	6,6±0,4	6,0±0,5	0,011	5,8±0,6	6,0±0,6	0,86	0,25	0,66
Депрессия	6,6±0,6	6,1±0,5	0,27	5,5±0,6	6,6±0,7	0,12	0,13	0,83
SF-36								
GH	49,1 ±2,5	51,3±2,7	0,48	50,8±2,2	48,1±2,2	0,52	0,83	0,42
PF	49,0 ±4,9	56,0±3,9	0,61	48,9±4,3	55,1±3,3	0,63	0,99	0,91
RP	33,3 ±6,1	32,2±6,8	0,82	43,0±6,3	20,2±5,7	0,044	0,38	0,26
RE	44,7 ±6,2	37,0±6,7	0,83	46,1±6,4	33,5±6,2	0,54	0,98	0,73
SF	41,1 ±1,6	46,3±2,4	0,21	46,5±1,6	50,6±2,7	0,12	0,042	0,27
BP	53,3 ±4,7	56,3±4,2	0,7	48,8±4,5	53,6±3,9	0,43	0,43	0,64
VT	52,7 ±3,5	57,9±3,3	0,60	54,2±2,9	56,8±3,3	0,73	0,84	0,70
MH	58,4 ±3,0	76,0±4,2	0,044	64,2±2,5	63,7±2,6	0,52	0,21	0,92
Сиэтлская анкета								
Физические ограничения	43,1±3,2	48,7±2,8	0,29	48,3±30,3	46,9±3,3	0,86	0,30	0,70
Стабильность стенокардии	41,3±4,5	59,7±3,3	0,0005	52,0±4,7	57,3±4,7	0,14	0,058	0,63
Частота приступов стенокардии	54,2±3,7	61,6±3,4	0,006	62,4±3,0	59,5±3,4	0,84	0,10	0,70
Удовлетворенность лечением	59,7±2,4	57,9±2,6	0,72	62,0±2,2	58,5±1,9	0,58	0,44	0,83
Восприятие заболевания	31,1±2,5	37,6±3,4	0,33	41,8±2,6	40,7±2,5	0,90	0,003	0,32 3

При оценке качества жизни (КЖ) по результатам Миннесотского опросника у больных выявлено в группе сравнения достоверное увеличение числа баллов (с

20,6±3,1 до 26,8±3,8, $p=0,006$), что говорит об ухудшении их КЖ в сравнении с пациентами основной группы, где статистически значимых изменений не произошло (с 22,4±3,9 до 24,4±3,7,) ($p=0,831$). Уровень тревожно-депрессивных расстройств по результатам опросника HADS у большинства больных не имел клинических проявлений в начале исследования. Однако, следует отметить, что в основной группе с нутритивной поддержкой селеном к окончанию исследования имелось достоверное снижение количества баллов уровня тревоги (с 6,6±0,4 до 6,1±0,5, $p=0,011$), в отличие от группы сравнения.

По данным опросника SF-36 получены следующие статистически достоверные результаты: показатель ролевого функционирования, обусловленный физическим состоянием пациента (RP), стал достоверно ниже в группе сравнения (с 43,0±6,3 до 20,2±5,7, $p=0,044$), что свидетельствует о более существенном ограничении повседневной деятельности физическим состоянием пациента по сравнению с основной группой и

- показатель психологического здоровья стал достоверно выше в основной группе (с 58,4±3,3 до 76,0±3,0, $p=0,044$), что отражает увеличение положительных эмоций к концу исследования и согласуется с результатами опросника HADS, где уровень тревоги также стал ниже;

- показатель социального функционирования изначально был достоверно ниже в основной группе по сравнению с группой сравнения (41,1±1,6 против 46,5±1,6, $p=0,042$), однако спустя месяц различия стали недостоверными ($p > 0,05$).

По результатам Сиэтловской анкеты показатели качества жизни (восприятия заболевания) изначально были хуже для основной группы (31,1±2,5 против 41,8±2,6, $p=0,004$), а по окончании исследования различия стали недостоверными (37,6±3,4 против 40,7±2,5, $p=0,3$, соответственно).

Таким образом, нутритивная коррекция органическим селеном, в комплексе со стандартной терапией сопровождалась положительными изменениями в психоэмоциональном состоянии больных: улучшением качества жизни, физического состояния, социального функционирования и снижением уровня тревоги в основной группе пациентов.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В последние годы в нашей стране предпринимаются серьезные усилия для максимально возможного снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и, прежде всего, от ОКСпСТ. Значительный прогресс в лечении ОКС и ИМ произошел за последние 30 лет. В частности, восстановить кровоток в миокарде во время сердечного приступа, используя интервенционный кардиологический и тромболитический подходы были большим шагом вперед. В тоже время в мониторинге больных Q-ИМ недостаточно внимания уделяется прогностической значимости применяющихся диагностических технологий, в частности, роли таких факторов риска как артериальная жесткость, вариабельность сердечного ритма, содержание некоторых микроэлементов.

Большинство людей знают, что микроэлементы и витамины, называемые во всем мире «микронутриентами», являются важными компонентами питания в здоровом и болезненном состоянии, порой определяющее влияние на развитие и течение заболеваний. Но конкретные знания среди клиницистов остаются ограниченными, поскольку микроэлементы известны еще меньше, чем витамины. Изучение селенового статуса при различной патологии сердечно-сосудистой системы выявило снижение его уровня в сыворотке крови [217, 235], в том числе и при ИМ. Кроме того, изучения содержания уровня селена в сыворотке крови на разных стадиях развития ИМ ранее не проводилось. Хотя процесс ишемии недостаточно понятен, существует достаточно доказательств причастности АФК – свободных радикалов, запускающих процессы свободно-радикального окисления липидов, белков у пациентов с ОКС и могут вызывать разрыв ДНК потенциально опасный для нормальной клеточной функции. Гипотеза, что АФК, образующиеся при реперфузии ишемизированного миокарда, повреждают кардиомиоциты, получила значительную поддержку в течение последних 10-15 лет [128, 190]. При этом, селен в качестве компонента ГПХ способствует защите от ишемического повреждения, улучшению функционального восстановления и снижению морфологических изменений в кардиомиоцитах.

Кроме того, селен, являясь компонентом регуляторных систем антиоксидантной защиты, в условиях оксидативного стресса способствует предупреждению развития эндотелиальной дисфункции [133]. Жесткость артерий, имеющая прогностическую роль, в свою очередь модулируется сосудистым тонусом, который зависит не только от состояния эндотелия сосуда, но и от активности симпатической нервной системы [246].

Не вызывает сомнения тот факт, что качество жизни человека и его активность во многом зависят от адаптационных резервов [5]. Одним из подходов повышения адаптационных резервов организма человека, широко практикующихся в последнее время, является использование нутриентов общеукрепляющего и антиоксидантного действия [74].

Таким образом, нутритивная поддержка селеном может обеспечить безопасный и удобный способ повышения антиоксидантной защиты у больных с ОКС с различными переходными периодами ишемии миокарда.

Однако, работ, посвященных изучению нутритивного статуса, в частности, селеновой обеспеченности больных на разных стадиях ИМ, суточной потребности и возможностей нутритивной коррекции, с оценкой течения и исходов заболевания, в литературе нет, как и общих рекомендациях для профилактических и лечебных целей ССЗ, так и для Q-ИМ.

Исходя из вышеизложенного, целью нашей работы явилось изучение клинико-биохимических и функциональных характеристик больных Q-ИМ в зависимости от селенового статуса и в комплексе с нутритивной коррекцией органическим селеном.

В работе были поставлены следующие задачи:

1. Изучить обеспеченность селеном пациентов Q-ИМ на разных этапах заболевания на основании его концентрации в сыворотке крови и дать клинико-функциональную характеристику этой группе пациентов.
2. Оценить возможности нутритивной коррекции селенового статуса в составе комплексной терапии пациентов Q-ИМ лечебным продуктом,

обогащенным органической формой селена и дать клинико-биохимическую и функциональную характеристику на разных стадиях заболевания.

3. Определить основные гемодинамические показатели у больных Q-ИМ с использованием метода ОКО и оценить их динамику при стандартной медикаментозной терапии и дополнении лечения пероральной коррекцией селеном в составе «Джема».

4. Охарактеризовать в динамике состояние автономной нервной системы, общие адаптационные резервы и качество жизни пациентов Q-ИМ в зависимости от уровня селена в сыворотке крови.

В открытом сравнительном клиническом исследовании приняло участие 90 больных в возрасте от 40 до 75 лет (средний возраст $58,3 \pm 1,4$, из них 71 мужчин) с диагнозом ОКС с подъемом сегмента ST с исходом в Q-ИМ, находившихся на лечении в отделении неотложной кардиологии с БРИТ.

Исследование, с соблюдением всех правил GCP. Так как, ранее изучения уровня селена сыворотки крови не проводилось на разных стадиях Q-ИМ, то мы сформировали этапы исследования в зависимости от стадии заболевания (острая, подострая и стадия рубцевания) и разделил на госпитальный и амбулаторный этапы ведения пациентов. Подписав информированное согласие на 2-3 сутки после перевода из БРИТ в общую палату, методом случайной выборки пациенты были разделены на 2 группы: основная группа получала в дополнение к стандартной терапии вместе с пищей 20 г джема из морской капусты, обогащенного селеном (80мкг/сутки), на протяжении всего исследования, а группа сравнения получала только стандартную терапию. Наблюдение за пациентами и их лечение проводилось в стационаре в течение двух недель острого и подострого периода Q-ИМ – госпитальный этап исследования и амбулаторный – через месяц с конечным визитом в центр, что соответствовало стадии рубцевания заболевания.

Исследуемые группы были однородны по факторам риска, сопутствующей патологии, видам и тяжести ИМ, длительности госпитализации. Они также были сопоставимы по гендерно-возрастным критериям (основная группа – 45

пациентов, 80% – мужчин, средний возраст – $58,3 \pm 1,3$ и группа сравнения – 45 пациентов, 77,8% – мужчин, средний возраст – $58,2 \pm 1,5$). Положительная динамика клинических симптомов основного заболевания у пациентов с Q-ИМ была в обеих группах выражена в равной степени (ангинозные боли, одышка, сердцебиение, перебои в работе сердца и другие). Не было ни одного летального случая, повторного ИМ, декомпенсации ХСН.

Все больные, потреблявшие лечебный продукт, обогащенный органическим селеном, отмечали его хорошую переносимость и высокие органолептические свойства. За период клинических испытаний не было ни одного случая диспепсических проявлений, аллергических реакций и других неблагоприятных побочных эффектов. Это обусловлено тем, что для проведения исследования была выбрана хелатная форма селена, входящего в состав лечебного продукта-«джема», а не в виде селенитов и селенатов, которые при попадании в организм способны вызывать токсический эффект. Отмечалась высокая приверженность к терапии в обеих группах, в том числе, к диетическому продукту.

При анализе результатов нашего исследования мы учли научные литературные данные, полученные на протяжении многих лет изучения вопроса связи обеспеченности селеном с патогенезом ССЗ, которые весьма неоднозначны. Большинство исследований, демонстрирующих связь между низким уровнем селена в плазме крови и ССЗ, были получены в странах с низким потреблением селена в пище [199]. Недостаточная обеспеченность селеном также имеет место и в России. Так и в Рязанском регионе у относительно здоровых людей среднее содержание селена в сыворотке крови по данным С.С. Якушина и др. составляло $80,5 \text{ мкг/л}$ [45,150]. Поэтому, весьма актуальным является изучение содержания селена сыворотки крови у пациентов с Q-ИМ Рязанской области. При этом ранее таких исследований не проводилось на территории не только Рязанской области, но и в России.

По результатам нашего исследования мы установили, что исходное среднее содержание селена в сыворотке крови у исследуемых пациентов Q-ИМ составило $75,5 \pm 1,8 \text{ мкг/л}$, что статистически значимо ниже значений, определяемых в

популяции жителей средней полосы России, что может быть обусловлено не только геохимическими особенностями Рязанского региона. При этом у 41% пациентов установлен дефицит микроэлемента, а у 46% – критическое значение его содержания (**содержание селена ниже 70 мкг/л**) от всего числа наблюдаемых. Выраженное снижение содержания микроэлемента в острой стадии Q-ИМ, вероятно, могло быть обусловлено повышенным потреблением микроэлемента на фоне активации процессов свободно-радикального окисления, т.к. он входит в состав активного центра ГПХ, поддерживающей перекисный гемостаз. В литературе имеется ограниченное число публикаций о перераспределении селена в миокарде с накоплением в зоне ишемии и снижения его уровня в крови, что, возможно может быть расценено, как естественный механизм самоограничения ИМ [110, 187]. В эксперименте был продемонстрированный кардиопротективный эффект селена [32].

Следующим этапом мы определили содержание селена сыворотки крови в подострую стадию Q-ИМ и выявили незначительное, но статистически значимое увеличение его уровня (с $69,7 \pm 2,1$ мкг/л до $74,9 \pm 2,0$ мкг/л; $p < 0,05$), не приведшее к нормализации селенового статуса. Также в стадию рубцевания уровень селена остался ниже субоптимальных значений ($77,7 \pm 2,6$ мкг/л, $p < 0,05$) Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значимом снижении уровня селена в острую, подострую и стадию рубцевания Q-ИМ. У многих больных имеется элемент воспаления, возникающий при повреждении миокарда. Это приводит к снижению содержания селена в плазме, связанное с перераспределением его в зону воспаления, поскольку уровень селена в плазме возвращается к норме во многих случаях без нутритивной коррекции. Снижение пропорционально воспалению, которое можно оценить, например, по уровню СРБ. Именно тяжесть воспалительной реакции определяет уровень падения селена, что требует восполнение его дефицита, так предполагается, что концентрация СРБ 10-40, 41-80 и более 80 мг/л вызовет снижение уровня селена в плазме на 15-20%, примерно 35% и 50% соответственно [137].

Для оценки возможного влияния на уровень селена разных клинических состояний мы провели дополнительный анализ уровня селена в разных подгруппах больных. Возрастной анализ не продемонстрировал взаимосвязи. Полученные данные согласуются с результатами некоторых авторов, не нашедших также различий в содержании сывороточного селена у больных в первые 20 часов от начала ИМ в разных возрастных группах [101, 148]. Проведенный анализ связи исходного уровня селена сыворотки крови не установил зависимости с локализацией ИМ, характером проводившегося лечения, в частности, ТЛТ или ЧКВ. При этом в литературе подобных исследований мы не встретили. Наличие у пациентов наследственной предрасположенности, нарушение углеводного обмена, ГБ, ХСН, табакокурения в анамнезе также не повлияло на исходный уровень селена сыворотки крови. Это могло быть обусловлено тяжестью основного заболевания, определяющего снижение уровня селена, как независимый диагностический маркер Q-ИМ. Между тем, имеются отдельные публикации о сопряженности табакокурения с дефицитом селена в сыворотке крови [28], а также тяжестью ХСН [46, 111, 126], что, по-видимому, может быть связано с тем, что авторы изучали уровень селена у лиц, не страдающих Q-ИМ.

Для оценки влияния селена на метаболические процессы организма, мы попытались проанализировать связь уровня селена с основными показателями, определяемыми в рутинной практике лечения больных Q-ИМ: общего анализа крови, биохимического анализа крови, коагулограммы, маркеров некроза миокарда.

Анализ динамики липидного обмена выявил статистически значимую положительную корреляцию с ЛПВП ($r=0,4$, $p=0,005$), подтвержденный регрессионным анализом ($B=0,006\pm 0,002$ ($p=0,023$), $R=0,285$). Полученные данные в целом повторяют тенденцию результатов исследований С. Gamez et al. (1997), J. Vleys et al. (2008), где установлена благоприятная связь между уровнем селена сыворотки крови и ЛПВП, ОХС и ЛПНП [234, 236].

Следует отметить антиаритмическое влияние селена. В нашем исследовании установлена благоприятная корреляция селена с уровнем калия крови ($r=0,4$, $p=0,00001$). В работах, посвященными изучению антиаритмического действия селена, было показано снижение желудочковых аритмий при добавлении в лечение пациентов с ИМ селена [131], а низкий предоперационный уровень селена был связан с послеоперационной фибрилляцией предсердий у пациентов, перенесших операции на коронарных артериях. Возможно, антиаритмические механизмы реализуется через мембраностабилизирующее влияния ионов калия на кардиомиоциты [181]. Но у нас значимых различий в исследуемых группах и зависимости от наличия аритмий ни по клиническим проявлениям, ни по данным ХМ-ЭКГ не было выявлено, в том числе и зависимости их от уровня селена сыворотки крови.

В общем анализе крови выявлена обратная корреляционная связь уровня селена с лейкоцитами ($r=-0,2$, $p=0,042$) и нейтрофилами ($r=-0,3$, $p=0,016$), последний подтвержден регрессионным анализом ($B=-0,267\pm 0,095$ ($p=0,008$), $R=-0,401$) которое можно объяснить антиоксидантным действием селена и ингибированием воспалительного процесса в миокарде при Q-ИМ, что согласуется с рядом исследований [176, 192]. Так недавний мета-анализ Djalalinia S, (2021) показал положительное влияние использования добавок селена на такие маркеры воспаления, как высокочувствительный СРБ и оксид азота [253]. Также установлено в ходе нашего исследования положительное влияние селена на гомеостазис: выявлена отрицательная корреляция уровня тромбоцитов ($r=-0,4$ $p=0,01$; $B=-1,44\pm 0,57$ ($p=0,014$), $R=-0,314$), МНО ($r=-0,3$, $p=0,001$; $B=-0,002\pm 0,0008$ ($p=0,004$), $R=-0,356$) и положительная с ПИ ($r=0,2$ $p=0,017$; $B=0,003\pm 0,001$ ($p=0,030$), $R=0,257$), а также АЧТВ (АЧТВ $B=-0,086\pm 0,034$ ($p=0,015$), $R=-0,312$). Наши данные согласуется с литературными: оптимальная концентрация селена сыворотки крови приводит к снижению уровня протромбина посредством влияния на активность тромбопластического фактора, общей коагуляционной способности крови за счет уменьшения общего количества тромбоцитов и понижения их функциональной активности [68].

При оценке взаимосвязи между уровнем селена в сыворотке крови на разных стадиях Q-ИМ и основными биомаркерами некроза миокарда нами установлена высокая степень позитивной корреляционной взаимосвязи с КФК ($r=-0,3$, $p=0,016$) и КФК-МВ ($r=-0,4$, $p=0,0001$). При этом уровень данных маркеров некроза миокарда в острую стадию заболевания был значительно выше в группе пациентов со сниженным уровнем селена (критический и дефицит), чем в группе с оптимальным и субоптимальным уровнем ($p<0,05$). Эти данные согласуются с результатами исследования E. Altekin et al. (2005), продемонстрировавшего зависимость уровня селена и КФК-МВ, тропонинами Т и I. Аналогичные данные были получены и в работах Kutil et al. (2010) [84] и Bayir et al. (2013) [177], где установлено снижение уровня селена у больных с ОКС в первые сутки заболевания и высокая отрицательная корреляция с тропонином I. Полученные результаты предполагают взаимосвязь уровня селена со степенью повреждения миокарда во время ишемии и реперфузии, возникающие при ИМ [227], вызывающие апоптоз и клеточную дисфункцию в кардиомиоцитах, характеризующееся повышенным окислительным стрессом, воспалением т.к. селен влияет на фосфорилирование и экспрессию селенопротеинов, входящих в состав защитной ГПХ подавляющей АФК [165]. Что подтверждает возможность использования уровня селена в качестве диагностического инструмента при Q-ИМ.

Получив благоприятные взаимосвязи уровня селена сыворотки крови пациентов Q-ИМ, мы провели анализ связи исходного уровня селена в сыворотке крови в острую стадию заболевания с лабораторными показателями (Коагулограммы, ОАК, биохимическими показателями). Мы сравнили значения этих лабораторных показателей и получили статистически значимо лучшие результаты в группе пациентов с оптимальным и субоптимальным уровнем по сравнению с группой пациентов с критическим и дефицитным уровнем селена сыворотки крови ($p<0,05$) (Таблица 4).

Среди функциональных обследований в первую очередь мы изучили динамику изменений ЭКГ-критериев ИМ на разных стадиях. Нами установлена

позитивная связь уровня селена сыворотки крови с показателями электрокардиографии, отражающими степень повреждения и некроза миокарда – амплитудой подъема сегмента ST (($r=-0,3$, $p<0,05$; ST B= $-0,024\pm 0,010$ ($p=0,012$), $R=-0,301$) и реципрокной депрессией сегмента ST ($r=-0,3$) ($p<0,05$), глубиной зубца Q ($r=-0,4$, $p<0,05$; B= $-0,093\pm 0,034$ ($p=0,008$), $R=-0,311$). Эти результаты могут быть следствием протективного эффекта микроэлемента с ограничением периинфарктной зоны и формирования рубца у больных с более высоким содержанием микроэлемента в крови. В мировой литературе мы нашли сопоставимые данные в экспериментах. Так, А.Н. Кудрин и др. (1985) моделировали ИМ на белых крысах путем перевязки левой коронарной артерии и получил электрокардиографическое подтверждение, что введение антиоксидантов, в частности, селенита натрия, способствовало уменьшению площади повреждения миокарда и постинфарктного рубца [32].

Потенциальная роль селена в развитии, прогрессировании и исходах ССЗ активно изучалась в последние десятилетия [199] и все больший научный интерес проблема приобрела в последние десятилетия. Создаются новые руководства по лечебному питанию, в том числе для отделений интенсивной терапии [136], при этом роль диетотерапии, включающей селен при данной патологии, остается до конца неубедительной, так как полностью не изучены механизмы патогенетического влияния этого микроэлемента [219]. Поэтому, мы впервые изучив клинико-функциональные характеристики больных Q-ИМ в зависимости от уровня селена сыворотки крови на разных стадиях Q-ИМ попытались с помощью нутритивной коррекции органическим селеном в дополнении к стандартной терапии улучшить течение заболевания.

Установив снижение уровня селена сыворотки крови у большинства больных Q-ИМ мы попытались устранить его дефицит. Использование диетического лечебного продукта в основной группе в острую стадию Q-ИМ привело к достоверному повышению значения средней концентрации селена в сыворотке крови с $78,7\pm 2,6$ мкг/л до $93,1\pm 3,0$ мкг/л ($p=0,000003$), что значительно отличалось от уровня селена в группе сравнения ($74,9\pm 2,0$ мкг/л), $p<0,05$ стало,

при наличии исходно сопоставимых значениях (соответственно $78,5 \pm 2,6$ мкг/л и $71,3 \pm 2,3$ мкг/л ($p > 0,05$)). А спустя месяц от начала ИМ средний уровень селена сыворотки крови еще несколько увеличился и достиг $97,6 \pm 2,7$ мкг/л, что отличается высоко достоверно ($p < 0,000001$) по сравнению с исходным содержанием селена в сыворотке крови у этих пациентов. Это объясняется высокой биодоступностью селена в составе апробируемого продукта, а именно его органической формой, усвояемость которой лучше, поскольку селен хорошо всасывается из ЖКТ по данным литературы, чем неорганической [28, 125].

Пациенты основной группы принимали одинаковую дозу лечебного диетического продукта в течение месяца наблюдения независимо от исходного уровня селена крови, так как результаты его лабораторной диагностики, проводившейся в ФБГУН «ФИЦ питания и биотехнологии», были получены только к концу исследования. Несмотря на это, у 5 человек с исходным оптимальным и субоптимальным уровнем селена потребление лечебного продукта, обогащенного селеном, привело к повышению уровня селена через 2 недели выше оптимальных значений, но, уже к 4 неделе отмечалось его снижение вновь до оптимального уровня. Возможно, это обусловлено механизмами саморегуляции организма. Важно отметить, что у этих пациентов не было зарегистрировано каких-либо побочных эффектов и нежелательных явлений. Верхние пределы содержания селена в плазме крови до появления симптомов токсичности не ясны и могут варьировать от 6 мкмоль/л до 112 мкмоль/л [137].

Таким образом, полученные результаты свидетельствует о том, что стандартная медикаментозная терапия не приводит к значимому изменению уровня селена. В то же время установлена высокая эффективность и безопасность использования селенсодержащего диетического лечебного продукта у больных Q-ИМ, позволяющего в кратчайшие сроки нормализовать селеновый статус. Безопасность исследуемого лечебного продукта является отличительной особенностью его органической формы т.к., по данным литературы, превышение нормы селена может иметь неблагоприятные последствия [223, 137].

Уникальный состав диетического (лечебного) продукта, оптимально сбалансированных компонентов и биологически активных веществ, необходимых для организма человека, в том числе в суточной дозе йода 340 мкг (в т.ч. усвояемый 33 мкг), пищевых волокон, 2г кармазина, микроэлемента селена 80 мкг в легкоусвояемой форме ферментолизата пищевых дрожжей, способствовали улучшению следующих клинико-функциональных сердечно-сосудистых показателей.

В литературе имеются противоречивые данные о корреляции между уровнем селена в плазме и метаболическими факторами риска ССЗ, но, избыточная масса тела, особенно в рамках метаболического синдрома, рассматривается, как фактор риска ССЗ [33, 111]. Последний мета-анализ Fontenelle LC, (2022) установил, что снижение уровня селена у людей с избыточной массой тела и ожирением приводит к снижению активности GTX [188]. Поэтому, нами был проведен анализ антропометрических данных сравниваемых групп и получена положительная их динамика на фоне приема комплексного применения селена в лечебных мероприятиях. При исходно сопоставимых показателях уровня массы тела ($p > 0,05$) сравниваемых групп, в основной группе имело место ее статистически значимое снижение на 2,1% через две недели и 2,9% – через месяц ($p < 0,01$), в то время, как в контрольной группе она увеличилась на 0,6% и 3,2% соответственно, в результате чего показатели значимо стали различаться в группах (соответственно $80,0 \pm 1,9$, кг против $89,2 \pm 2,7$, $p = 0,007$). Также отмечалось статистически значимое снижение ИМТ в основной группе через 2 недели – на 2,1%, ($p = 0,039$) и месяц – на 3,2% ($p < 0,01$), а в контрольной – рост на 0,7% и 2,3% ($p < 0,05$) соответственно. Окружность талии в обеих группах статистически значимо уменьшилась за месяц, но более значимо в основной группе – на 3,7% ($p < 0,01$) и на 0,5% – в группе сравнения ($p < 0,05$). Окружность бедер, исходно сопоставимая в обеих группах ($p = 0,297$), уменьшилась на 2,4% ($p < 0,01$) в основной группе и увеличение в контрольной на 2,2% ($p < 0,05$) спустя месяц, что при исходно сопоставимых ($104,2 \pm 1,3$, см против $105,6 \pm 1,4$, см) показателях стало значимо отличаться к концу исследования

(101,7±1,2, см против 107,9±1,3, $p=0,001$). Этому могло способствовать нутритивная коррекция лечебным продуктом, обогащенного селеном, основу которого представляют пищевые волокна, обеспечивающие нормализацию деятельности ЖКТ, что было отмечено в работах специалистов ФБГУН «ФИЦ питания и биотехнологии» [41]. Тем самым, улучшение антропометрических показателей способствует эффективной профилактике факторов риска и исходов ССЗ [78, 90].

Среди всех определенных лабораторных показателей к концу исследования на третьем визите в стадию рубцевания при нутритивной поддержке органическим селеном значимо выше стал уровень калия в сыворотке крови при исходно более высоком уровне его в группе пациентов без нутритивной поддержки. Обращает на себя внимание, что спустя месяц нутритивной коррекции уровень КФК-МВ был значимо ниже в основной группе больных, хоть и в пределах референсных значений. При этом следует отметить, что исходно, до начала нутритивной коррекции, группы были сопоставимы по уровню КФК-МВ, который в несколько раз превышал норму ($p>0,05$). При этом не отмечалось отрицательной динамики и/или значимых различий среди других лабораторных показателей определяемых по протоколу исследования.

По результатам ЭХО-КГ нами установлена благоприятная связь исходного уровня селена с ФВ ЛЖ ($r=0,5, p<0,05$; $V=0,103\pm 0,05$ ($p=0,041$), $R=0,255$), количеством зон акинезии ($r=-0,3, p<0,05$), размерами ЛП ($r=-0,3, p<0,05$; $V=-8,6\pm 3,4$ ($p=0,033$), $R=-0,247$) и ЛЖ (КДР ($r=-0,3, p<0,05$; $V=-0,014\pm 0,005$ ($p=0,004$), $R=-0,352$) и КСР ($r=-0,3, p=0,024$; КСР $V=-0,012\pm 0,004$ ($p=0,007$), $R=-0,333$)) и степенью митральной регургитации ($r=-0,2, p<0,05$; $V=-0,013\pm 0,01$ ($p=0,003$), $R=-0,361$), определяемые в подострую стадию ИМ. Сравнив показатели ЭХО-КГ групп с разным уровнем селена, мы установили, что размеры ЛЖ, степень МР в группе с нормальным уровнем селена сыворотки крови были меньше, а ФВ больше группы пациентов с критическим и дефицитным уровнем селена ($p<0,05$).

Важно подчеркнуть, что это прямо указывает на кардиопротективный эффект микроэлемента селена в отношении гипоксии и повреждения миокарда

при Q-ИМ, тем самым положительно влияя на глубину повреждения, ремоделирование миокарда и сроки рубцевания ИМ.

Представленные выше позитивные связи исходного уровня селена с маркерами некроза миокарда, данными ЭКГ в острую стадию, а также данными ЭХО-КГ в подострую стадию при комплексной терапии с использованием нутритивной поддержки, привели в кратчайшие сроки, спустя 2 недели, к увеличению ФВЛЖ на 4,3% ($p=0,003$), уменьшению степени митральной регургитации на 11,8% ($p<0,05$), количества зон акинезии миокарда на 65% ($p<0,0001$) в основной группе пациентов Q-ИМ.

Таким образом, коррекция селенового статуса с помощью нутритивной поддержки органическим селеном с использованием лечебного диетического продукта в комплексной терапии Q-ИМ, позволяет высказать по данным ЭХО-КГ и ЭКГ, маркеров некроза миокарда предположение об улучшении репаративных процессов и ремоделирования миокарда при более высоких уровнях селена сыворотки крови, что согласуется с литературными данными [128]. Кроме того, последний мета-анализ Yang L et al. (2022) продемонстрировал, что уровень селена значительно ниже у пациентов с ХСН, чем у здоровых людей [221]. Также в работе С.В. Селезнева и др. (2011) в Рязанской области выявлена взаимосвязь селенового статуса с показателями, характеризующими сердечные функции, ФВЛЖ, сократительную способность миокарда у больных, страдающих различными вариантами ХСН, независимо от исходного заболевания (ХРБС, дилатационная кардиомиопатия, ИБС) [46].

Если учесть, что в доклинических исследованиях сосредоточено внимание на роли селена в цитопротекции эндотелия, как микроэлемента, необходимого для защиты клеток от окислительных повреждений, вызванных АФК, то наше предположение о возрастании роли нутритивной поддержки органическим селеном, также значимо для больных Q-ИМ с точки зрения патофизиологии эндотелиальной дисфункции [133].

Для комплексной оценки состояния сердечно-сосудистой системы, в частности вязкостно-эластических свойств сосудистой стенки у больных Q-ИМ

мы использование отечественный аппарат «ЭДТВ ГемоДин», в основе которого лежит метод ОКО. Было установлено, что ПАД и СПВ превышали референсные значения для данного метода в острый и подострый периоды, а также в стадию рубцевания Q-ИМ и имели тенденцию роста к концу исследования. По результатам предыдущих исследований, СПВ стала независимым предиктором уменьшения размера ИМ в течение первых 4 месяцев после реваскуляризации у пациентов ИМпСТ [203].

Данная методика за месячный срок наблюдения позволила установить улучшение сердечной деятельности пациентов Q-ИМ на разных переходных стадиях заболевания, за счет увеличения МО на 6% и сердечного индекса на 7%, а также снижение периферического сопротивления сосудов ($p < 0,05$).

Однако, исследований по изучению гемодинамических сердечно-сосудистых показателей, полученных методом ОКО, потенциального влияния и оценке их значений на течение ИМ на разных стадиях заболевания мы не нашли в имеющейся литературе. Поэтому, была определена группа контроля для изучения данной категории показателей. В группу контроля включены сопоставимые с исследуемой группой пациенты по возрасту и полу ($n = 44$, средний возраст $54,2 \pm 1,7$, из них мужчин 67%, $p > 0,05$), не имеющие в анамнезе ИБС, но страдающие АГ, т.к. все пациенты с Q-ИМ страдали ГБ. Пол и возраст были определяющими факторами для сопоставления групп, т.к. предыдущее крупное исследование показало, что именно возраст и повышенное АД независимо связаны с артериальной жесткостью, определяемой с помощью СПВ у пациентов с недавно перенесенным ИМпСТ, в отличие от таких факторов риска, как пол, диабет, статус курения, дислипидемия и ожирение, которые не показали связи с жесткостью аорты, а также сопутствующая антигипертензивная терапия [121].

У пациентов группы с Q-ИМ выявлен статистически значимо более низкий уровень СВ и диаметр артерий, чем в контрольной группе с ГБ, что обусловлено патофизиологическими особенностями основного заболевания.

В группе контроля уровень САД по методу ОКО превысил норму, установленную для данной методики. Следует отметить, что уровень САД

методом ОКО зачастую существенно ниже, чем при использовании стандартного МК, что наблюдается и у наших пациентов. Эта разница может быть обусловлена выраженной резистентностью и жесткостью аорты, когда из-за низкой эластичности артериальной стенки волна не демпфируется, и первые тоны при использовании МК появляются раньше истинного нарастания АД, которое фиксируется, как САД методом ОКО. Из-за слабости миокарда у больных после Q-ИМ САД может быть очень низким, а ОПСС высоким. В таких случаях АГ у больных не диагностируется («скрытая» АГ), хотя требуется адекватная терапия, что требует более тщательного наблюдения пациентов и оценки дополнительных сосудистых показателей.

У лиц с повышенным АД наблюдается снижение податливости сосудистой стенки и сосудистой системы, что наблюдается и у наших больных группы контроля с ГБ. Данные показатели зависят не только от характеристик эластических свойств артериальной стенки, находящейся под манжетой, ее способности под действием изменяющегося давления изменять объем, но и ответной, функционально ассоциированной с давлением, в целом пропускной способностью артериального русла.

Таким образом, повышенное АД, могло повлиять на сосудистые показатели сравниваемых групп, в результате чего податливость сосудистой системы и артерий у пациентов Q-ИМ оказалась выше, СПВ, ПАД и ОПСС сопоставимы, а УПССфакт/УПССрасч ниже, чем в группе с ГБ. Повышенное АД негативно сказалось на сосудистых показателях у пациентов с ГБ, которые оказались сопоставимы или хуже, чем при Q-ИМ, несмотря на тяжесть самого ИМ. Но, исключив влияние повышенного АД, установлено статистически значимое увеличение СПВ и ПАД у пациентов Q-ИМ в сравнение с группой контроля на разных переходных стадиях заболевания.

Таким образом, полученные данные позволяют рассматривать ОКО, как метод оценки центральной и периферической гемодинамики у пациентов Q-ИМ. А более тщательный контроль АД у пациентов с Q-ИМ может улучшить

сосудистые показатели и улучшить течение и исход заболевания, что было также продемонстрировано в предыдущих исследованиях [55].

При оценке центральной и периферической гемодинамики с помощью метода ОКО при добавлении органического селена в комплексном лечении Q-ИМ в сравниваемых группах уже через две недели была выявлена эффективность данной терапии. Появились статистически значимые ($p=0,009$) различия показателей УПССфакт/УПССрасч за счет смещения их в основной группе в сторону дилататорной реакции сосудов, а в контрольной группе отмечена обратная тенденция – смещение в сторону констриктивной реакции сосудов ($p < 0,05$). Через две недели также статистически значимо уменьшилась податливость артерий в контрольной группе на 16%, а в основной осталась на прежнем уровне ($p > 0,05$).

Уровни САД и ДАД, а также СрАД, спустя две недели приема диетического продукта в основной группе стали статистически значимо ниже, чем в группе контроля.

Таким образом установлена эффективность и безопасность использования органической формы селена, демонстрирующая улучшение гемодинамических показателей и эластических свойств артериальной стенки при нутритивной поддержке, за счет его антиоксидантных свойств и защите сосудистой стенки, что соответствует результатами исследования SABPA, 2018 [245]: более низкие уровни селена в сыворотке могут влиять на потерю васкулопротективных эффектов селена и селенопротеинов, таких как GPX.

Состояние сердечно-сосудистой системы человека определяется также нейрогуморальными механизмами регуляции, вегетативным балансом нервной системы. К тому же, жесткость артерий среднего калибра зависит от сосудистого тонуса, который модулируется не только функцией эндотелия, но и состоянием симпатической нервной системы [91, 246]. Поэтому мы изучили взаимосвязи уровня селена, биохимических и реологических характеристик крови у пациентов Q-ИМ на фоне стандартной медикаментозной терапии и нутритивной коррекции

органическим селеном на разных стадиях заболевания путем оценки показателей ВРС, с поиском патогенетических звеньев Q-ИМ.

Большинство показателей ВРС обеих исследуемых групп на фоне приема диетического продукта, обогащенного органическим селеном сопоставимы, как в начале, так и в конце лечения. Один из важных показателей кардиоинтервалометрии – SDNN – имеет нормальные значения в пределах 40-80 мс. Рост или уменьшение SDNN может быть связан как с автономным контуром регуляции, так и с центральным. У всех исследованных пациентов исходный уровень SDNN был в пределах критического значения и к концу исследования не достигал нормы ни у одного из пациентов, что обусловлено тяжестью Q-ИМ. Это согласуется с литературными данными, где установлено, что уменьшение величины SDNN свидетельствует об усилении активности симпатического отдела ВНС, т.е. рост влияния дыхания на ритм сердца. Так при SDNN ниже 35 мс риск летального исхода увеличивается в 10 раз [3].

При ИМ, как и при других стрессорных воздействиях на организм, мобилизация энергетических и метаболических ресурсов осуществляется симпатическим отделом ВНС. По нашим результатам, коэффициент вариации (CV) в обеих группах ниже нормальных значений (норма 3-12%) на протяжении всего наблюдения. Отмечается лишь тенденция к росту, что может свидетельствовать о смещении вегетативного баланса в сторону преобладания тонуса симпатического отдела автономной нервной системы у пациентов с Q-ИМ.

Высокий уровень напряжения регуляторных систем в острый период Q-ИМ служит сигналом не только напряжения адаптационных механизмов, но и снижения адаптационных резервов. Так, установлено, что по мере нарастания парасимпатических функций одновременно снижается напряжение, т.е. баланс смещается в сторону парасимпатического отдела. Данное обстоятельство свидетельствует об активном восстановительном процессе и о нарастании адаптационного потенциала, что имеет большое значение в социальной адаптации пациентов. Это состояние можно оценить по SI. У всех наблюдаемых нами больных показатель SI в острый период ИМ превышал норму в несколько раз

(норма 50-150 усл. ед.) и достигал $1356,2 \pm 390,6$ усл. ед. Однако, несмотря на проводимое лечение в первые дни и даже спустя месяц показатель SI не достиг нормы ни у одного из пациентов, что определяется тяжестью Q-ИМ. По данным других авторов установлено, что при наличии стенокардии SI достигает 600-700 единиц, а в прединфарктном состоянии – 900-1100 единиц [5].

В нашем исследовании высокочастотные колебания сердечного ритма (HF) увеличиваются почти в 2 раза в ходе исследования, что служит признаком улучшения состояния больных. Это можно объяснить одной из гипотез, заключающейся в том, что активность уровней регуляции тем выше, чем больше мощность соответствующих медленно-волновых составляющих спектра кривой, огибающей динамический ряд кардиоинтервалов. Поэтому, смещение периода спектральной составляющей в сторону увеличения можно интерпретировать, как передачу управления на более высокие уровни, как включение в процесс дополнительных звеньев. Преобладание спектральной мощности колебательного процесса в высокочастотном диапазоне свидетельствует о снижении напряжения, стрессорной реакции для организма и повышении адаптационного ресурса.

Наиболее изученная в настоящее время периодика сердечного ритма – низкочастотная составляющая (LF), связанная с деятельностью вазомоторного центра, характеризующая барорефлекторную реакцию артериального давления, обусловленную импульсами, идущими с рецепторов сонной артерии. В основной группе видна тенденция к снижению этого показателя на фоне лечения, а в контрольной группе, наоборот, к увеличению. Мощность VLF-колебаний ВРС является чувствительным индикатором управления метаболическими процессами и хорошо отражает энергодефицитные состояния. Как правило, эти волны ассоциируются с активностью надсегментарных отделов мозга в регуляции деятельности сердца. Высокий по сравнению с референтными значениями уровень VLF можно трактовать, как гиперадаптивное состояние, а сниженный уровень VLF указывает на энергодефицитное состояние. VLF может использоваться, как надежный маркер степени связи автономных сегментарных

уровней регуляции кровообращения с надсегментарными, в том числе, с гипофизарно-гипоталамическим и корковым уровнем.

В целом, сердечный ритм – это отражение активности одного из элементов транспортных механизмов системы кровоснабжения, которая способствует обеспечению всех тканей организма без исключения питательными веществами, кислородом и т.д., а также транспорт метаболитов, углекислого газа к органам выделения. В связи с этим, мы провели корреляционный анализ взаимосвязи биохимических показателей крови, коагулограммы, а также уровня селена с различными параметрами математического анализа ритма сердца, результаты которого представили в виде корреляционных плеяд на рисунках 6 и 7.

Ряд корреляций имеют очевидную физиологическую интерпретацию. Так, обращают на себя внимание положительные корреляции SDNN–АЧТВ ($r=0,28$); SDNN-ПТИ ($r=0,25$) и отрицательные – SI-АЧТВ ($r=-0,3$), SI-ПТИ ($r=-0,25$), отражающие взаимосвязь парасимпатического/симпатического регуляторного компонента и снижение/увеличение коагуляционного потенциала системы гемостаза соответственно. Очевидна интерпретация положительной корреляции SI-глюкоза ($r=0,25$), отражающая влияние стресс-реализующих систем на уровень гликемии.

Ряд корреляций биохимических показателей с характеристиками ВРС требуют более сложного анализа: например, показатели КФК-МВ имеют отрицательные корреляции с SDNN ($r=-0,25$), что, возможно, отражает роль трофотропных (парасимпатических) влияний ВНС в уменьшении концентрации маркеров повреждения миокарда. Аналогично уровень калия отрицательно коррелирует с активностью стресс-реализующей системы (отрицательная корреляция K-SI, $r=-0,23$). Важно отметить, что селен, вероятно, усиливает трофотропные механизмы, положительно коррелируя с уровнем калия ($r=0,36$) и отрицательно – с маркерами повреждения миокарда КФК ($r=-0,3$). Следует выделить позитивную взаимосвязь показателей атерогенеза: положительную ОХС с HR ($r=0,28$), SI ($r=0,28$) и отрицательную – с SDNN ($r=-0,23$), LF ($r=-0,24$), VLF ($r=-0,28$); ЛПНП с HR ($r=0,2$), коэффициента атерогенности с SDNN ($r=-0,3$). Все

это отражает влияние не только симпатического/парасимпатического регуляторного компонентов на увеличение/снижение проатерогенных фракций липопротеидов, но и селена, положительно влияющего на липидный профиль и процессы атерогенеза.

Конечно, при оценке совокупности исследуемых показателей, необходимо отметить снижение числа корреляций, наблюдаемое к 2 и 3 визиту, что отражает увеличение степеней свободы в ней, иными словами, уменьшение внутрисистемной напряженности. Это можно рассматривать, как положительное влияние именно нутритивной поддержки селеном, так как пациенты на всем протяжении исследования, от визита 1 к визиту 3 продолжали принимать наряду со стандартной медикаментозной терапии лечебный продукт, обогащенный органическим селеном.

Представленные данные свидетельствуют о показателях математического анализа ритма сердца коррелируют с биохимическими показателями. Данное важное положение подтверждается системной физиологией об уровне метаболизма в тканях, как определяющем факторе саморегуляции физиологических функций, в т.ч. в случае развития той или иной патологии (в нашем случае у больных с Q-ИМ).

Все пациенты на протяжении исследования находились в состоянии выраженного напряжения регуляторных систем, которое связано с активной мобилизацией защитных механизмов, в том числе повышения активности симпатoadреналовой системы и системы гипофиз-надпочечники, что соответствует уровню ПАРС=4-6 баллов. Наши исследования выявили практическое отсутствие значимых корреляционных взаимосвязей между уровнем селена и (ПАРС). Это указывает о реализации влияния селена на деятельность сердца большей частью через модуляцию метаболических процессов в тканях, о чем свидетельствуют выявленные корреляционные взаимосвязи между его уровнем в крови и некоторыми биохимическими показателями (КФК, коэффициентом атерогенности, ЛПВП, показателями гемостаза, калием, креатинином, билирубином). При этом следует отметить, что в основной группе спустя месяц

нутритивной коррекции селеном уровень ПАРС стал достоверно ниже по сравнению с контрольной группой ($4,2 \pm 0,3$ против $5,2 \pm 0,4$, $p=0,04$), что свидетельствует о повышении функциональных резервов организма. Также при исходно сопоставимых значениях ИС в обеих группах, через две неделинутритивной поддержки селеном на фоне стандартной медикаментозной терапии в основной группе стал значимо ниже, чем в контрольной ($3,3 \pm 0,5$ усл.ед. против $5,6 \pm 1,1$, усл.ед., $p=0,03$, соответственно).

Мы попытались оценить, как же влияют все полученные взаимосвязи уровня селена с клинико-лабораторными и функциональными показателями у больных Q-ИМ на фоне приема лечебного продукта в комплексе со стандартными лечебными мероприятиями на качество жизни больных и их восприятие заболевания с помощью дополнительных опросников. Следует помнить, что для наших пациентов именно восприятие своего субъективного состояния является более важным, чем улучшение инструментальных показателей, которое оценивают врачи.

Результаты опросника HADS показали отсутствие у большинства больных клинических проявлений тревожно-депрессивных расстройств в начале исследования. Однако, следует отметить, что в основной группе к окончанию исследования установлено статистически значимое снижение количества баллов уровня тревоги (с $6,6 \pm 0,4$ до $6,1 \pm 0,5$, $p=0,011$). По результатам Миннесотского опросника оценки качества жизни (КЖ) в группе сравнения выявлено достоверное увеличение числа баллов (с $20,6 \pm 3,1$ до $26,8 \pm 3,8$, $p=0,006$), что говорит об ухудшении их КЖ в сравнении с пациентами основной группы ($p=0,831$). По подсчету же результатов Сизтловской анкеты в основной группе отмечается улучшение показателей КЖ: исходно в основной группы значения по критерию восприятия заболевания были значимо хуже, чем в группе сравнения ($31,1 \pm 2,5$ против $41,8 \pm 2,6$, $p=0,004$), но к концу исследования стали сопоставимы ($37,6 \pm 3,4$ против $40,7 \pm 2,5$, $p=0,3$).

При сравнении показателей КЖ исследуемых пациентов по результатам общепризнанного опросника SF-36 с общепопуляционными выявлены следующие статистически достоверные результаты:

- показатель ролевого функционирования, обусловленный физическим состоянием пациента (RP), стал статистически достоверно ниже в группе сравнения (с $43,0 \pm 6,3$ до $20,2 \pm 5,7$, $p=0,044$), что свидетельствует о более существенном ограничении повседневной деятельности физическим состоянием пациента по сравнению с основной группой. Исходно в сравнении с общепопуляционным значением показателя RP у пациентов с Q-ИМ также были значительно ниже [130].

- показатель психологического здоровья стал достоверно выше в основной группе (с $58,4 \pm 3,3$ до $76,0 \pm 3,0$, $p < 0,05$), что отражает увеличение положительных эмоций к концу исследования и подтверждается результатами опросника HADS, где уровень тревоги тоже стал ниже;

- показатель социального функционирования изначально был достоверно ниже в основной группе по сравнению с контрольной ($41,1 \pm 1,6$ против $46,5 \pm 1,6$, $p=0,042$), однако, спустя месяц различия стали незначимыми.

Достоверных различий между группами и внутри по другим показателям SF-36 мы не выявили. Но, в сравнении с общепопуляционными данными, мы видим в некоторых из них большие различия.

Так, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE), у больных с Q-ИМ значительно снижалось к концу исследования. Это указывает, что эмоциональное состояние препятствует нормальному выполнению работы или другой привычной деятельности, включая увеличение времени на их выполнение, снижение объема выполняемой работы, снижение качественных показателей. При сравнении показателей физического функционирования (RP) мы достоверных различий не видим, однако, в основной группе имеется тенденция к их увеличению к концу исследования по сравнению с контрольной группой. Такой показатель, как интенсивность боли (BP), в нашей работе статистически не отличался от такового в общей популяции и в

сравниваемых группах, что свидетельствует об эффективной терапии, которую получали все исследуемые пациенты. Общее состояние здоровья (GH), как показатель оценки состояния здоровья в данный момент, перспективы лечения и сопротивляемости болезни в исследуемых группах, а также жизнеспособность пациентов (VT) также значимо не отличалось от среднестатистического уровня.

Таким образом, в основной группе нутритивная поддержка органическим селеном сопровождалась значимым улучшением качества жизни и снижением уровня тревоги в отличие от группы сравнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексное обследование пациентов Q-ИМ для оптимизации путей рациональной диагностики и лечения Q-ИМ с учетом селенового статуса, адаптационных резервов и состояния сосудистого русла организма, а также нутритивная коррекция дали возможность повысить значимость оценки вторичных и третичных факторов риска, а также нутритивной коррекции в комплексной терапии по результатам, полученным в нашем исследовании.

В настоящий момент не существует единой точки зрения на вклад селенодефицита в развитие и прогрессирование ССЗ, в частности Q-ИМ. Однако, нами было впервые установлено у пациентов Q-ИМ Рязанской области, для которых и так характерно геохимическое снижение содержания селена сыворотки крови, что для большинства из них (87,5%) в острую стадию заболевания (на 2-3 сутки) характерно низкое содержания уровня селена в сыворотке крови (41,7% имеют дефицит селена менее 90 мкг/л, 45,8% – его критически низкий уровень <70 мкг/л). Переход Q-ИМ в подострую стадию характеризуется повышением уровня селена в сыворотке крови (с $69,7 \pm 2,1$ мкг/л до $74,9 \pm 2,0$ мкг/л; $p < 0,05$), но не достигающем оптимальных значений. Это обусловлено накоплением селена в поврежденном миокарде, как важнейшего из компонентов антиоксидантной защиты, что, в свою очередь, вызывает значительное снижение содержания селена в крови.

При анализе связи селена с разными причинами, способными независимо влиять на его уровень в сыворотке крови, мы не выявили сопряженности ни с возрастными характеристиками и полом, ни с факторами риска (табакокурение, нарушение углеводного обмена), тактикой лечения (ТЛТ), наличием ПИКС в анамнезе и тяжестью ХСН. Оценка уровня селена сыворотки крови с высокой чувствительностью и специфичностью, может использоваться в качестве диагностического инструмента у пациентов с Q-ИМ, который имеет ряд преимуществ перед современными методами диагностики ССЗ (ЭКГ, ЭХО-КГ,

КАГ, МСКТ и др.), т.к. забор крови является быстрым, дешевым и безвредным для организма.

Проанализировав впервые сопряженность уровня селена сыворотки крови у пациентов Q-ИМ с лабораторно-инструментальными сердечно-сосудистыми показателями, мы установили значимо худшие в условиях селенодефицита и критического уровня микроэлемента результатов значения анализов крови, отражающих степень воспаления и повреждения миокарда, звенья атерогенеза, тромбогенеза (ЛПВП, билирубином, КФК, КФК-МВ, нейтрофилов, тромбоцитами, ПТИ); данных ЭКГ (степень элевации сегмента ST и глубины з. Q) и ЭХО-КГ исследований (ФВ ЛЖ, КДР, КСР, степень МР), чем при оптимальном и субоптимальном уровне селена сыворотки крови ($p < 0,05$), что может влиять на течение и исход заболевания.

Таким образом, представляется важным коррекция селенодефицита у больных Q-ИМ для улучшения патогенетических механизмов при лечении Q-ИМ. Однако, не существует общепринятых рекомендаций для коррекции нутритивного статуса при сердечно-сосудистых заболеваниях, в частности Q-ИМ. Также не нашли еще должного применения в терапии ИМ лечебное и профилактическое питания. Предположив, что использование селеносодержащего специализированного пищевого продукта для нутритивной коррекции сниженного уровня селена пациентов Q-ИМ может оптимизировать терапию за счет антиоксидантного, антиаритмического действия селена, на фоне окислительного стресса, мы впервые использовали новый лечебный продукт, обогащенный селеном – «Джем» из морской капусты, разработанный РГУП ВНИРО.

Нутритивная поддержка органическим селеном позволила нам оптимизировать обеспеченность селеном через 2 недели в подострую стадию Q-ИМ, увеличив уровень селена сыворотки крови с $78,7 \pm 2,6$ мкг/л до $93,1 \pm 3,0$ мкг/л ($p < 0,001$), а через месяц в стадию рубцевания до $97,6 \pm 2,7$ мкг/л ($p < 0,001$), что ликвидировало критическое снижение его уровня в крови в кратчайшие сроки. Использование в рекомендуемых дозах именно хелатной формы селена (т.е. в

соединение с органическими веществами) показало высокую биодоступность, безопасность и хорошую переносимость лечебного продукта у пациентов, т.к. не было выявлено ни одного побочного эффекта, нежелательного явления, отрицательной динамики лабораторных данных, даже при исходно оптимальном его уровне в сыворотке крови ни у кого не было передозировки.

Повышение уровня селена, благодаря использованию лечебного продукта, в комплексе со стандартными лечебными мероприятиями привело к улучшению ЭХО-КГ данных, отражающих репаративные процессы и ремоделирование ЛЖ (увеличению ФВ ЛЖ на 4,3% ($p=0,003$), уменьшению степени митральной регургитации на 11,8% ($p<0,05$) и количества зон акинезии миокарда ЛЖ на 65% ($p <0,0001$)); антропометрических показателей, характеризующих метаболические процессы (снижился вес 2,9%, уменьшился индекс массы тела на 3,2%, ОТ на 3,7%, ОБ на 2,4% ($p <0,01$)); значимо стал выше уровень калия, а ТГ и КФК-МВ ниже, чем у больных без нутритивной поддержки к концу исследования ($p<0,05$).

Впервые у пациентов Q-ИМ проводилась оценка состояния центральной и периферической гемодинамики методом ОКО с помощью аппарата «ЭДТВ ГемоДин» на разных стадиях заболевания. Избыточная артериальная жесткость артерий, как важнейший прогностический фактор риска ИБС, оценен с помощью показателей ПАД и СПВ у пациентов Q-ИМ. Установлено превышение верхней границы референсных значений в среднем исходно на 18% и 30%, а спустя месяц на 30% и 28% соответственно, а с поправкой на АД оказались статистически значимо выше группы контроля с ГБ (СПВ исходно на 6% и на 10% через месяц и ПАД- на 13% через месяц ($p <0,05$)).

Данная методика за месячный срок наблюдения позволила установить на разных переходных стадиях заболевания больных Q-ИМ значимое улучшение показателей центральной (увеличение МО на 6% и СИ на 7%) и периферической гемодинамики (снижение ОПСС току крови на 7 % и УПСС факт. и расч. на 7%), $p <0,05$. У пациентов Q-ИМ выявлен статистически значимо более низкий уровень СВ и диаметра артерий, в сравнении с контрольной группой ГБ ($p <0,05$).

Полученные данные позволяют рассматривать ОКО, как методику оценки центральной и периферической гемодинамики у пациентов Q-ИМ.

Нами было установлено улучшение эластических свойств артериальной стенки у пациентов Q-ИМ на фоне нутритивной поддержки органическим селеном за счет дилататорной реакции сосудов: уменьшения УПССфакт. /УПСС расч. (с 91,5 % [88,0:100,0] до 90,0 % [86,0:95,0]), что статистически значимо отличало от группы сравнения, где имелась констриктивная реакция сосудов (с 95,0 % [89,0:103,0] до 100,0 % [90,0:107,0]), ($p=0,009$) и сохранения податливости артерий ($p>0,05$) в отличие от группы без приема селена, где выявлено ее снижение на 16% ($p <0,05$).

Использование системы мониторинга КИМ с оценкой ВСР у пациентов Q-ИМ, как эффективное средство контроля состояния пациентов, позволило установить критическое снижение показателя SDNN, CV и превышение SI нормы в несколько раз на протяжении всего исследования, что указывает на снижение адаптационных резервов и тяжести заболевания. Комплексная оценка ВСР с диагностикой функционального состояния пациентов позволила установить в основной группе спустя месяц нутритивной поддержки органическим селеном улучшение функционального состояния организма за счет статистически значимого увеличения симпатовагального баланса (VLF/ (LF+HF)) при неизменном гуморально-вегетативном. При этом IC сопоставимый исходно в обеих группах, через две недели нутритивной поддержки селеном в комплексе со стандартной медикаментозной терапии стал значимо ниже, чем в группе без применения селена ($3,3\pm 0,5$ усл.ед. против $5,6\pm 1,1$, усл.ед., $p=0,03$, соответственно). Также в основной группе спустя месяц нутритивной поддержки селеном уровень ПАРС стал достоверно ниже группы сравнения ($4,2\pm 0,3$ против $5,2\pm 0,4$, $p=0,04$), что свидетельствует о повышении функциональных резервов организма.

Добавление отечественного лечебного селеносодержащего продукта, обогащенного селеном, в комплексе со стандартной терапией, как нутриента общеукрепляющего и антиоксидантного действия, привело к снижению

напряжения регуляторных систем и увеличению адаптационного потенциала организма по данным КИМ. Эти данные оказались сопоставимы с результатами, полученными при анкетировании больных: в основной группе улучшились критерии качества жизни и снизился уровень тревоги, что позволяет легче воспринимать само заболевание. При этом, селен положительно влияет на трофотропные функции организма, отражающиеся в биохимических показателях метаболизма, посредством выраженных корреляционных взаимосвязи, между показателями математического анализа ритма сердца и ряда биохимических показателей крови (КФК, коэффициентом атерогенности, калием, креатинином, билирубином). Поэтому КИМ, как метод оценки ВСР можно рекомендовать в качестве дополнения к диагностическому стандарту оценки состояния больных с Q-ИМ.

Таким образом, в мониторинге больных Q-ИМ для оптимизации лечения необходимо использовать наряду с современными методами диагностики и лечения оценку артериальной жесткой с помощью методики ОКО, ВСР с помощью КИМ, содержание селена в сыворотке крови с возможной безопасной нутритивной коррекцией лечебным диетическим продуктом – «джемом», обогащенным органическим селеном.

ВЫВОДЫ

1. У подавляющего числа больных ОКСпСТ с исходом в Q-ИМ (87,5%) установлено снижение уровня селена в сыворотке крови (дефицит селена – <90 мкг/л (41,7%), критически низкий уровень – <70 мкг/л (45,8%). Переход Q-ИМ в подострую стадию характеризуется повышением уровня селена сыворотки крови (с $69,7 \pm 2,1$ мкг/л до $74,9 \pm 2,0$ мкг/л; $p < 0,05$), не достигающем, однако, оптимальных значений, как и в стадию рубцевания ($77,1 \pm 2,0$ мкг/л).

2. У пациентов с Q-ИМ не установлено связи уровня селена сыворотки крови с возрастными характеристиками, полом, индексом массы тела, табакокурением, наличием перенесенного ИМ в анамнезе, локализацией ИМ, проводимой реперфузионной терапией ($p > 0,05$). Оптимальный и субоптимальный уровень селена сыворотки крови сопровождается более высокими показателями ЛПВП, калия и более низкими креатинфосфокиназы-МВ и тромбоцитов, уменьшением ЭКГ-критериев ишемии и повреждения миокарда (сегмента ST и зубца Q) по сравнению с дефицитом селена в острую стадию Q-ИМ ($p < 0,05$).

3. Терапия Q-ИМ в комплексе с нутритивной коррекцией хелатной формой селена в суточной дозе селена 80 мкг в течение 4-х недель позволяет безопасно ликвидировать селенодефицит, повышая его до нормального уровня ($97,6 \pm 2,7$ мкг/л, $p < 0,001$); улучшить сердечную деятельность уже в подострую стадию заболевания по данным ЭХО-КГ (статистически значимое возрастание фракции выброса ЛЖ и уменьшение числа зон акинезии, степени митральной регургитации) и показатели уровня калия, креатинфосфокиназы-МВ в сыворотке крови в стадию рубцевания, в сравнение с группой без нутритивной поддержки ($p < 0,05$).

4. Примененная методика объемной компрессионной осциллометрии с использованием отечественного аппарата «ЭДТВ ГемоДин» позволила выявить положительную значимую динамику показателей центральной и периферической гемодинамики от острой стадии до стадии рубцевания Q-ИМ: увеличение минутного объема на 7% и сердечного индекса на 7% ($p = 0,01$); снижение общего

периферического сосудистого сопротивления току крови на 7%, удельного периферического сосудистого сопротивления фактического на 4% и расчетного на 6% ($p < 0,05$). Установлено превышение референсных значений неблагоприятных предикторов прогноза сердечно-сосудистой смерти – пульсового АД и скорости пульсовой волны от острой стадии до стадии рубцевания Q-ИМ, а с поправкой на АД значимо выше группы контроля пациентов с ГБ (в острую стадию СПВ на 6% ($p=0,036$), в стадию рубцевания СПВ – на 11% ($p=0,0005$) и ПАД – на 13% ($p=0,019$)).

5. Использование методики объемной компрессионной осциллометрии позволило установить в группе больных с нутритивной поддержкой склонность к вазодилатации, а группе сравнения – к вазоконстрикции по данным удельного фактического и расчетного периферического сосудистого сопротивления ($p=0,009$); в то же время в группе сравнения выявлено снижение податливости артерий на 16% ($p < 0,05$), а в основной она сохранилась на прежнем уровне.

6. Применение кардиоинтервалометрии в исследовании дало возможность установить эффективность включения в комплекс лечебных мероприятий органического селена при Q-ИМ, поскольку привело к снижению напряжения регуляторных систем и повышению функциональных резервов организма (значимое уменьшение индекса централизации ($p=0,03$) и ПАРС ($p=0,04$)); положительно повлияло на трофотропные функции организма, отражающиеся благоприятными корреляционными связями уровня селена сыворотки крови с показателями математического анализа ритма сердца и биохимическими показателями метаболизма (уровнем калия, креатинфосфокиназы-MB, $p < 0,05$).

7. Нутритивная поддержка органическим селеном сопровождалась по результатам опросников SF-36 и Сиэтлского улучшением качества жизни больных Q-ИМ: в острую стадию Q-ИМ статистически значимо худшие показатели социального функционирования (SF-36) и восприятия заболевания (SAQ) в основной группе ($p < 0,05$) спустя месяц улучшились и стали сопоставимы с группой сравнения ($p > 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется исследовать селеновый статус больных Q-ИМ при госпитализации в первые сутки заболевания. Нутритивная коррекция с использованием лечебного продукта – «джема» из морской капусты, разработанного «Всероссийского научно-исследовательского института рыбного хозяйства и океанографии», обогащенного органическим селеном, в суточной дозе 80 мкг, может быть использована у пациентов с первых дней Q-ИМ от острой стадии до стадии рубцевания, даже до определения уровня селена сыворотки крови. Это позволит ликвидировать дефицит селена в кратчайшие сроки и оптимизировать лечение Q-ИМ в комплексной терапии, а также в целях конкретизации потенциальной терапевтической мишени улучшения процессов заживления Q-ИМ.

2. Использование аппарата «ЭДТВ ГемоДин» является дополнительным информативным, простым и доступным неинвазивным методом оценки периферической и центральной гемодинамики и может рутинно применяться при обследовании больных в острую, подострую и стадию рубцевания Q-ИМ для ранней стратификации прогностических факторов риска (скорости пульсовой волны и пульсового артериального давления).

3. Оптимизация путей рациональной диагностики и лечения Q-ИМ должна проводиться с учетом адаптационного потенциала организма и его индивидуальных особенностей на основании быстрого 5-ти минутного анализа вариабельности сердечного ритма с помощью аппарата «Варикард 2,51», что можно рекомендовать в качестве составляющей к диагностическому стандарту на разных стадиях Q-ИМ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – АД

АНС – автономная нервная система

АФК – активные формы кислорода

БАД – биологически активные добавки

БРИТ – блок реанимации и интенсивной терапии

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВНС – вегетативная нервная система

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ВРС – вариабельность ритма сердца

ГБ – гипертоническая болезнь

ГПХ – глутатионпероксидаза

ДАД – диастолическое АД

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖК – жирные кислоты

ЖКТ – желудочно-кишечного тракта

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИМ – инфаркт миокарда

КА – коронарные артерии

КДР – конечно-диастолический размер

КЖ – качество жизни

КИМ – кардиоинтервалометрия

ОКО – объемная компрессионная осциллометрия

КСР – конечно-систолический размер

КХВ – кардиохирургическое вмешательство

ЛЖ – левый желудочек

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
МНО – международное нормализованное отношение
МО – минутный объем
МР – митральная регургитация
МРТ – магнитно-резонансная томография
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
ОКО – объемная компрессионная осциллометрия
ОКС – острый коронарный синдром
ОКСпST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов
ОР – относительный риск
ОХС – общий холестерин
ПАД – пульсовое АД
ПИ – протромбиновый индекс
ПОЛ – перекисное окисление липидов
РКИ – рандомизированные клинические исследования
РНК –рибонуклеиновая кислота
САД – систолическое АД
СД – сахарный диабет
СИ – сердечный индекс
СЛР – сердечно-легочная реанимация
СОД – супероксиддисмутаза
СРБ – С-реактивный белок
СрАД – среднее АД
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ССС – сердечно-сосудистая система
ТГ – триглицериды
ТЛТ – тромболитическая терапия

УПССфакт – удельное периферическое сопротивление сосудов фактическое

УПССрасч – удельное периферическое сопротивление сосудов расчетное

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ХРБС – хроническая ревматическая болезнь сердца

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрезкожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

CV – коэффициент вариации

HR – heart rate

IC – Index of centralization

HF – High Frequency

LF – Low Frequency

SDNN – standard deviation of NN intervals

Se – селен

SI – stress index

VLF – Very Low Frequency

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ананьева, Н. Механизмы формирования тромба при атеросклерозе / Н. Ананьева, А. Хренов, Ш. Хаузер. – Текст (визуальный): непосредственный // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2002. – №2 (10) . – С. 10 – 17.
2. БАД в комплексной терапии больных ИБС, ГБ на фоне избыточной массы тела / О.И. Румянцева, В.А. Тутельян, А.В. Погожева [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Вопросы питания. – 2000. – № 1 – 2. – С. 44 – 46.
3. Баевский, Р.М. В помощь практикующему врачу. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: методические рекомендации / Р.М. Баевский. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник аритмологии. – 2001. – Т. 24. – С. 65 – 87.
4. Баевский, Р.М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р.М. Баевский, А.П. Берсенева. – М.: Медицина, 1997. – 236 с. – Текст (визуальный): непосредственный.
5. Баевский, Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии / Р.М. Баевский. –М.: Медицина, 1979. – Текст (визуальный): непосредственный.
6. Бирюкова, Е.В. Гендерные особенности variability сердечного ритма и гемодинамического обеспечения учебной деятельности студентов / Е.В. Бирюкова, Н.А. Василюк, В.В. Андрианов. – Текст (визуальный): непосредственный // Рос. медико – биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2019. – Т. 27, №2. – С. 188 – 196. doi:10.23888/ PAVLOV J 2019272188 – 196.
7. Бокерия, Л.А. Здоровье населения РФ и хирургическое лечение болезней сердца и сосудов в 1999 году / Л.А. Бокерия, Р.Г. Гудкова. – М., 2000. – 54 с. – Текст (визуальный): непосредственный.
8. Бокерия, Л.А. Острый коронарный синдром. Возможности диагностики и лечения / Л.А. Бокерия, Ю.И. Бузиашвили, В.С. Работников. – М.:

Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2004. – 286 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

9. Вишневский, А. Смертность от болезней системы кровообращения и продолжительность жизни в России / А. Вишневский, Е. Андреев, С. Тимонин. – Текст: электронный. – URL: [https:// demreview. hse.ru/data /2016/07/04/1116624105/DemRew_3_1_2016_6 – 34.pdf](https://demreview.hse.ru/data/2016/07/04/1116624105/DemRew_3_1_2016_6-34.pdf).

10. Влияние селеносодержащей биологически активной добавки к пище на обеспеченность селеном больных ишемической болезнью сердца / С.С. Якушин, В.К. Мазо, Н.С. Сазонова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестн. новых мед. технологий. – 2003. – Т.10, №3. – С.84.

11. Возможности применения метформина для коррекции эндотелиальной дисфункции и адаптационных резервов организма у больных метаболическим синдромом / А.А. Низов, Е.И. Сучкова, А.И. Гиривенко, Л.В. Никифорова. – Текст (визуальный): непосредственный // Рос. медико – биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2019. – Т. 27, №4. – С. 458 – 467. doi:10.23888/PAVLOV J 2019274458 – 467.

12. Волкотруб, Л.П. Роль селена в развитии и предупреждении заболевания (обзор) / Л.П. Волкотруб, Т.В. Андропова. – Текст: непосредственный // Гигиена и санитария. – 2001. – №3. – С.57 – 61.

13. Гарганеева, А.А. Роль приверженности лечению в клиническом течении постинфарктного периода (по данным Регистра острого инфаркта миокарда). / А.А. Гарганеева, Е.А. Кужелева, О.В. Тукиш. – Текст (визуальный): непосредственный // Комплексные проблемы сердечно–сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 8, №4. – С. 56–64. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-56-64.

14. Герасимов, А. А. Эпидемиологические аспекты инфаркта миокарда в Российской Федерации: дис. ... канд. мед. наук: 14.02.02 / Герасимов Андрей Андреевич; Центр. науч.–исслед. ин–т эпидемиологии МЗ РФ. – Москва, 2019. – 187 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

15. Глущенко, В.А. Сердечно–сосудистая заболеваемость – одна из важнейших проблем здравоохранения / В.А. Глущенко, Е.К. Иркиен. – Текст

(визуальный): непосредственный // Медицина и организация здравоохранения. – 2019. – Т. 1, № 4. – С. 56–63.

16. Голубкина, Н.А. Селен в питании: растения, животные, человек / Н.А. Голубкина, Т.Т. Папазян. – М., 2006. – 255 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

17. Громова, О.А. Селен – впечатляющие итоги и перспективы применения / О.А. Громова, И.В. Гоголева. – Текст (визуальный): непосредственный // Трудный пациент. – 2007. – № 14. – С.25 – 30.27.

18. Дербенева С.А. Влияние диетотерапии, обогащенной селеном, на психоэмоциональное состояние и адаптационный потенциал больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ожирением / Дербенева С.А, А.Р. Богданов, А.В. Погожева. – Текст (визуальный): непосредственный // Вопросы питания. – 2012. – Т. 81, № 4. – С.35–41.

19. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: клинические рекомендации / Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций: председатель – проф. М.Я. Руда // Министерство здравоохранения РФ. – М., 2013. – 162 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

20. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: клинические рекомендации / Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций: председатель – проф. М.Я. Руда // Всероссийское научное общество кардиологов. – М., 2007. – 146 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

21. Дорофиевко, Н.Н. Роль сосудистого эндотелия в организме и универсальные механизмы изменения его активности (обзор литературы) / Н.Н. Дорофиевко. – Текст (визуальный): непосредственный // Бюллетень физиологии и патологии дыхания.– 2018.– № 68.– С. 107–116.

22. Драпкина, О.М. Сосудистый возраст. Механизмы старения сосудистой стенки. Методы оценки сосудистого возраста / О.М. Драпкина, Б.А.

Манджиева. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 5. – С.74–81.

23. Ермаков, В.В. Биогеохимия селена и его значение в профилактике эндемических заболеваний человека / В.В. Ермаков. – Текст (визуальный): непосредственный // Электронный медицинский журнал. – 2004. – № 1. – С. 1 – 17.

24. Инфаркт миокарда и воспаление / И.И. Чукаева, О.Т. Богова, И.М. Корочкин [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Медицина неотложных состояний. – 2007. – № 4(11). – С. 95 – 97.

25. Использование антиоксидантов с целью коррекции факторов коронарного риска у больных ишемической болезнью сердца / С.А. Дербенева, А.В. Погожева, А.В. Васильев [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Вопросы питания. – 2003. – № 4. – С. 17 – 20.

26. Исходы, осложнения и реабилитационный потенциал при выполнении чрескожного коронарного вмешательства в различные сроки острого инфаркта миокарда / О.М. Масленникова, Н.В. Закарян, В.Н. Ардашев [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Терапия. – 2019. – № 1. – С.48–53.

27. Кислородные свободнорадикальные процессы в патогенезе ишемической болезни сердца и перспективы применения антиоксиданта коэнзима Q 10 (убихинона) для их коррекции / А.Х. Коган, А.Л. Сыркин, С.В. Дриницина, А.Б. Кузнецов. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 1997. – №12. – С.67 – 72.

28. Клиническая эффективность использования джема из ламинарии, обогащенного селеном / Л.С. Василевская, С.А. Дербенева, С.Н. Зорин [и др.]. – Текст: непосредственный // Вопросы питания. – 2009. – Т.78, №1. – С.79 – 83.

29. Концевая, А.В. Социально–экономический ущерб от острого коронарного синдрома в России / А.В. Концевая, А.М. Калинина, И.Е. Колтунов. – Текст (визуальный): непосредственный // Новости кардиологии. – 2013. – № 4. – С. 10–13.

30. Конь, И.Я. Проксиданты и антиоксиданты в питании / И.Я. Конь // Материалы V междунар. конф. «Биоантиоксидант». – М., 1998. – С. 20 – 21. – Текст (визуальный): непосредственный.
31. Коц, Я.И. Качество жизни больных с сердечно – сосудистыми заболеваниями / Я.И. Коц, Р.А. Либиц. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 1993. – №5. – С. 66 – 72.
32. Кудрин, А.Н. Определение селена в крови и органах крыс при экспериментальном инфаркте миокарда кинетическим методом / А.Н. Кудрин, И.И. Краснюк, О.А. Ефременко. – Текст (визуальный): непосредственный // Фармация. – 1985. – № 1. – С. 25 – 29.
33. Лазебник, Л.Б. Метаболический синдром и органы пищеварения / Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская. – М.: Анахарсис, 2009. – 184с. – Текст (визуальный): непосредственный.
34. Ланкин, В.З. Особенности модификации липопротеинов низкой плотности в развитии атеросклероза и сахарного диабета типа 2 / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Е.М. Кумскова. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиологический вестник. – 2008. – Т. 3, № 1. – С. 60 – 66.
35. Ланкин, В.З. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно – сосудистой системы / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 2000. – №7. – С. 58 – 71.
36. Лебедев, П.А. Модификация спектрофлуориметрического метода определения селена крови / П.А. Лебедев, А.А. Лебедев. – Текст: непосредственный // Хим. – фармац. журн. – 1996. – Т.30, №10. – С.54 – 55.
37. Лебедев, П.А. Селен и перекисное окисление липидов у больных с сердечно – сосудистыми заболеваниями / П.А. Лебедев. – Текст: непосредственный // Казан. мед. журн. – 1995. – Т.76, №4. – С.332 – 335.
38. Мазо, В.К. Новые пищевые источники эссенциальных микроэлементов и антиоксидантов / В.К. Мазо, И.В. Гмошинский, Л.И. Ширина. – М.: Миклаш, 2009. – С.14 – 15. – Текст (визуальный): непосредственный.

39. Мазурок, В.А. Объемно–компрессионная осциллометрия для оценки производительности сердца / В.А. Мазурок. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник интенсивной терапии. – 2017. – №2. – С.55–60.
40. Малая, Л.Т. Перекисное окисление липидов в оценке заживления инфаркта миокарда / Л.Т. Малая, Л.П. Реус, М.И. Бондаренко. – Текст (визуальный): непосредственный // Терапевт. арх. – 1985. – №5. – С. 52 – 58.
41. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) / Т.В. Степанова, А.Н. Иванов, Н.Е. Терешкина [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Клиническая лабораторная диагностика.– 2019.– Т. 64, № 1.– С. 34–41.
42. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции / А.В. Шабров, А.С. Галенко, Ю.П. Успенский, К.А. Лосева. – Текст (визуальный): непосредственный // Бюллетень сибирской медицины.– 2021.– Т. 20, № 2.– С. 202–209.
43. Наблюдательные исследования и регистры. Их качество и роль в современной доказательной медицине / С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, Ю.В. Лукина [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 27–86.
44. Новик, А.А. Концепция исследования качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова, П. Кайнд. – СПб.: Элби, 1999. – 140 с. – Текст (визуальный): непосредственный.
45. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – СПб.: Нева; М.: ОЛМА – ПРЕСС Звездный мир, 2002. – 320 с. – Текст (визуальный): непосредственный.
46. Обеспеченность селеном при хронической сердечной недостаточности различной этиологии / В.С. Селезнев, С.С. Якушин, С.В. Петруханова, В.К. Мазо. – Текст (визуальный): непосредственный // Вопросы питания. – 2011. – Т.80, №6. – С.62 – 66.

47. Оганов, Р.Г. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике / Р.Г. Оганов. – Текст (визуальный): непосредственный // Кардиология. – 1999. – № 2. – С. 4 – 10.
48. Оганов, Р.Г. Сердечно – сосудистые заболевания в начале XXI века: медицинские, социальные, демографические аспекты и меры профилактики / Р.Г. Оганов. – Текст (визуальный): электронный. – URL: [https:// federal book. ru/ files/ FSZ /sderghanie/2013/IV/Oganov pdf.](https://federalbook.ru/files/FSZ/sderghanie/2013/IV/Oganov.pdf)
49. Определение селена в продуктах питания: метод. указ. (МУК 4.1.033 – 95) / ГК.сан. – эпид.надзора РФ. – Изд.офиц. – М. : Б.и., 1995. – 10 с. – (Гос. система сан. – эпид. нормирования РФ. – 4.1. Методы контроля. Хим. факторы). – Текст (визуальный): непосредственный.
50. Основные сердечно–сосудистые осложнения и показатели смертности в течение первых полутора лет после перенесенного острого инфаркта миокарда: данные проспективного амбулаторного регистра ПРОФИЛЬ–ИМ / С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутишенко, Д. П. Сичинава [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 3. – С. 432–438.
51. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации, 2020 / Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно–сосудистых хирургов России. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, №11. – С.251–310.
52. Панченко, Л.Ф. Клиническая биохимия микроэлементов / Л.Ф. Панченко, И.В. Маев, К.Г. Гуревич. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2004. – С.135 – 137. – Текст (визуальный): непосредственный.
53. Первый Российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению: основные положения, алгоритмы и рекомендации / О. М. Драпкина, М. А. Ливзан, А. И. Мартынов [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13, № 1–2. – С. 259–271.

54. Плавинский, С.Л. Повышение уровня продуктов перекисного окисления липидов как фактор риска смерти в проспективном исследовании / С.Л. Плавинский, С.И. Плавинская. – Текст (визуальный): непосредственный // Физиология человека. – 2002. – Т. 28, №1. – С.116 – 120.

55. Подзолков, В.И. Эндотелиальная дисфункция у больных с контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензией / В.И. Подзолков, Т.А. Сафронова, Д.У. Наткина. – Текст (визуальный): непосредственный // Терапевт. арх.– 2019.– Т. 91, № 9.– С. 108–114.

56. Политика здорового питания. Федеральный и региональный уровни / В.А. Покровский, Г.А. Романенко, В.А. Княжев [и др.]. – Новосибирск: СГУ, 2002. – 344 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

57. Постановление Правительства Российской Федерации от 24.07.2021 N 1254 «О внесении изменений в приложение N 10 к государственной программе Российской Федерации «Развитие здравоохранения». – Москва, 2021. – Текст (визуальный): электронный. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/401464914>

58. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09.01.2020 № 1н «Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения для обеспечения в течение одного года в амбулаторных условиях лиц, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым были выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно–сосудистых заболеваний». – Москва, 2020. – Текст (визуальный): электронный. – URL: <https://base.garant.ru/73462529>

59. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ STATISTICA/ О.Ю. Реброва. – Москва: МедиаСфера, 2006. – 312 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

60. Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 5. – С. 103–158.

61. Решетник, Л.А. Биогеохимическое и клиническое значение селена для здоровья человека / Л.А. Решетник, Е.О. Парфенова. – Текст (визуальный): непосредственный // Микроэлементы в медицине. – 2001. – №2. – С.2 – 8.

62. Решетник, Л.А. Селен и здоровье человека / Л.А. Решетник, Е.О. Парфенова. – Текст (визуальный): непосредственный // Экология моря. – 2000. – №54. – С. 20 – 25.

63. Решетник, Л.А. Селен и здоровье человека / Л.А. Решетник, Е.О. Парфенова. – Текст (визуальный): непосредственный // Рос. педиатр. журн. – 2000. – №2. – С.41 – 43.

64. Рябыкина, Г.В. Вариабельность сердечного ритма / Г.В. Рябыкина, А.В. Соболев. – М.: СтарКо, 1998. – 196 с. – Текст (визуальный): непосредственный.

65. Савицкий, Н.Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики / Н.Н. Савицкий. – Л.: Медицина, 1974. – Текст (визуальный): непосредственный.

66. Селезнев, С.В. Клинико – инструментальные особенности, селеновый статус, качество жизни и прогноз хронической сердечной недостаточности ишемического генеза : автореф. дис. ... канд. мед. наук: (14.01.04 – внутр. болезни) / С.В. Селезнев ; Ряз. гос. мед. ун – т. – Рязань, 2010. – 24 с. – Текст : непосредственный.

67. Сенкевич, О.А. Мониторинг содержания селена в некоторых продуктах питания жителей Хабаровска / О.А. Сенкевич, Ю.Г. Ковальский, Н.А. Голубкина. – Текст (визуальный): непосредственный // Вопр. питания. – 2018. – Т. 87, № 6. – С. 89 – 94. doi: 10.24411 / 0042 – 8833 – 2018 – 10070.

68. Содержание церулоплазмينا, фибронектина и селена в крови больных с острым инфарктом миокарда / П.П. Чайло, А.В. Соловьев, Я.М. Ена [и др.]. –

Текст (визуальный): непосредственный // Врачебное дело. – 1992. – Т. 96, № 1. – С. 15 – 17.

69. Стрейн, Дж. Последствия превышения рекомендуемой суточной дозы микронутриентов: фолиевой кислоты и селена / Дж. Стрейн. – Текст (визуальный) : непосредственный // Вопр. питания. – 2000. – Т.69, №3. – С.50 – 53.

70. Таджиева, А.В. К вопросу о значении селена в рационе питания / А. В. Таджиева, И. А. Корнюхина. – Текст (визуальный): непосредственный // Социально – гигиенический мониторинг здоровья населения: материалы к Двдцатой Всерос. науч. – практ. конф. с междунар. участием "Социально – гигиенический мониторинг здоровья населения/ под ред. В.А. Кирюшина; РязГМУ. – Рязань, 2016. – Вып.20. – С. 161 – 165.

71. Тутельян, В.А. Реализация концепции государственной политики здорового питания населения России: научное обеспечение / В.А. Тутельян, В.А. Княжев. – Текст (визуальный): непосредственный // Вопросы питания. – 2000. – Т. 69. – С. 4 – 7.

72. Тутельян, В.А. Селен как эссенциальный дефицитный и дефицитный фактор в питании населения России / В.А. Тутельян, С.А. Хотимченко. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2001. – № 6. – С.31 – 34.

73. Факторы пятилетнего прогноза у больных, перенесших острый коронарный синдром / Н.Г. Ложкина, М.Х. Хасанова, А.А. Толмачева [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 10. – С. 18–21.

74. Физиологические и психологические методы оценки влияния биологически активных добавок к пище на функциональное состояние организма человека / И.С. Зилова, М.М. Лапкин, Р.П. Карасев [и др.] . – Текст (визуальный): непосредственный // Вестн. новых медицинских технологий. – 2004. – Т. 11, № 1 – 2. – С. 8 – 9.

75. Цикуниб, А.Д. Диетопрофилактика недостаточности селена / А.Д. Цикуниб, С.А. Завгородний. – Текст (визуальный): непосредственный // Гигиена и санитария. – 2011. – №1. – С. 66 – 68.
76. Чазов, Е.И. Проблемы первичной и вторичной профилактики сердечнососудистых заболеваний / Е.И. Чазов. – Текст (визуальный): непосредственный // Терапевт. арх. – 2002. – № 9. – С. 5 – 8.
77. Чазов, Е.И. Фармакотерапия сердечно – сосудистых заболеваний / Е.И. Чазов. – М.: Медицина, 2000. – Текст (визуальный): непосредственный.
78. Чазова, И.Е. Метаболический синдром / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка. – М.: Медиа медика, 2008. – 241с. – Текст (визуальный): непосредственный.
79. Чурсина, Т.В. Перекисное окисление липидов и антиокислительная защита у больных ишемической болезнью сердца и возможности коррекции с помощью велотренировок по методике свободного выбора нагрузки / Т.В. Чурсина, А.В. Молчанов, В.П. Михин. – Текст (визуальный): непосредственный // Терапевт. арх. – 2007. – № 1. – С. 48 – 52.
80. Шахнович, Р.М. Эволюция лечения инфаркта миокарда за последние десятилетия. Значение работ Е.И. Чазова / Р. М. Шахнович, М. Я. Руда. – Текст (визуальный): непосредственный // Терапевт. арх. – 2019. – Т.91, №6. – С. 25 – 33.
81. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics / A.K. Malakar, D. Choudhury, B. Halder [et al.]. – Text : visual // J Cell Physiol. – 2019. – Vol. 234, № 10. – P. 16812–16823. doi: 10.1002/jcp.28350.
82. A systematic review of recent cardiac rehabilitation meta–analyses in patients with coronary heart disease or heart failure / N. Oldridge, M. Pakosh, S.L. Grace [et al.]. – Text: visual // Future Cardiol. – 2019. – Vol.15. – P.227–249.
83. Acute selenium toxicity associated with a dietary supplement / J.K. MacFarquhar, D.L. Broussard, P. Melstrom [et al.]. – Text : visual // Arch. Intern. Med. – 2010. – Vol. 170. – P. 256 – 261.87

84. Alterations in serum selenium levels and their relation to troponin I in acute myocardial infarction / B. Kutil, P. Ostadal, J. Vejvoda [et al.]. – Text : visual // *Mol. Cell. Biochem.* – 2010. – Vol. 345. – P. 23 – 27. 88
85. Amarowicz, R. Tree Nuts and Peanuts as a Source of Natural Antioxidants in our Daily Diet / R. Amarowicz, R.B. Pegg. – Text : visual // *Curr Pharm Des.* – 2020. – Mar 18. doi: 10.2174/1381612826666200318125620.
86. Antioxidant nutrients: A systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient / D.K. Heyland, R. Dhaliwal, U. Suchner, M.M. Berger. – Text : visual // *Intensive Care Med.* – 2004. – Vol. 31. – P. 327 – 337.
87. Aortic Pulse Wave Velocity as Adjunct Risk Marker for Assessing Cardiovascular Disease Risk: Prospective Study / C.A. Valencia–Hernández, J.V. Lindbohm, M.J. Shipley [et al.]. – Text : visual // *Hypertension.* – 2022. – Vol. 79, № 4. – P. 836–843. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17589.
88. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta–analysis of prospective observational data from 17,635 subjects / Y. Ben–Shlomo, M. Spears, C. Boustred [et al.]. – Text : visual // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – Vol. 63, № 7. – P. 636–646. Doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.063.
89. Aortic Stiffness and Infarct Healing in Survivors of Acute ST–Segment–Elevation Myocardial Infarction / M. Reindl, C. Tiller, M. Holzknrecht [et al.]. – Text : visual // *J Am Heart Assoc.* – 2020. – Vol. 9, № 3. – P. e014740. Doi: 10.1161/JAHA.119.014740.
90. Aortic stiffness is associated with elevated high-sensitivity cardiac troponin T concentrations at a chronic stage after ST-segment elevation myocardial infarction / H.J. Feistritz, G. Klug, S.J. Reinstadler [et al.]. – Text : visual // *J Hypertens.* – 2015. – Vol. 33. – P. 1970–1976.
91. Arterial stiffening influence of sympathetic nerve activity: evidence from hand transplantation in humans / C. Giannattasio, M. Failla, S. Lucchina [et al.]. – Text : visual // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 45, № 4. – P. 608–11. doi: 10.1161/01.HYP.0000157368.09939.88. Epub 2005 Feb 7. PMID: 15699439.

92. Association between depression and worse disease – specific functional status in outpatients with coronary artery disease / J.A. Spertus, M. McDonell, C.L. Woodman, S.D. Fihn. – Text : visual // *American Heart Journal*. – 2000. – Vol. 140. – P. 105 – 110.
93. Association between reduced heart rate variability and left ventricular dilatation in patients with a first anterior myocardial infarction / J. – H.E. Dambrink, Y.S. Tuininga, W.H. Van Gilst [et al.] . – Text : visual // *Brit. Heart J*. – 2001. – Vol. 72. – P. 514 – 520.
94. Association of circulating selenium concentration with dyslipidemia: Results from the NHANES / Y.Q. Huang, G. Shen, K. Lo, J.Y. Huang. – Text : visual // *J Trace Elem Med Biol*. – 2020. – Vol. 58. – P. 126438. doi: 10.1016 /j.jtemb. 2019. 126438.
95. Association of Estimated Pulse Wave Velocity With Survival: A Secondary Analysis of SPRINT / C. Vlachopoulos, D. Terentes–Printzios, S. Laurent [et al.]. – Text : visual // *JAMA Netw Open*. – 2019. – Vol. 2, № 10. – P. e1912831. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.12831. PMID: 31596491; PMCID: PMC6802234.
96. Auscultatory measurement of arterial pressure during anaesthesia: a reassessment of Korotkoff sounds / E. Pereira, C. Prys Roberts, J. Dagnino [et al.]. – Text : visual // *Eur. J. Anaesthesiol*. – 1985. – Vol. 2. – P. 11–20.
97. Banuelos, G.S. Selenium in the environment and human health / G.S. Banuelos, Z.Q. Lin, X. Yin. – Boca Raton: CRC Press, 2013. – 248 p. – Text : visual.
98. Bates, C.J. Selenium status and its correlates in a British national diet and nutrition survey: people aged 65 years and over / C.J. Bates, C.W. Thane, A. Prentice. – Text : visual // *J Trace Elem Med Biol*. – 2002. – Vol. 16. – P. 1 – 8.
99. Beck, M.A. Selenium deficiency and viral infection / M.A. Beck, O. Levander, J. Handy. – Text : visual // *J of Nutr*. – 2003. – Vol. 133. – P. 1463S – 67S.
100. Bleys, J. Serum selenium and diabetes in U.S. adults / J. Bleys, A. Navas – Acien, E. Guallar. – Text : visual // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30. – P. 829 – 34.

101. Bleys, J. Serum selenium levels and all – cause, cancer, and cardiovascular mortality among US adults / J. Bleys, A. Navas – Acien, E. Guallar. – Text : visual // Arch. Intern. Med. – 2008. – Vol. 168. – P. 404 – 410. 100
102. Blood pressure and blood selenium: A cross – sectional and longitudinal population study / T.S. Nawrot, J.A. Staessen, H.A. Roels [et al.]. – Text : visual // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 628 – 633.
103. Brigelius – Flohé, R. Glutathione peroxidases / R. Brigelius – Flohé, M. Maiorino. – Text : visual // Biochim. Biophys. Acta. – 2013. – Vol. 183. – P. 3289 – 3303.
104. Brown, K.M. Selenium, selenoproteins and human health: a review / K.M. Brown, J.R. Arthur. – Text : visual // Public Health Nutr. – 2001. – Vol. 4. – P. 593 – 599.
105. Bulpitt, C.J. Quality of life and the heart: evaluation of therapeutic alternatives / C.J. Bulpitt, A.E. Fletcher. – Text : visual // British Journal of Clinical Practice. – 1994. – Vol.73. – P. 18 – 22.
106. Cardiovascular disease in Europe : epidemiological update 2016 / N. Townsend, L. Wilson, P. Bhatnagar [et al.] . – Text : visual // Eur Heart J. – 2016. – Vol. 37, № 42. – P. 232 – 45.
107. Cardiovascular Diseases (CVDs). Fact Sheet / World Health Organization. – Text : electronic. – URL: [www. WHO. Int](http://www.WHO.Int).
108. Cecelja, M. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension. a systematic review / M. Cecelja, P. Chowienczyk. – Text : visual // Hypertension. – 2009. – Vol. 54. – P. 1328 – 1336.
109. Cereseto, S.U. Economic development, political – economic system, and the physical quality of life / S.U. Cereseto, H. Waitzkin. – Text : visual // American Journal of Public Health. – 1986. – Vol. 76. – P. 661 – 666.
110. Chen, Y.R. Cardiac mitochondria and reactive oxygen species generation / Y.R. Chen, J.L. Zweier. – Text : visual // Circ. Res. – 2014. – Vol. 114. – P. 524 – 537.

111. Cheng, W.H. Invited commentary in response to: selenium supplementation lowers insulin resistance and markers of cardio – metabolic risk in patients with congestive heart failure: a randomised, double – blind, placebo – controlled trial / W.H. Cheng, G.F. Combs. – Text : visual // *Br J Nutr.* – 2018. – Vol. 120, № 1. – P. 1 – 2. doi: 10.1017/S0007114518001228.

112. Chengui, Xu. Selenium Modulates MMP2 Expression Through the TGF β 1/Smad Signalling Pathway in Human Umbilical Vein Endothelial Cells and Rabbits Following Lipid Disturbance / Xu Chenggui, Lu Guihua, Li Qinglang. – Text : visual // *J Trace Elem Med Biol.* – 2017. – Vol. 42. – P. 59 – 67. doi: 10.1016/j.jtemb.2017.04.006.

113. Christensen, K. Serum selenium and lipid levels: Associations observed in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2011 – 2012 / K. Christensen, M. Werner, K. Malecki. – Text : visual // *Environ Res.* – 2015. – Vol. 140. – P. 76 – 84. doi: 10.1016/j.envres.2015.03.020. Epub 2015 Mar 31.

114. Circulating levels of selenium – binding protein 1 (SELENBP1) are associated with risk for major adverse cardiac events and death / E.C. Kühn, A. Slagman, E.C.D. Kühn – Heid [et al.]. – Text : visual // *J Trace Elem Med Biol.* – 2019. – Vol. 52. – P. 247 – 253. doi: 10.1016/j.jtemb.2019.01.005. Epub 2019 Jan 12.120

115. Circulating Selenium and Cardiovascular or All–Cause Mortality in the General Population: a Meta–Analysis / S. Xiang, Z. Dai, C. Man, Y. Fan. – Text : visual // *Biol Trace Elem Res.* – 2020. – Vol. 195, № 1. – P. 55–62. doi: 10.1007/s12011–019–01847–8. Epub 2019 Jul 31. PMID: 31368032.

116. Cross – sectional relations of peripheral microvascular function, cardiovascular disease risk factors, and aortic stiffness: the Framingham Heart Study / G.F. Mitchell, J.A. Vita, M.G. Larson [et al.]. – Text : visual // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 3722 – 3728.

117. Dal, S. The Protective Effect of Antioxidants Consumption on Diabetes and Vascular Complications / S. Dal, S. Sigrist. – Text : visual // *Diseases.* – 2016. – Vol. 4, № 3. – P. 24. doi: 10.3390/diseases4030024.

118. Dallak, M. A synergistic protective effect of selenium and taurine against experimentally induced myocardial infarction in rats / M. Dallak. – Text : visual // Arch Physiol Biochem. – 2017. – Vol. 123, № 5. – P. 344 – 355. doi: 10.1080/13813455.2017.1347687.

119. Deep-learning-based risk stratification for mortality of patients with acute myocardial infarction / J.M. Kwon, K.H. Jeon, H.M. Kim [et al.]. – Text: visual // PLoS One. – 2019. – Vol. 14, № 10. – P. e0224502.

120. Determinants and prognostic relevance of aortic stiffness in patients with recent ST-elevation myocardial infarction / I. Lechner, M. Reindl, C. Tiller [et.al.]. – Text : visual // Int J Cardiovasc Imaging. – 2022. – Vol. 38, № 1. – P. 237–247. doi: 10.1007/s10554-021-02383-0. Epub 2021 Sep 2. PMID: 34476665; PMCID: PMC8818631.

121. Determination of selenium in selected food samples from argentina and estimation of their contribution to the Se dietary intake / M. Sigrist, L. Brusa, D. Campagnoli, H. Beldoménico. – Text : visual // Food Chem. – 2012. – Vol. 134. – P. 1932 – 1937. doi: 10.1016/j.foodchem.2012.03.116.

122. Development and evaluation of Seattle Angina Questionnaire: a new functional status measure for coronary artery disease / J.A. Spertus, John A. Winder, T A Dewhurst [et al.]. – Text : visual // Journal of American College of Cardiology. – 1995. – Vol. 78. – P. 333 – 341.

123. Developmental selenium exposure and health risk in daily foodstuffs: A systematic review and meta-analysis / H. Ullah, G. Liu, B. Yousaf [et al.]. – Text : visual // Ecotoxicol Environ Saf. – 2018. – Vol. 149. – P. 291–306. doi: 10.1016/j.ecoenv.2017.11.056. Epub 2017 Dec 18. PMID: 29268101.

124. Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of myocardial infarction and stroke in elderly subjects / J. Marniemi, E. Alanen, O. Impivaara [et al.]. – Text : visual // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2005. – Vol. 15, № 3. – P. 188 – 197.

125. Dietary Antioxidants, Circulating Antioxidant Concentrations, Total Antioxidant Capacity, and Risk of All-Cause Mortality: A Systematic Review and

Dose–Response Meta–Analysis of Prospective Observational Studies / A. Jayedi, A. Rashidy–Pour, M. Parohan [et al.]. – Text : visual // *Adv Nutr.* – 2018. – Vol. 9, № 6. – P. 701–716. doi: 10.1093/advances/nmy040. PMID: 30239557; PMCID: PMC6247336.

126. Dietary Micronutrient Intake and Micronutrient Status in Patients With Chronic Stable Heart Failure: An Observational Study / N.A. McKeag, M.C. McKinley, M.T. Harbinson [et al.]. – Text : visual // *J Cardiovasc Nurs.* – 2017. – Vol. 32, № 2. – P. 148 – 155.

127. Does Estimated Pulse Wave Velocity Add Prognostic Information?: MORGAM Prospective Cohort Project / J.K.K. Vishram–Nielsen, S. Laurent, P.M. Nilsson [et al.]. – Text : visual // *Hypertension.* – 2020. – Vol. 75, № 6. – P. 1420–1428. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14088.

128. Does selenium exert cardioprotective effects against oxidative stress in myocardial ischemia / F.R. Boucher, M.G. Jouan, C. Moro [et al.]. – Text : visual // *Acta Physiol Hung.* – 2008. – Vol. 95. – P. 181 – 194.

129. Dougherty, C.M. Comparison of heart rate variability in survivors and nonsurvivors of sudden cardiac arrest / C.M. Dougherty, R.L. Burr. – Text : visual // *Am J Cardiol* 2002. – Vol. 70. – P. 441 – 8.

130. Early heart rate variability alterations after acute myocardial infarction / M. Luria, D. Sapoznikov, D. Gilon [et al.]. – Text : visual // *Am Heart J.* – 2001. – Vol. 125. – P. 676 – 81

131. Effect of administration of selenium and vitamin E on heart failure and ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarct / P. Trankmann, R. Thiele, K. Winnefeld, K. Seliger. – Text : visual // *Med Klin.* – 1999. – Vol. 94 (Suppl). – P.78 – 80.

132. Effect of high – dose sodium selenite in cardiac surgery patients: a randomized controlled bi – center trial / T. Schmidt, H. Pargger, E. Seeberger [et al.] . – Text : visual // *Clin Nutr.* – 2018. – Vol. 37, № 4. – P. 1172 – 1180. doi: 10.1016/j.clnu.2017. 04.019. Epub 2017 May 2.

133. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches / Diana Jhoseline

Medina–Leyte, Oscar Zepeda–García, Mayra Domínguez–Pérez [et al.]. – Text : visual // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 8. – P. 3850. doi: 10.3390/ijms22083850.

134. Enzymatic oxidant and antioxidants of human blood platelets in unstable angina and myocardial infarction / N.R. Pandry, G. Kaur, M. Chandra [et al.]. – Text : visual // *Int J Cardiol.* – 2000. – Vol.76. – P. 33 – 38.

135. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.]. – Text : visual // *Eur Heart J.* – 2018. – Vol. 39. – P. 3021–104.

136. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. – Text : visual // *Clin Nutr.* – 2019. – Vol. 38, № 2. – P. 603 – 614. doi: 10.1016/j.clnu.2018.02.021.

137. ESPEN micronutrient guideline / M.M. Berger, A. Shenkin, A. Schweinlin [et al.]. – Text : visual // *Clin Nutr.* – 2022. – Vol. 41, № 6. – P. 1357–1424. doi: 10.1016/j.clnu.2022.02.015. Epub 2022 Feb 26. PMID: 35365361.

138. Essential hypertension and oxidative stress: New insights / J. González, N. Valls, R. Brito, R. Rodrigo. – Text : visual // *World J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 6. – P. 353 – 3.

139. Estel, C. Global Burden of Cardiovascular Disease / C. Estel, C.R. Conti. – Text : visual // *Cardiovascular innovations and applications.* – 2016. – Vol. 1, № 4. – P. 369 – 377. DOI:10.15212/CVIA.2016.0029 Corpus ID: 78757599138

140. Estimated carotid-femoral pulse wave velocity has similar predictive value as measured carotid-femoral pulse wave velocity / S.V. Greve, M.K. Blicher, R. Kruger [et al.]. – Text : visual // *J Hypertens.* – 2016. – Vol. 34. – P. 1279–1289. doi: 10.1097/HJH.0000000000000935

141. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries / K. Kotseva, D. Wood, D. De Bacquer [et al.]. – Text: visual // *Eur. J. Prev. Card Eur J Prev Cardiol.* – 2016. – Vol. 23, № 6. – P. 636–48.

142. European Food Safety Authority Scientific opinion on dietary reference values for selenium. – Text : visual // EFSA J. – 2014. – Vol. 12. doi: 10.2903/j.efsa.2014.3846.
143. Evaluation of arterial stiffness for predicting future cardiovascular events in patients with ST segment elevation and non-ST segment elevation myocardial infarction / O. Akkus, D.Y. Sahin, A. Bozkurt [et.al.]. – Text : visual // Sci World J. – 2013. – Vol. 2013. – P. 792693. doi: 10.1155/2013/792693.
144. Fink, K. Effect of selenium on early outcomes after cardiopulmonary resuscitation : A preliminary report from a retrospective data evaluation / K. Fink, H.J. Busch. – Text : visual // Med Klin Intensivmed Notfmed. – 2019. – Vol. 114, № 3. – P. 246 – 251. doi: 10.1007/ s00063 – 018 – 0412 – 3.
145. Fisinin, V.I. Producing selenium – enriched eggs and meat to improve the selenium status of the general population / V.I. Fisinin, T.T. Papazyan, P.F. Surai. – Text : visual // Crit. Rev. Biotechnol. – 2009. – Vol. 29. – P. 18 – 28. doi: 10.1080/07388550802658030.
146. Freedman, J.E. Oxidative Stress and Platelets / J.E. Freedman. – Text : visual // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2008. – Vol. 28. – P. 11 – 16.
147. From selenium to selenoproteins: Synthesis, identity, and their role in human health / L.V. Papp, J. Lu, A. Holmgren, K.K. Khanna. – Text : visual // Antioxid. Redox Signal. – 2007. – Vol. 9. – P. 775 – 806. doi: 10.1089/ars.2007.1528.
148. Gender difference in the association of serum selenium with all – cause and cardiovascular mortality / J. Li, K. Lo, G. Shen, Y.Q. Feng. – Text : visual // Postgrad Med. – 2020. – Vol. 132, № 2. – P. 148 – 155. doi: 10.1080/ 00325481. 2019. 1701864.
149. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Attaining the nine global noncommunicable disease targets; a shared responsibility / WHO. – Geneva, 2014. – Text : visual.

150. Glutathione peroxidase 1 activity and cardiovascular events in patients with coronary artery disease / S. Blankenberg, H.J. Rupprecht, C. Bickel [et al.]. – Text : visual // *N Engl J Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 1605 – 13.

151. Golubkina, N.A. The Human Selenium Status in 27 regions of Russia / N.A. Golubkina, G.V. Alfthan. – Text : visual // *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology.* – 1999. – Vol. 13. – P. 15 – 20.

152. Guidelines for reporting results of quality of life assessments in clinical trials / M. Staquet, R. Berzon, D. Osoba, D. Machin. – Text : visual // *Quality Life Results.* – 1996. – Vol. 5, №5. – P. 496 – 502.

153. GUSTO – m Investigators. An international randomised comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. – Text : visual // *N Engl X Med.* – 1997. – Vol. 337. – P. 118 – 1123.

154. Hall, R. Identification of inflammatory mediators and their modulation by strategies for the management of the systemic inflammatory response during cardiac surgery / R. Hall. – Text : visual // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2013. – Vol. 27. – P. 983 – 1033.

155. Hardy, G. Selenium supplementation in the critically ill / G. Hardy, I. Hardy, W. Manzanares. – Text : visual // *Nutr. Clin. Pract.* – 2012. – Vol. 27. – P. 21 – 33.

156. Hariharan, S. Selenium and selenoproteins: it's role in regulation of inflammation / S. Hariharan, S. Dharmaraj. – Text : visual // *Inflammopharmacology.* – 2020. – Mar 6. – P. 1 – 29. doi: 10.1007/s10787 – 020 – 00690 – x.

157. Heart Disease and Stroke Statistics–2016 Update: A Report From the American Heart Association / D. Mozaffarian, E.J. Benjamin, A.S. Go [et al.]. – Text : visual // *Circulation.* – 2016. – Vol. 133, № 4. – P. e38–360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350.

158. Heart rate variability in left ventricular hypertrophy and heart failure, and the effects of beta – blockade. A non – spectral analysis of heart rate variability in the frequency domain and in the time domain / P. Ooumel, J.S. Hermida, B. Werinerblom [et al.]. – Text : visual // *Eur Heart J.* – 2003. – Vol. 12, № 3. – P. 412 – 22.

159. Heffernan, K.S. Association between estimated pulse wave velocity and mortality in U.S. Adults / K.S. Heffernan, S.Y. Jae, P.D. Loprinzi. – Text : visual // *J Am Coll Cardiol.* – 2020. – Vol. 75. – P. 1862–1864. doi: 10.1016/j.jacc.2020.02.035

160. Heffernan, Kevin S. Estimated pulse wave velocity is associated with residual specific mortality: findings from the national health and nutrition examination survey / Kevin S. Heffernan, Sae Young Jae, Paul D. Loprinzi. – Text : visual // *J Hypertens.* – 2021. – Vol. 39. – P. 698–702. doi: 10.1097/HJH.0000000000002691.

161. Heyland, D.K. Selenium supplementation in critically ill patients: can too much of a good thing be a bad thing? / D.K. Heyland. – Text : visual // *Crit Care.* – 2007. – Vol. 11. – P. 153.

162. High – dose intravenous selenium does not improve clinical outcomes in the critically ill: a systematic review and meta – analysis / W. Manzanares, M. Lemieux, G. Elke [et al.]. – Text : visual // *Crit Care (London, England).* – 2016. – Vol. 20. – P. 356.

163. High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome the strong heart study / M.J. Roman, R.B. Devereux, J.R. Kizer [et al.]. – Text : visual // *J Am Coll Cardiol.* – 2009. – Vol. 54, № 18. – P. 1730-1734.

164. Hui, Ren. Selenium Inhibits Homocysteine – Induced Endothelial Dysfunction and Apoptosis via Activation of AKT / Ren Hui, Mu Jianjun, Ma Jingjing. – Text : visual // *Cell Physiol Biochem.* – 2016. – Vol. 38, № 3. – P. 871 – 82. doi: 10.1159/000443041.

165. IL–20 promotes hypoxia/reoxygenation–induced mitochondrial dysfunction and apoptosis in cardiomyocytes by upregulating oxidative stress by activating the PKC/NADPH oxidase pathway / K.L. Tsai, P.L. Hsieh, W.C. Chou [et al.]. – Text : visual // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* – 2020. – Vol. 1866, № 5. – P. 165684. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165684. Epub 2020 Jan 15. PMID: 31953216.

166. Impact of dietary selenium intake on cardiac health: experimental approaches and human studies / S. Tanguy, S. Grauzam, J. de Leiris, F. Boucher. – Text : visual // *Mol Nutr Food Res.* – 2012. – Vol. 56, № 7. – P. 1106 – 21. doi: 10.1002/ mnfr. 201100766.

167. In vitro and in vivo antioxidant, cytotoxic, and anti – chronic inflammatory arthritic effect of selenium nanoparticles / S. Malhotra, M.N. Welling, S.B. Mantri, K. Desai. – Text : visual // *J Biomed Mater Res B*. – 2016. – Vol. 104. – P. 993 – 1003. doi: 10.1002/jbm.b.33448.

168. Influence of serum selenium concentrations on hypertension: The Lipid Analytic Cologne cross – sectional study / H.K. Berthold, B. Michalke, W. Krone [et al.] . – Text : visual // *J Hypertens*. – 2012. – Vol. 30, № 7. – P. 1328 – 35. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835414df .

169. Invasive aortic pulse pressure is not superior to cuff pulse pressure in cardiovascular risk prediction / E. Laugesen, S.T. Knudsen, K.W. Hansen [et al.]. – Text : visual // *J Hypertens*. – 2021. – Vol. 39. – P. 607–613. doi: 10.1097/HJH.0000000000002694.

170. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham heart study / S.S. Franklin, S.A. Khan, N.D. Wong [et al.]. – Text : visual // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100, № 4. – P. 354-360.

171. Isotopic compositions of the elements 2013 (IUPAC technical Report) / J. Meija, T.B. Coplen, M. Berglund [et al.]. – Text : visual // *Pure Appl Chem*. – 2016. – Vol. 88. – P. 293 – 306. doi: 10.1515/pac – 2015 – 0503.

172. Kaolawanich, Y. Incremental prognostic value of aortic stiffness in addition to myocardial ischemia by cardiac magnetic resonance imaging / Y. Kaolawanich, T. Boonyasirinant. – Text : visual // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 287. Doi: 10.1186/s12872–020–01550–w.

173. Katz, S. The science of quality of life / S. Katz. – Text : visual // *Journal of Chronic diseases*. – 1987. – Vol. 40. – P. 459 – 463.

174. Kieliszek, M. Selenium: Significance, and outlook for supplementation / M. Kieliszek, S. Błażejczak. – Text : visual // *Nutrition*. – 2013. – Vol. 29, № 5. – P. 713 – 8.

175. Koekkoek, Kristine. Antioxidant Vitamins and Trace Elements in Critical Illness (Review) / Kristine Koekkoek, Arthur R.H. van Zanten. – Text : visual // *Nutr*

Clin Pract. – 2016. – Vol. 31, № 4. – P. 457 – 74. doi: 10.1177/ 08845 3361 665 3832. Epub 2016 Jun 16.

176. Leukocyte telomere length, mitochondrial DNA copy number, and coronary artery disease risk and severity: A two-stage case-control study of 3064 Chinese subjects / X.B. Wang, N.H. Cui, S. Zhang / [et al.]. – Text : visual // *Atherosclerosis*. – 2019. – Vol. 284. – P. 165–172. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.010. Epub 2019 Mar 16. PMID: 30921599.

177. Levels of selenium, zinc, copper, and cardiac troponin I in serum of patients with acute coronary syndrome / A. Bayır, H. Kara, A. Kızılcı [et al.]. – Text : visual // *Biol Trace Elem Res*. – 2013. – Vol. 154, № 3. – P. 352 – 6. doi: 10.1007/s12011 – 013 – 9754 – 0. Epub 2013 Aug 1.

178. Liu, H. Selenium in the prevention of atherosclerosis and its underlying mechanisms / H. Liu, H. Xu, K. Huang. – Text : visual // *Metallomics*. – 2017. – Vol. 9, № 1. – P. 21 – 37. doi: 10.1039/c6mt00195e. Review.

179. Loscalzo, J. Effects of nationwide addition of selenium to fertilizers on foods, and animal and human health in Finland: From deficiency to optimal selenium status of the population / J. Loscalzo. – Text : visual // *J. Trace Elem. Med. Biol.* – 2014. – Vol. 370. – P. 1756 – 1760.

180. Lovett, J.K. Pulse pressure is independently associated with carotid plaque ulceration / J.K. Lovett, S.C. Howard, P.M. Rothwell. – Text : visual // *J Hypertens*. – 2003. – Vol. 21. – P. 1669 – 1676.

181. Low preoperative selenium is associated with post – operative atrial fibrillation in patients having intermediate – risk coronary artery surgery / C. McDonald, J. Fraser, K. Shekar [et al.]. – Text : visual // *Eur J Clin Nutr*. – 2016. – Vol. 70, № 10. – P. 1138 – 1143. doi: 10.1038/ejcn.2016.125. Epub 2016 Jul 13.

182. Lower whole blood selenium level is associated with higher operative risk and mortality following cardiac surgery / G. Koszta, Z. Kacska, K. Szatmari [et al.]. – Text : visual // *J. Anesth*. – 2012. – Vol. 26. – P. 812 – 821.

183. Maiyo, F. Selenium nanoparticles: potential in cancer gene and drug delivery / F. Maiyo, M. Singh. – Text : visual // *Nanomedicine*. – 2017. – Vol. 12. – P. 1075 – 1089. doi: 10.2217/nnm – 2017 – 0024.
184. Mattmiller, S.A. Regulation of Inflammation by Selenium and Selenoproteins: Impact on Eicosanoid Biosynthesis / S.A. Mattmiller, Bradley A. Carlson, L.M. Sordillo. – Text : visual // *J Nutr Sci*. – 2013. – Vol. 2. – P. e28. doi: 10.1017 /jns. 2013.17.
185. Minich, W.B. Selenium Metabolism and Biosynthesis of Selenoproteins in the Human Body / W.B. Minich. – Text : visual // *Biochemistry (Mosc)*. – 2022. – Vol. 87(Suppl 1). – P. S168–S102. doi: 10.1134/S0006297922140139. PMID: 35501994; PMCID: PMC8802287.
186. Müller, S.M. Functional Biomarkers for the Selenium Status in a Human Nutritional Intervention Study / S.M. Müller, C. Dawczynski, J. Wiest. – Text : visual // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 3. – P. 676. doi: 10.3390/nu12030676.
187. Myocardial ischemia – reperfusion injury, antioxidant enzyme systems, and selenium: A review / K.M. Venardos, A. Perkins, J. Headrick, D.M. Kaye. – Text : visual // *Curr. Med. Chem*. – 2007. – Vol. 14. – P. 1539 – 1549.
188. Nutritional status of selenium in overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis / L.C. Fontenelle, D.S. Cardoso de Araújo, T. da Cunha Soares [et al.]. – Text : visual // *Clin Nutr*. – 2022. – Vol. 41, № 4. – P. 862–884. doi: 10.1016/j.clnu.2022.02.007. Epub 2022 Feb 17. PMID: 35276570.
189. On behalf of European Network for Non – invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications / S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel [et al.]. – Text : visual // *Eur Heart J*. – 2006. – Vol. 27. – P. 2588 – 605.
190. O'Rourke, M.F. How stiffening of the aorta and elastic arteries leads to compromised coronary flow / M.F. O'Rourke. – Text : visual // *Heart*. – 2008. – Vol. 94. – P. 690–691.
191. Oxidative Stress in Cardiac Tissue of Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery: The Effects of Overweight and Obesity / Y. Gramlich, A. Daiber,

K. Buschmann [et al.]. – Text : visual // *Oxid Med Cell Longev.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 6598326. doi: 10.1155/2018/6598326. PMID: 30647815; PMCID: PMC6311809.

192. Oxidative Stress in Ischemic Heart Disease / A. Kibel, A.M. Lukinac, V. Dambic [et al.]. – Text : visual // *Oxid Med Cell Longev.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 6627144. doi: 10.1155/2020/6627144. PMID: 33456670; PMCID: PMC7785350.

193. Oxidative stress, antioxidant vitamins, and atherosclerosis. From basic research to clinical practice / C. Antoniades, D. Tousoulis, C. Tentolouris [et al.]. – Text : visual // *Herz.* – 2003. – Vol. 28, № 7. – P. 628 – 638.

194. Paillard, F. Nutritional counseling for coronary and hypertensive patients / F. Paillard. – Text : visual // *Arch. Mai. Coeur. Vaiss.* – 2003. – Vol. 96, № 6 (Spec.). – P. 27 – 33.

195. Panchal, S.K. Selenium, Vanadium, and Chromium as Micronutrients to Improve Metabolic Syndrome (Review) / S.K. Panchal, S. Wanyonyi, L. Brown. – Text : visual // *Curr Hypertens Rep.* – 2017. – Vol. 19, № 3. – P. 10. doi: 10.1007/s11906-017-0701-x.

196. Patrick, D. L. Assessing health – related quality of life for clinical decision making / D.L. Patrick, P. Erickson. – Text : visual // *Psychotherapy and psychosomatics.* – 1990. – Vol. 54. – P. 99 – 109.199

197. Polymorphisms in the Selenoprotein S gene and subclinical cardiovascular disease in the Diabetes Heart Study / A.J. Cox, A.B. Lehtinen, J. Xu [et al.]. – Text : visual // *Acta Diabetol.* – 2013. – Vol. 50. – P. 391 – 399.

198. Predictors of In – stent Restenosis and Patient Outcome After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Diabetes Mellitus / R. Sukhija, W.S. Aronow, R. Sureddi [et al.]. – Text : visual // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 100, № 5. – P. 777 – 780.

199. Prevention of Keshan Disease by Selenium Supplementation: a Systematic Review and Meta–analysis / H. Zhou, T. Wang, Q. Li, D. Li. – Text : visual // *Biol Trace Elem Res.* – 2018. – Vol. 186, № 1. – P. 98–105. doi: 10.1007/s12011-018-1302-5. Epub 2018 Apr 7. PMID: 29627894.

200. Prognostic Value of Aortic Stiffness in Patients After ST–Elevation Myocardial Infarction / H.J. Feistritz, G. Klug, S.J. Reinstadler [et.al.]. – Text : visual // J Am Heart Assoc. – 2017. – Vol. 6, № 9. – P. e005590. Doi: 10.1161/JAHA.117.005590.

201. Prolonged ischemic heart disease and coronary artery bypass – relation to contractile reserve / K.F. Kofoed, R. Bangsgaard, S. Carstensen [et al.]. – Text : visual // Eur. J. Cardiothorac Surg. – 2002. – Vol. 21, № 3. – P. 417 – 423.

202. Proposal of a study protocol of a preliminary double – blind randomized controlled trial. Verifying effects of selenium supplementation on selenoprotein p and s genes expression in protein and mRNA levels in subjects with coronary artery disease: selenegene / M. Gharipour, M. Sadeghi, M. Behmanesh [et al.]. – Text : visual // N. Acta Biomed. – 2019. – Vol. 90, № 1. – P. 44 – 50. doi: 10.23750/abm.v90i1.6167.

203. Pulse wave velocity to the global longitudinal strain ratio in survivors of myocardial infarction / A. Wykretowicz, A. Schneider, T. Krauze [et al.]. – Text : visual // Eur J Clin Invest. – 2019. – Vol. 49, № 8. – P. e13131. Doi: 10.1111/eci.13131.

204. Randomised controlled trial of the effect of long – term selenium supplementation on plasma cholesterol in an elderly Danish population / F. Cold, K.H. Winther, R. Pastor – Barriuso [et al.] . – Text : visual // Br J Nutr. – 2015. – Vol. 114, № 11. – P. 1807 – 18. doi: 10.1017/S0007114515003499.

205. Rayman, M. Selenium and Human Health (Review) / M. Rayman. – Text : visual // Lancet. – 2012. – Vol. 379 (9822). – P. 1256 – 68. doi: 10.1016/S0140 – 6736(11)61452 – 9. Epub 2012 Feb 29.

206. Rayman, M.P. Selenoproteins and human health: Insights from epidemiological data / M.P. Rayman. – Text : visual // BBA – Gen. Subj. – 2009. – Vol. 1790. – P. 1533 – 1540. doi: 10.1016/j.bbagen.2009.03.014.

207. Rayman, M.P. The importance of selenium to human health / M.P. Rayman. – Text : visual // Lancet. – 2000. – Vol. 356. – P. 233 – 241. doi: 10.1016/S0140 – 6736(00)02490 – 9.

208. Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals. Part 1 / T.G. Pickering, J.E. Hall, L.J. Appel [et al.]. – Text : visual // *Circulation*. – 2005. – P. 697 – 716.

209. Recurrent myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention for ST – segment elevation myocardial infarction / W.J. Kikkert, Loes Hoebbers, Peter Damman, Krystien V.V. Lieve. – Text : visual // *Am J Cardiol*. – 2014. – Vol. 113, № 2. – P. 229 – 35. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.08.039. Epub 2013 Oct 3.

210. Reeves, M.A. The human selenoproteome: Recent insights into functions and regulation / M.A. Reeves, P.R. Hoffmann. – Text : visual // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2009. – Vol. 66. – P. 2457 – 2478.

211. Relative Contributions of Pulse Pressure and Arterial Stiffness to Cardiovascular Disease / T.J. Niiranen, B. Kalesan, G.F. Mitchell, R.S. Vasan. – Text : visual // *Hypertension*. – 2019. – Vol. 73, № 3. – P. 712–717. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12289.

212. Retondario, Anabelle. Selenium Intake and Metabolic Syndrome: A Systematic Review / Anabelle Retondario, Ricardo Fernandes, Gabriele Rockenbach. – Text : visual // *Nutr.* – 2016. – Vol. 70, № 2. – P. 162 – 9. doi: 10.1038/ejcn.2015.78. Epub 2015 May 20.

213. Revised reference values for selenium intake / A.P. Kipp, D. Strohm, R. Brigelius – Flohé [et al.]; German Nutrition Society (DGE) . – Text : visual // *J. Trace Elem. Med. Biol.* – 2015. – Vol. 32. – P. 195 – 199. doi: 10.1016/j.jtemb.2015.07.005.

214. Risk factors in hyperlipidemic patients with coronary heart disease one year after PTCA / R. Kimmerle, T. Wimmer, M. Markus [et al.]. – Text : visual // *Z. Kardiol.* – 1994. – Vol. 83, № 1. – P. 9 – 15.

215. Roberts, L.N. A compression of direct and indirect blood – pressure determinations / L.N. Roberts, J.R. Smiley. – Text : visual // *Circulation*. – 1953. – Vol. 8. – P. 232 – 242.

216. Rose, A.H. Selenoproteins and cardiovascular stress / A.H. Rose, P.R. Hoffmann. – Text : visual // *Thromb Haemost.* – 2015. – Vol. 113, № 3. – P. 494 – 504.
217. Salonen, J.T. Selenium in cardiovascular disease / J.T. Salonen, J.K. Huttunen. – Text : visual // *Ann. Clin. Res.* – 1986. – Vol.18, №1. – P.30 – 35.
218. Schomburg, L. The other view: the trace element selenium as a micronutrient in thyroid disease, diabetes, and beyond / L. Schomburg. – Text : visual // *Hormones (Athens)*. – 2020. – Vol. 19, № 1. – P. 15 – 24. doi: 10.1007/s42000 – 019 – 00150 – 4.
219. Selenium and coronary heart disease: A meta – analysis / G. Flores – Mateo, A. Navas – Acien, R. Pastor – Barriuso, E. Guallar. – Text : visual // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2006. – P.762–773.
220. Selenium concentration and speciation in biofortified flour and bread: retention of selenium during grain biofortification, processing and production of Se – enriched food / D.J. Hart, S.J. Fairweather – Tait, M.R. Broadley [et al.]. – Text : visual // *Food Chem.* – 2011. – Vol. 126. – P. 1771 – 1778. doi: 10.1016/j.foodchem. 2010. 12.079.
221. Selenium concentration is associated with occurrence and diagnosis of three cardiovascular diseases: A systematic review and meta–analysis / L. Yang, M. Qi, X. Du [et al.]. – Text : visual // *J Trace Elem Med Biol.* – 2022. – Vol. 70. – P. 126908. doi: 10.1016/j.jtemb.2021.126908. Epub 2021 Dec 7. PMID: 34902677.
222. Selenium status and cardiovascular diseases: meta – analysis of prospective observational studies and randomized controlled trials / X. Zhang, C. Liu, J. Guo, Y. Song. – Text : visual // *Eur J Clin Nutr.* – 2016. – Vol. 70, № 2. – P. 162 – 9. doi: 10.1038/ejcn.2015.78.
223. Selenium status in the body and cardiovascular disease: a systematic review and meta–analysis / A. Kuria, H. Tian, M. Li [et al.]. – Text : visual // *Crit Rev Food Sci Nutr.* – 2021. – Vol. 61, № 21. – P. 3616–3625. doi: 10.1080/10408398.2020.1803200. Epub 2020 Aug 17. Erratum in: *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020 Sep 4;:1–2. PMID: 32799545.

224. Selenium supplementation for critically ill adults. – Text : visual // Cochrane Database Syst Rev. – 2015. – Vol. 7. – CD003703. doi: 10.1002/14651858.CD003703.pub3.
225. Selenium supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease / K. Rees, L. Hartley, C. Day [et al.]. – Text : visual // Cochrane Database Syst. Rev. – 2013. – Vol. 1. doi: 10.1002/14651858.CD009671.pub2.
226. Selenium and All – cause Mortality in End – Stage Renal Disease. Retrospective Observational Cohort Study / A. Anadón Ruiz, E. Martín Jiménez, P. Bermejo – Barrera [et al.] . – Text : visual // J Ren Nutr. – 2020. – Apr 8. – P. S1051 – 2276(20)30055 – 8. doi: 10.1053/j.jrn.2020.02.006.
227. Selenium Pretreatment for Mitigation of Ischemia/Reperfusion Injury in Cardiovascular Surgery: Influence on Acute Organ Damage and Inflammatory Response / H. Steinbrenner, E. Bilgic, A. Pinto [et al.]. – Text : visual // Inflammation. – 2016. – Vol. 39, № 4. – P. 1363 – 76. doi: 10.1007/s10753 – 016 – 0368 – 5.
228. Selenium status and cardiovascular diseases: meta – analysis of prospective observational studies and randomized controlled trials / X. Zhang, C. Liu, J. Guo, Y. Song. – Text : visual // Eur J Clin Nutr. – 2016. – Vol. 70, № 2. – P. 162 – 9. doi: 10.1038/ ejcn. 2015.78.
229. Selenium, antioxidants, cardiovascular disease, and all–cause mortality: a systematic review and meta–analysis of randomized controlled trials / D.J.A. Jenkins, D. Kitts, E.L. Giovannucci [et al.]. – Text : visual // Am J Clin Nutr. – 2020. – Vol. 112, № 6. – P. 1642–1652. doi: 10.1093/ajcn/nqaa245. PMID: 33053149; PMCID: PMC7727482 305
230. Selenium, Selenoproteins and Viral Infection / O. Guillin, C. Vindry, T. Ohlmann, L. Chavatte. – Text : visual // Nutrients. – 2019. – Vol. 11. – P. 2101. doi: 10.3390/ nu 11092101.
231. Selenium toxicity from a misformulated dietary supplement, adverse health effects, and the temporal response in the nail biologic monitor / Morris, John Steven, Stacy B Crane. – Text : visual // Nutrients. 2013. – Vol. 5,4. – P. 1024-57. doi:10.3390/nu5041024

232. Selenoprotein – P Deficiency Predicts Cardiovascular Disease and Death / L. Schomburg, M. Orho – Melander, J. Struck [et al.]. – Text : visual // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11. – P. 1852. doi: 10.3390/nu11081852.
233. Selenoprotein P in Myocardial Infarction With Cardiogenic Shock / P. Büttner, D. Obradovic, S. Wunderlich [et al.] // *Shock*. – 2020. – Vol. 53, № 1. – P. 58 – 62.
234. Serum selenium and serum lipids in US adults / J. Bleys, A. Navas – Acien, S. Stranges [et al.] . – Text : visual // *Am J Clin Nutr*. – 2008. – Vol. 88. – P. 416 – 23.
235. Serum selenium concentration related to myocardial infarction and fatty acid content of serum lipids / T.A. Miettinen, G. Alfthan, J.K. Huttunen [et al.]. – Text : visual // *Br. Med. J.* – 1983. – Vol. 287. – P.517 – 519.
236. Serum selenium in institutionalized elderly subjects and relation to other nutritional markers / C. Gamez, D. Ruiz – Lopez, R. Artacho [et al.] . – Text : visual // *Clin Chem*. – 1997. – Vol. 43. – P. 693 – 694.
237. Serum selenium and prognosis in cardiovascular disease: results from the AtheroGene study / E. Lubos, C.R. Sinning, R.B. Schnabel [et al.] . – Text : visual // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 209, № 1. – P. 271 – 277. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.09.008>.
238. Shakibaie, M. Antifungal activity of selenium nanoparticles synthesized by bacillus species Msh – 1 against *Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans* / M. Shakibaie, N.S. Mohazab, S.A. Mousavi. – Text : visual // *Jundishapur J Microbiol*. – 2015. – Vol. 8. – P. e26381. doi: 10.5812/jjm.26381.
239. Shetty, Sumangala P. The Selenium Transport Protein, Selenoprotein P, Requires Coding Sequence Determinants to Promote Efficient Selenocysteine Incorporation / Sumangala P. Shetty, Paul R. Copeland. – Text : visual // *Journal of Molecular Biology*. – 2018. – Vol.430, Issue 24. – P. 5217 – 5232.
240. Six-month outcomes in a multinational registry of patients hospitalized with an acute coronary syndrome (the Global Registry of Acute Coronary Events

(GRACE) / R.J. Goldberg, K. Currie, K. White [et al.]. – Text: visual // *Am J Cardiol.* – 2004. – Vol. 93, № 3. – P. 288–293.

241. Speckmann, B. Epigenetic effects of selenium and their implications for health / B. Speckmann, T. Grune. – Text : visual // *Epigenetics.* – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. 179 – 190.

242. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. SAVE investigators. Survival and Ventricular Enlargement / G.F. Mitchell, L.A. Moyé, E. Braunwald [et al.]. – Text : visual // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96, № 12. – P. 4254–60. Doi: 10.1161/01.cir.96.12.4254.

243. Status and potential diagnostic roles of essential trace elements in Kashin–Beck disease patients / G. Fu, X. Chen, M. Qi [et al.]. – Text : visual // *J Trace Elem Med Biol.* – 2022. – Vol. 69. – P. 126880. doi: 10.1016/j.jtemb.2021.126880. Epub 2021 Oct 25. PMID: 34717166.

244. Stewart, J.T. Creatine kinase MB, cardiac troponin T, and myoglobin levels identified failed reperfusion after thrombolysis in acute MI / J.T. Stewart. – Text : visual // *ACP J Club.* – 1998. – Vol. 129. – P. 71.

245. Swart, R. Serum selenium levels, the selenoprotein glutathione peroxidase and vascular protection: The SABPA study / R. Swart, A.E. Schutte, J.M. van Rooyen. – Text : visual // *Food Res Int.* – 2018. – Vol. 104. – P. 69 – 76. doi: 10.1016/j.foodres. 2017.06.054.

246. Sympathetic activation decreases medium–sized arterial compliance in humans / P. Boutouyrie, P. Lacolley, X. Girerd [et al.]. – Text : visual // *Am J Physiol.* – 1994. – Vol. 267, № 4 (Pt 2). – P. H1368–76. doi: 10.1152/ajpheart.1994.267.4.H1368. PMID: 7943382.

247. Systematic review and meta–analysis of within–subject and between–subject biological variation estimates of serum zinc, copper and selenium / A. Coşkun, A.K. Aarsand, F. Braga [et al.]. – Text : visual // *Clin Chem Lab Med.* – 2021. – Vol. 60, № 4. – P. 479–482. doi: 10.1515/cclm–2021–0723. PMID: 34225400.

248. Tapiero, H. The antioxidant role of selenium and seleno – compounds / H. Tapiero, D. M. Townsend, K. D. Tew. – Text : visual // *Biomedecine and Pharmacotherapy*. – 2003. – Vol. 57, №3 – 4. – P. 134 – 144.

249. The association between Selenium and Prostate Cancer: a Systematic Review and Meta–Analysis / K. Sayehmiri, M. Azami, Y. Mohammadi [et al.]. – Text : visual // *Asian Pac J Cancer Prev*. – 2018. – Vol. 19, № 6. – P. 1431–1437. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.6.1431.

250. The clinical outcomes of selenium supplementation on critically ill patients: A meta – analysis of randomized controlled trials / Y. Zhao, M. Yang, Z. Mao [et al.] . – Text : visual // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – Vol. 98, № 20. – P. e15473.

251. The effect of micronutrient supplementation on quality – of – life and left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure / K.K. Witte, N.P. Nikitin, A.C. Parker [et al.]. – Text : visual // *Eur. Heart J*. – 2005. – Vol. 26, № 21. – P. 2238 – 2244.

252. The effect of selenium supplementation on coronary heart disease: A systematic review and meta–analysis of randomized controlled trials / W. Ju, X. Li, Z. Li [et al.]. – Text : visual // *J Trace Elem Med Biol*. – 2017. – Vol. 44. – P. 8–16. doi: 10.1016/j.jtemb.2017.04.009. Epub 2017 Apr 25. PMID: 28965605

253. The effects of dietary selenium supplementation on inflammatory markers among patients with metabolic diseases: a systematic review and meta–analysis of randomized controlled trials / S. Djalalinia M. , Hasani, H. Asayesh [et al.]. – Text : visual // *J Diabetes Metab Disord*. – 2021. – Vol. 20, № 1. – P. 1051–1062. doi: 10.1007/s40200–021–00821–3. PMID: 34222098; PMCID: PMC8212246.

254. The geographic distribution of trace elements in the environment: the REGARDS study / N. Rembert, K. He, S.E. Judd, L.A. McClure. – Text : visual // *Environ Monit Assess*. – 2017. – Vol. 189, № 2. – P. 84. doi: 10.1007/s10661 – 016 – 5733 – 1

255. The impact of symptom severity on cardiac reoperative risk: early referral and reoperation is warranted / D.L. Ngaage, M.E. Cowen, S. Griffin [et al.]. – Text : visual // *Eur. J. Cardiothorac Surg.* – 2007. – Vol. 32, № 4. – P. 623-628. 257

256. The importance of intraoperative selenium blood levels on organ dysfunction in patients undergoing off – pump cardiac surgery: A randomised controlled trial / A. Stevanovic, M. Coburn, A. Menon [et al.] . – Text : visual // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. 9. – P. e104222.

257. The link between trace elements and metabolic syndrome/oxidative stress in essential hypertension with or without type 2 diabetes / I. Gouaref, Z. Bellahsene, S. Zekri [et al.]. – Text : visual // *Clin (Paris).* – 2016. – Vol. 74, № 2. – P. 233 – 43. doi: 10.1684/ abc. 2016. 1126

258. Usefulness of estimated pulse wave velocity in prediction of cardiovascular mortality in patients with acute myocardial infarction / P.C. Hsu, W.H. Lee, W.C. Tsai [et al.]. – Text : visual // *Am J Med Sci.* – 2021. – Vol. 361. – P. 479-484. doi: 10.1016/j.amjms.2020.10.023

259. Validaty of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire as a measure of therapeutic response to enalapril or placebo / T.S. Rector, S.H. Kubo, J. N. Cohn [et al.] . – Text : visual // *American Journal of Cardiology.* – 1993. – Vol. 71. – P. 1106 – 1107.

260. Verifying effects of selenium supplementation on selenoprotein P and S genes expression in protein and mRNA levels in subjects with coronary artery disease: selenegene (Proposal of a study protocol of a preliminary double – blind randomized controlled trial) / M. Salehi, H. Roohafza, P. Nezafati [et al.] . – Text : visual // *N.Acta Biomed.* – 2019. – Vol. 90, № 1. – P. 44 – 50.

261. Vinceti, M. Health risk assessment of environmental selenium: Emerging evidence and challenges (Review) / M. Vinceti, T. Filippini, S. Cilloni. – Text : visual // *Mol Med Rep.* – 2017. – Vol. 15, № 5. – P. 3323 – 3335. doi: 10.3892/mmr.2017.6377

262. Vitamin – mineral supplementation and the progression of atherosclerosis: a meta – analysis of randomized controlled trials / J. Bleys, E.R. Miller, R. Pastor –

Barriuso 3rd [et al.]. – Text : visual // Am J Clin Nutr. – 2006. – Vol. 84. – P. 880 – 7.

263. Weber, T. Pulsatile arterial haemodynamics in heart failure / T. Weber, J.A. Chirinos. – Text : visual // Eur Heart J. – 2018. – Vol. 39. – P. 3847–3854.

264. Whayne, T.F. Epigenetics in the development, modification, and prevention of cardiovascular disease / T.F. Whayne. – Text : visual // Mol Biol Rep. – 2014. – PMID:25205125. <http://dx.doi.org/10.1007/s11033-014-3727-z370>

265. Wojtala, Martyna. Modulation of the Vascular Endothelium Functioning by Dietary Components, the Role of Epigenetics Biofactors (Review) / Martyna Wojtala, Luciano Pirola, Aneta Balcerczyk. – Text : visual // Biofactors. – 2017. – Vol. 43, № 1. – P. 5 – 16. doi: 10.1002/biof.1306.