

На правах рукописи

Путрова Олеся Дмитриевна

**ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ
ПОСТИНФАРКТНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И
КАРДИОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ КАРВЕДИЛОЛА**

14.03.03 – патологическая физиология
14.01.05 – кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2012

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт кардиологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Афанасьев Сергей Александрович

Научный консультант:

кандидат медицинских наук

Перчаткин Владимир Анатольевич

Официальные оппоненты:

Степовая Елена Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России

Смирнова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, научный руководитель терапевтического отделения ФГБУН «Томского НИИ курортологии и физиотерапии» ФМБА России

Ведущая организация: Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии Северо-Западного отделения Российской академии медицинских наук

Защита состоится «__» _____ 2012г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.01 при ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России по адресу: г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России

Автореферат разослан «____» _____ 20...г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Петрова И.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из главных проблем здравоохранения экономически развитых стран. По данным Фремингемского исследования прогнозируется удвоение частоты хронической сердечной недостаточности каждое десятилетие, и в ближайшие 20-30 лет распространенность возрастет на 40-60% [Никитин Ю.П., 2010; Окороков А.Н., 2011]. Отчетливая тенденция к "постарению" населения планеты становится все более значимым фактором, определяющим распространенность ХСН [Преображенский Д. В., 2005; Гуревич М.А., 2008].

По современным представлениям ремоделирование сердца и, в частности, левого желудочка (ЛЖ) рассматривается как общий патологический процесс, характерный для ХСН различной этиологии [Беленков Ю.Н., 2006; Никитин Ю.П., 2010; Шилов М.В., 2010; Мельник М.В., 2011]. Большинство исследователей рассматривают гиперактивацию симпатического звена вегетативной нервной системы как важный патогенетический фактор развития ХСН [Лопатин Ю.М., 2003; Стрюк Р.И., 2003; Романенко В.В., 2008]. Для таких пациентов характерно устойчивое снижение показателей вариабельности сердечного ритма и высокий уровень катехоламинов в крови. По этой причине стандартная терапия ХСН помимо сердечных гликозидов, мочегонных средств и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) включает препараты, оказывающие блокирующее действие на β -адренорецепторы [Беленков Ю.Н., 2000, 2006; Никитин Ю.П., 2010]. Первым β -блокатором, рекомендованным к применению при ХСН, был карведилол [Feuerstein G.Z., 1993].

Однако проведенные многоцентровые исследования не дают однозначного ответа о целесообразности назначения карведилола и других β -блокаторов пациентам старших возрастных групп [Erdmann E. et al., 2001; Raza J.A., 2002]. Отмечено, что особенности структурных перестроек клеточных компартментов и изменение функциональной активности, связанных с ними, ион-транспортирующих систем [Кусков М.В. и др., 2006] могут оказаться значимым фактором в определении клинической эффективности β -блокирующей терапии у конкретных пациентов. При этом возраст пациентов может иметь далеко не последнее значение в определении эффективности применения β -адреноблокаторов [Мельник М.В., 2011].

Цель исследования. Изучить возрастные особенности формирования постинфарктной сердечной недостаточности и кардиотропного действия неселективного β -адреноблокатора карведилола в эксперименте и клинике.

Задачи исследования:

1. Оценить морфометрические параметры сердца у крыс линии Вистар 4 и 12 месяцев с постинфарктной сердечной недостаточностью на фоне применения карведилола.

2. Изучить инотропные свойства миокарда у крыс линии Вистар разного возраста с постинфарктной сердечной недостаточностью на фоне применения карведилола.

3. Определить содержание продуктов перекисного окисления липидов, активность супероксиддисмутазы и каталазы в плазме крови при постинфарктной сердечной недостаточности у крыс линии Вистар разных возрастных групп на фоне применения карведилола.

4. Оценить клиническую эффективность карведилола у пациентов в возрасте до 50 лет и старше 60 лет с постинфарктной сердечной недостаточностью II и III функциональных классов по классификации NYHA.

5. Установить влияние терапии карведилолом у пациентов в возрасте до 50 лет и старше 60 лет с постинфарктной сердечной недостаточностью на содержание продуктов перекисного окисления липидов и активность каталазы в плазме крови.

6. Изучить возрастные изменения микровязкости и активности Na^+/K^+ -АТФ-азы мембраны эритроцитов при постинфарктной сердечной недостаточности у крыс линии Вистар и пациентов на фоне применения карведилола.

Научная новизна. Впервые проведена морфофункциональная оценка изменений миокарда при формировании постинфарктной сердечной недостаточности у крыс линии Вистар 4- и 12-месячного возраста до и после применения неселективного β -адреноблокатора карведилола. Показано, что использование карведилола у крыс с постинфарктной сердечной недостаточностью независимо от возраста позволяет эффективно ограничивать увеличение рубцовой зоны миокарда.

Установлено, что развитие постинфарктной сердечной недостаточности у 4-месячных животных характеризуется повышением порога возбудимости кардиомиоцитов и снижением Ca^{+2} -аккумулирующей способности их саркоплазматического ретикулума, тогда как для 12-месячных крыс характерно только увеличение Ca^{+2} -аккумулирующей способности саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов. При этом показано, что кардиотропный эффект карведилола у 4-месячных крыс обусловлен повышением возбудимости сарколеммы и Ca^{2+} -аккумулирующей способности саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов, а у 12-месячных крыс в развитии эффектов карведилола участвует только сарколемма.

Представлены данные о том, что у пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью в возрасте до 50 лет после 3-месячной терапии карведилолом отмечается улучшение физической работоспособности, тогда как у больных

старше 60 лет применение карведилола приводит к улучшению сократительной функции сердца и физической работоспособности.

Использование карведилола при постинфарктной сердечной недостаточности у крыс и пациентов независимо от возраста позволяет нормализовать показатели микровязкости мембраны эритроцитов с сохранением активности Na^+/K^+ -АТФ-азы.

Теоретическая и практическая значимость.

В результате проведенного исследования получены новые данные фундаментального характера о возрастных особенностях развития постинфарктной сердечной недостаточности у крыс линии Вистар и пациентов.

Установлено, что формирование сократительной дисфункции миокарда в результате постинфарктной сердечной недостаточности имеет выраженную возрастную зависимость, обусловленную как исходной активностью процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантных ферментов (каталазы и супероксиддисмутаза) в организме, так и динамической модуляцией в процессе самого ремоделирования. Нарушение сократительной функции миокарда при постинфарктной сердечной недостаточности опосредуется изменением структурно-функциональных свойств клеточных мембран на фоне активации перекисного окисления липидов.

Показано, что в эксперименте у крыс с постинфарктной сердечной недостаточностью независимо от возраста курсовое применение карведилола позволяет эффективно сдерживать развитие сократительной дисфункции миокарда.

Терапия карведилолом в течение 3-х месяцев у пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью независимо от возраста приводит к улучшению физической работоспособности, а также повышению сократительной функции сердца в группе пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью старше 60 лет.

На примере мембраны эритроцитов у пациентов и крыс с постинфарктной сердечной недостаточностью показано, что курсовое применение карведилола сопровождается нормализацией показателей активности Na^+/K^+ -АТФ-азы и микровязкости клеточной мембраны.

Положения, выносимые на защиту:

1. Морфофункциональные изменения миокарда при формировании экспериментальной постинфарктной сердечной недостаточности определяются исходным возраст-зависимым состоянием сердечной мышцы и характеризуются увеличением общей массы сердца.
2. У крыс с постинфарктной сердечной недостаточностью независимо от возраста эффективность применения карведилола обусловлена замедлением процесса склерозирования миокарда и характеризуется у 4-месячных крыс повышением Ca^{2+} -аккумулирующей способности саркоплазматического ретикула кардиомиоцитов и возбудимости сарколеммы, а у 12-месячных крыс только повышением возбудимости сарколеммы.

3. Нормализация показателей микровязкости липидного бислоя и активности Na^+/K^+ -АТФ-азы мембраны эритроцитов при постинфарктной сердечной недостаточности у пациентов и крыс независимо от возраста связана с мембранстабилизирующим эффектом карведилола.

Публикации: По теме диссертации опубликовано 17 работ, из них 4 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, получен 1 патент на изобретение.

Объем и структура работы: Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста. Состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиографический указатель включает 193 источника, из них 118 отечественных и 75 зарубежных. Иллюстративный материал представлен 9 рисунками и 19 таблицами.

Апробация работы: Материалы диссертации представлены на III Съезде кардиологов Сибирского Федерального Округа (Красноярск, 2008); XI и XIII межрегиональных научно-практических конференциях «Актуальные проблемы медицины» (Абакан, 2008, 2010); III Сибирском конгрессе «Человек и лекарство» (Красноярск, 2009); X и XI ежегодных семинарах «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной кардиологии» (Томск, 2009, 2010); международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2010); международной конференции «Современная кардиология: эра инноваций» (Томск, 2010), II Международной научной конференции «Свободные радикалы, антиоксиданты и старение» (Астрахань, 2011).

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации: Автор самостоятельно изучил и проанализировал литературу по теме диссертации, выполнил весь объем по набору экспериментального материала, провёл статистическую обработку полученных результатов. Соавторы опубликованных работ оказывали консультативную, техническую и методическую помощь.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с поставленными задачами было проведено комплексное экспериментально-клиническое исследование.

Экспериментальная часть работы выполнена на 90 крысах-самцах линии Вистар и включает изучение электрофизиологических свойств миокарда, биохимическое исследование перекисного окисления липидов и особенностей структурно-функционального состояния клеточных мембран.

Клиническое исследование включает клинико-функциональное обследование пациентов с хронической сердечной недостаточностью, а также биохимическое исследование крови этих пациентов.

Проведение исследования было обсуждено и одобрено на комитете по биомедицинской этике при ГУ НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН (ныне ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН).

Экспериментальные исследования

В исследование были включены животные двух возрастных групп: I группа – животные в возрасте 4 месяца массой 200-250г (n=45), II группа – животные возрастом 12 месяцев массой 400-450г (n=45). Каждая возрастная группа включала 15 интактных животных, 15 крыс с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) и 15 крыс с ПИКС которые получали карведилол (неселективный β -адреноблокатор). Условия содержания и манипуляции с животными соответствуют стандартам, указанными в нормативных документах регламентирующих работу с лабораторными животными [ГОСТ 53434, 2010; ГОСТ Р ИСО 10993-2, 2009].

Моделирование ПИКС выполняли животным под общим наркозом путем наложения лигатуры в области верхней трети левой коронарной артерии на 2 мм ниже границы предсердия. Коронароокклюзию верифицировали по появлению эпикардального цианоза [Barrett T.D. et al., 2000; Fryer R.M. et al., 2000]. Через 45 суток у оперированных животных формировался выраженный постинфарктный кардиосклероз [Gomez A.M., 2001], после чего 10-ти животным в каждой возрастной группе внутривенно в течение 28 дней вводили карведилол в дозе 2,1 мг/кг. Эта концентрация препарата вызывала 20%-ое снижение частоты сердечных сокращений с учетом коэффициента пересчета доз для крыс ($\times 5,9$) [Гуськова Т. А., 2006, 2010].

Хроноинотропные возможности миокарда лабораторных животных оценивали по изменениям параметров изометрического сокращения (ИС) изолированных папиллярных мышц (ПМ) при экстрасистолических (ЭС) воздействиях [Кондратьева Д. С. и др., 1999; Соловьева О.Э. и др., 1999. Wu S.N. et al., 1996; Ravens U et al, 1996; Marengo F.D. et al., 1999]. Перед выводом животных из экспериментов проводили забор крови для последующих биохимических исследований.

Клинические исследования. Наблюдалось 40 пациентов в возрасте от 35 до 75 лет с основным диагнозом ХСН после перенесенного ИМ: I группа включала 20 пациентов возрастом 35 - 50 лет, II группа включала 20 больных возрастом 60 - 75 лет. Пациентам обеих возрастных групп после обследования назначался карведилол в суточной дозе 6,25-25 мг. Через 3 месяца больным проводилось повторное обследование.

Контрольную группу составили 20 доноров (10 доноров в возрасте 35-50 лет и 10 доноров в возрасте 60-75 лет), у которых после клинико-инструментального обследования не было выявлено сердечно-сосудистой патологии.

Критерии включения: Наличие II-III функционального класса (ФК) ХСН по классификации NYHA после перенесенного в прошлом крупноочагового инфаркта миокарда (ИМ); информированное письменное согласие на обследование.

Критерии исключения: Бронхиальная астма; тяжелая патология бронхов; симптомная брадикардия (< 50 уд./мин) или систолическая гипотония (< 85 мм рт. ст.); атриовентрикулярная блокада II степени и выше; тяжелый

облитерирующий эндартериит; хроническая почечная и/или печеночная недостаточность; сахарный диабет 2 типа, глаукома, другие тяжелые органические заболевания, которые могут оказать самостоятельное влияние на прогноз жизни; отказ пациента от исследования.

Клинико-демографическая характеристика больных представлена в табл. 1.

В качестве сопутствующей терапии пациенты получали:

Аспирин (при необходимости прямые и/или непрямые антикоагулянты);

На фоне применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) при прогрессировании сердечной недостаточности – диуретики, сердечные гликозиды;

Исключалось использование: α -блокаторов, других β -адреноблокаторов, антагонистов кальция.

Клинико-функциональное обследование включало: оценку клинических симптомов по шкале Ю. Н. Беленкова и В. Ю. Мареева; эхокардиографическое исследование сердца (ЭХО-КГ) на ультразвуковой системе «En Visor CHD» (Philips, United en Europe); нагрузочные тесты: тест с 6-минутной ходьбой (тест Биттнера) и велоэргометрическое исследование.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика больных с хронической сердечной недостаточностью (M \pm m)

Показатели	Группы	
	Больные ХСН возрастом от 35 до 50 лет	Больные ХСН возрастом от 60 до 75 лет
Количество	20	20
Мужчины	20 (100%)	19 (90%)
Возраст (лет)	42,2 \pm 7,8 (35–50)	67,3 \pm 7,8* (60–75)
Стаж ИБС (лет)	10 \pm 2,5	17 \pm 3,4*
Давность ИМ (лет)	4,4 \pm 2,3 (2-7)	10,8 \pm 5,26* (7-16)
Локализация перенесенного ОИМ Задний: Передний:	Задний:13 (65%) Передний:7 (35%)	Задний:11 (55%) Передний:9 (45%)
ХСН ФК: 2 ФК 3 ФК	18 (90%) 2 (10%)	14 (70%) 6 (30%)
Гипертоническая болезнь	14 (70%)	12 (60%)
Атеросклероз периферических сосудов	20 (100%)	20 (100%)
Дислипидемия	20 (100%)	20 (100%)
ожирение	9 (45%)	11 (55%)

Примечание: * - $p < 0,05$ между пациентами возрастом 60-75 лет и больными возрастом 35-50 лет.

ВЭМ-тестирование проводилось на велоэргометре «GE Medical Systems eViKe» (США) при поступлении пациента в отделение и после 3-х месячной терапии карведилолом по методике, принятой в ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН.

Биохимические исследования

Исследование структурных свойств липидной фазы мембраны эритроцитов выполняли на базе кафедры фундаментальных основ клинической медицины СибГМУ (зав. каф., д.м.н., проф. Рязанцева Н.В.). Измерения проводили на спектрофлуориметре SM2203 (Беларусь). В качестве объекта исследования использовали заранее подготовленные эритроцитарные мембраны. Микровязкостные свойства мембраны в области анулярных и общих липидов оценивали по степени эксимеризации пирена (Fluka, Швейцария), вычисляя отношение интенсивности флуоресценции эксимеров и мономеров (J_{470}/J_{370}) при длине волны возбуждающего света (λ) 285 и 340 нм, соответственно [Добрецов Г.Е., 1989].

Определение активности Na^+/K^+ -АТФазы проводилось в мембране эритроцитов методом, разработанным А.М. Казенновым и соавт., основанном на накоплении неорганического фосфора (Pi) в среде, содержащей АТФ, в результате его гидролиза под действием АТФ-азы [Юрьева, В.Д., 2007]. Содержание Pi определяли по методу P.S. Chen et al. [Юрьева, В.Д., 2007].

Активность ПОЛ в плазме крови определяли по содержанию ТБК-активного продукта (ТБК-АП) малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК). Содержание МДА определяли по реакции с тиобарбитуровой кислотой [Коробейникова Э.Н., 1989]. Уровень ДК оценивался спектрофотометрически в гексановых экстрактах [Bolland J.K., Koch H.P., 1945]. Состояние АОС оценивали по активности антиоксидательных ферментов – каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) [Брусков О.С. и др., 1976; Королюк М.А. и др., 1988].

Биологически активные вещества, используемые в исследовании

Карведилол (производство ЗАО «Макиз-фарма» Россия) – блокатор α_1 , β_1 , β_2 -адренорецепторов, представляет собой рацемическую смесь R(+) и S(-) стереоизомеров, каждый из которых обладает одинаковыми α -адреноблокирующими и антиоксидантными свойствами [Инструкция по медицинскому применению препарата карведилола, 2004].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ «Statistica 6.0». Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего значения. Межгрупповые отличия оценивали непараметрическим критерием Mann-Whitney U-test. Для попарно связанных групп использовали непараметрический критерий Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

I. Результаты экспериментальных исследований

После проведения морфометрической оценки параметров сердца животных обеих групп оказалось, что с возрастом у животных достоверно на 25% увеличивается масса левого желудочка (ЛЖ), тогда как масса сердца остается практически той же, что и у молодых крыс. Данное изменение является отражением возрастной гипертрофии. Постинфарктное ремоделирование сердца сопровождалось увеличением общей массы сердца на 24% только у молодых животных. При этом процентное отношение зоны рубца к массе ЛЖ у 4- и 12-месячных животных статистически не различалось. После использования карведилола у молодых и 12-месячных животных наблюдалось снижение общей массы сердца и уменьшение рубцовой зоны. Однако, по нашим данным, карведилол никак не повлиял на возрастную гипертрофию ЛЖ.

При исследовании хроноинотропных реакций папиллярных мышц у 4-месячных животных экстрасистолический ответ удавалось получить при ЭС интервалах длительностью не менее, чем 0,225 с. При этом у животных с ПИКС этой возрастной группы при больших ЭС интервалах был получен достоверно более выраженный инотропный ответ (рис.1а). У 12-ти месячных животных на фоне ПИКС мы не выявили значимых изменений экстрасистолического ответа. Но для животных этой возрастной группы был характерен более ранний и выраженный экстрасистолический ответ (рис.1б).

У животных I группы после применения карведилола отмечалось снижение ЭС ответа до значений, характерных для миокарда интактных животных (рис.1а). Во II группе у животных, получавших карведилол, выраженных изменений экстрасистолического инотропного ответа не выявлено. Однако, как видно на рис.1б, он стал наблюдаться при экстрасистолическом интервале длительностью не менее 0,225 с, что в нашем исследовании было характерно для более молодых интактных животных.

Известно, что внеочередной импульс электрической стимуляции, приходящийся на фазу относительной рефрактерности потенциала действия, инициирует поступление дополнительных ионов кальция из внеклеточного пространства в миоплазму [Мархасин В.С. и др., 1999; Marengo F.D.l. et al, 1999; Yano M. et al, 2005]. Эти ионы депонируются в саркоплазматическом ретикулуме и участвуют в первом постэкстрасистолическом цикле сокращение-расслабление. Функциональным проявлением этого явления служит эффект постэкстрасистолической потенциации инотропного ответа сердечной мышцы.

Динамика изменений и выраженность постэкстрасистолической потенциации у интактных животных I и II групп была одинаковой (рис. 2а, б). Принципиально иной результат был получен в группе животных с ПИКС и после применения карведилола. Для животных I группы с ПИКС характерна слабовыраженная постэкстрасистолическая потенциация, что указывает на

относительно небольшое увеличение пула ионов Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулуме (рис. 2а). Во II группе мы получили выраженную постэкстрасистолическую потенциацию (рис. 2б). При этом в отличие от интактных животных постэкстрасистолическая потенциация была достоверно значима и при длительных экстрасистолических интервалах.

У животных II группы использование карведилола практически не повлияло на выраженность постэкстрасистолической потенциации (рис. 2а), тогда как у животных I группы использование карведилола привело к достоверному увеличению постэкстрасистолической потенциации относительно животных с контрольным ПИКС. В диапазоне экстрасистолических интервалов 0,2-0,5 с выраженность постэкстрасистолической потенциации соответствовала значениям интактных животных, а при больших интервалах даже превышала их (рис. 2б).

Полученные результаты согласуются с данными других исследований показавших, что препараты, влияющие на симпато-адреналовую систему, у кардиологических больных могут иметь возрастную специфичность [Афанасьев С.А. и др., 1997; 1996; Мархасин В.С. и др., 1999; Raza J. Ali et al., 2002]. При этом, видимо, следует согласиться с тем, что трудно определить конкретные механизмы благоприятного действия карведилола у больных ХСН [Poole-Wilson P.A. et al., 2003]. Однако структурные перестройки клеточных компартментов и изменение функциональной активности связанных с ними ион-транспортующих систем так же могут оказаться значимым фактором в определении эффективности β -блокирующей терапии в разном возрасте.

Выявленные нами различия в реакции папиллярных мышц на экстрасистолические воздействия могут быть обусловлены изменением свойств сарколеммы и саркоплазматического ретикулума в процессе постинфарктного ремоделирования сердца и старения организма. Можно предположить, что у животных старшей возрастной группы процесс ремоделирования сопровождался увеличением Ca^{2+} -связывающих возможностей СПР, что позволяет предупреждать развитие кальциевой перегрузки кардиомиоцитов сохранного миокарда. Если увеличение постэкстрасистолической потенциации у животных старшей возрастной группы с ПИКС обусловлено изменениями Са-транспортующих систем СПР, то её дальнейшее усиление, в том числе и с помощью фармакологических препаратов, будет невозможно или мало эффективно.

Однако применение карведилола на фоне ПИКС независимо от возраста животных позитивно влияло на процесс электромеханического сопряжения в клетках сердечной мышцы. При этом действие препарата, видимо, реализуется за счет модуляции разных внутриклеточных механизмов, ответственных за поддержание гомеостаза Ca^{2+} . У животных старшей возрастной группы эффект обусловлен снижением возбудимости клеток, тогда как у животных младшей возрастной группы преобладает влияние препарата на Ca^{2+} -транспортующие системы СПР.

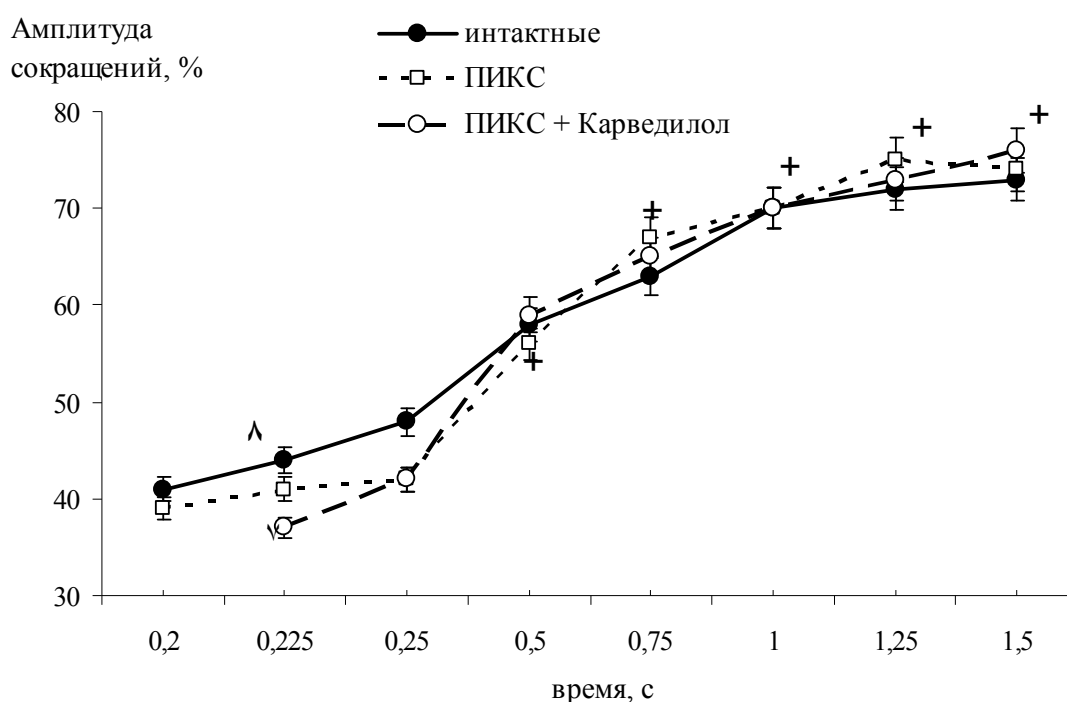
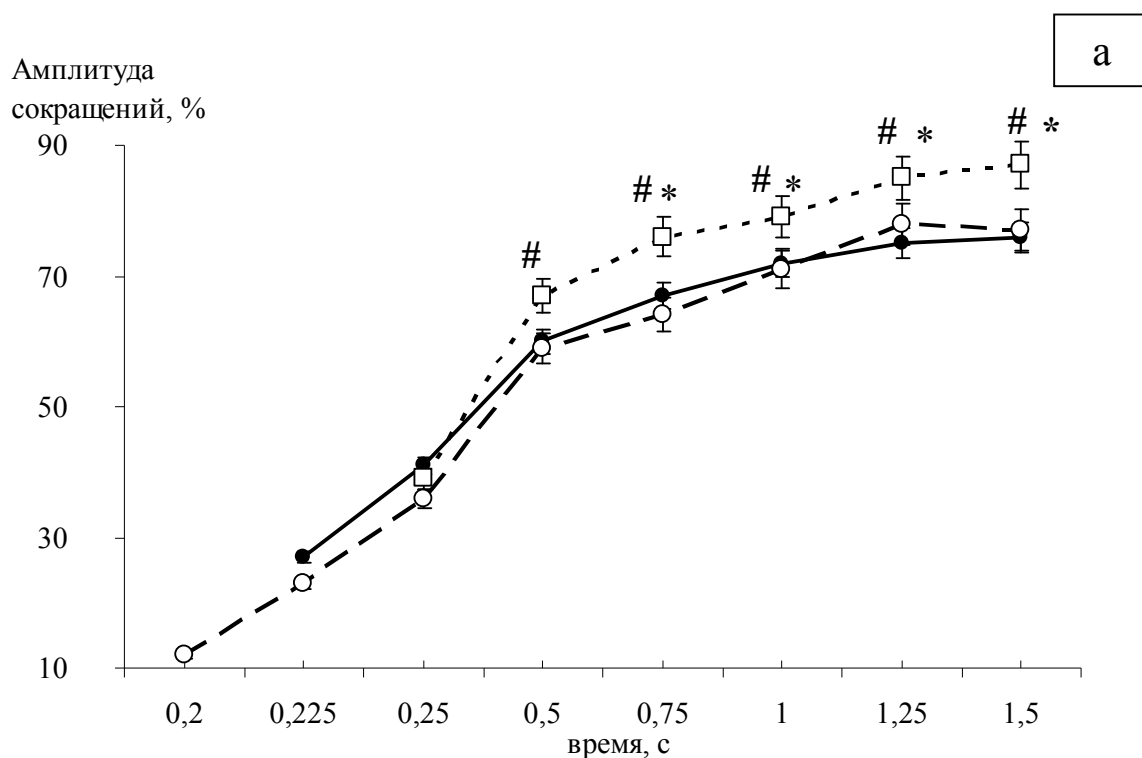


Рис. 1. Влияние карведилола на экстрасистолические сокращения миокарда крыс с ПИКС 4-х месячного (а) и 12-ти месячного (б) возраста.

Примечание: Здесь и на рис. 2 достоверность различий: # - $p < 0,05$ между крысами с ПИКС и с ПИКС на фоне применения карведилола; * - $p < 0,05$ между крысами с ПИКС и интактными животными; + - $p < 0,05$ между группами крыс с ПИКС 4-х и 12-ти месячного возраста; ^ - $p < 0,05$ между группами интактных 4-х и 12-ти месячных крыс; v - $p < 0,05$ между группами крыс с ПИКС на фоне применения карведилола 4-х и 12-ти месячного возраста.

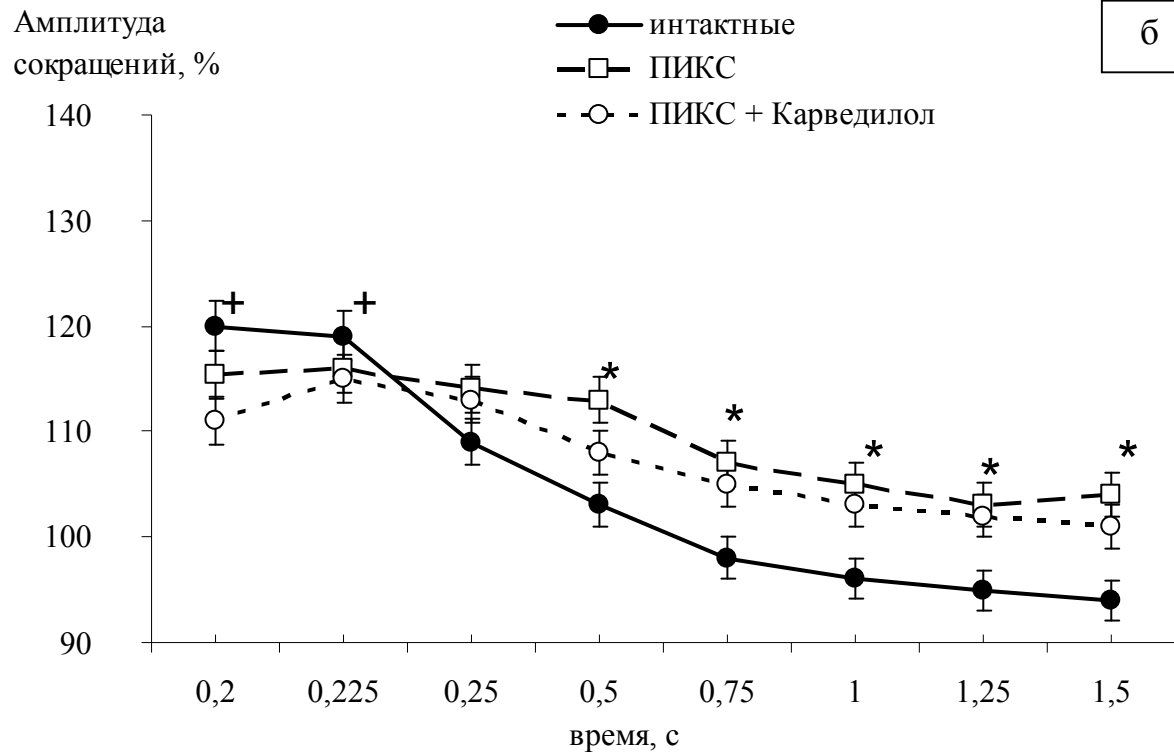
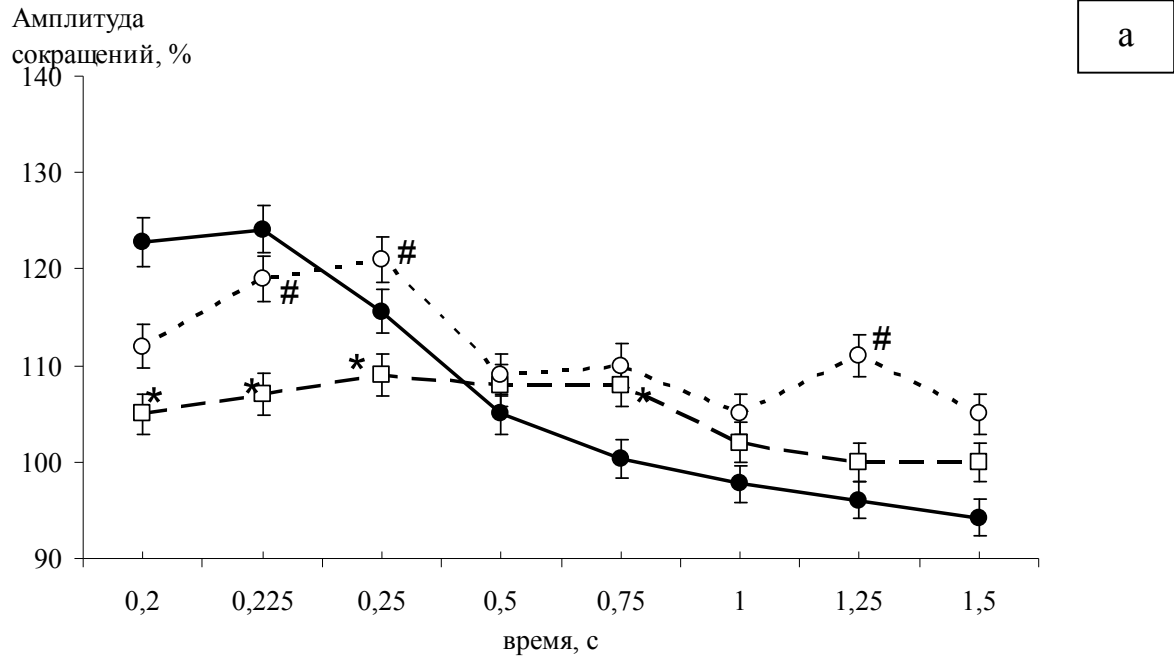


Рис. 2. Влияние карведилола на постэкстрасистолические сокращения миокарда 4-х месячного (а) и 12-ти месячного (б) возраста крыс с ПИКС. Смотрите примечание к рис.1.

Исследование ПОЛ и системы антиоксидантной защиты (АОЗ). Уже в интактном состоянии животные разного возраста характеризовались разной активностью ПОЛ и антиокислительных ферментов (табл. 2). Полученные результаты совпадают с данными других исследователей, показавших, что в крови животных в возрастном диапазоне от 3 до 30 месяцев происходит снижение активности СОД и, напротив, повышается каталазная активность крови [Воскресенский О. Н., 1982; Обухова Л. К., 1999].

На фоне ПИКС у 4- и 12-месячных животных изменения активности ПОЛ разнонаправлены (табл. 2). Через 45 суток после ИМ у молодых животных выявляются не остаточные явления активации ПОЛ, а активно протекающий процесс. Тогда как у 12-месячных животных к 45-м суткам иницирующее влияние на ПОЛ ишемической травмы миокарда практически нивелировано. Однако оценка активности антиокислительных ферментов показала, что у 12-месячных животных в этот период активность СОД снизилась на 43%, а каталазы на 35%. У молодых животных активность СОД снизилась на 89%, а каталазы на 21%.

Таблица 2

Влияние курсового применения карведилола на перекисное окисление липидов и активность антиокислительных ферментов в сыворотке крови крыс 4 и 12 месячного возраста (M±m)

Показатель / Группа животных	Малоновый диальдегид, мкмоль/л	Диеновые конъюгаты, ΔE ₂₃₂ /мл	Каталаза, мккат/л	Супероксид-дисмутаза, ммоль/мин*л
Интактные, 4 месяца (n=10)	20,54 ±4,08	1,02 ±0,02	19,5 ±5,38	0,82±0,02
ПИКС, 4 месяца (n=10)	25,74±1,66 p ₁ <0,05	1,98±0,01 p ₁ <0,05	15,4±5,82 p ₁ <0,05	0,087±0,01 p ₁ <0,05
ПИКС+карведилол, 4 месяца	18,01±5,34 p ₂ <0,05	0,96±0,03 p ₂ <0,05	19,1±8,1 p ₂ <0,05	0,201±0,01 p ₁ <0,05; p ₂ <0,05
Интактные, 12 месяцев (n=10)	25,32±5,44, p ₃ <0,05	0,82±0,11	41,3±2,95 p ₃ <0,05	0,153±0,04 p ₃ <0,05
ПИКС, 12 месяцев (n=10)	12,53±1,92 p ₁ <0,05, p ₃ <0,05	0,85±0,19, p ₃ <0,05	26,7±3,33 p ₁ <0,05, p ₃ <0,05	0,087±0,03 p ₁ <0,05
ПИКС+карведилол, 12 месяцев	21,26±2,81 p ₂ <0,05	0,99±0,09	19,00±3,74 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	0,126±0,03 p ₂ <0,05

Примечание: Здесь и в табл. 3: p₁ – уровень статистической значимости различий по сравнению с интактными животными; p₂ – уровень статистической значимости различий по сравнению с животными с постинфарктным кардиосклерозом; p₃ – уровень статистической значимости различий по сравнению с аналогичным показателем 4-месячных животных; n – количество животных в группе.

Таким образом, у животных с ПИКС независимо от их возраста наиболее выражено менялась активность СОД. Каталаза, напротив, видимо, сохраняет свой антиоксидантный потенциал и особенно у 12-месячных животных, где её активность на этом сроке исследования остается в 1,7 раза выше, чем у 4-месячных животных. Установлено, что введение карведилола у молодых животных с ПИКС сопровождалось достоверным ($p < 0,05$) снижением МДА на 30% и ДК на 52%, а также увеличилась активность каталазы в 1,2 раза и СОД в 2,3 раза (табл. 2). В группе 12-месячных крыс с ПИКС применение карведилола приводило к достоверному ($p < 0,05$) увеличению МДА в 1,7 раза, тогда как содержание ДК оставалось практически прежним. При этом активность каталазы снижалась в 1,4 раза, а СОД увеличилась на 45 %.

Можно заключить, что у 4-месячных интактных крыс состояние АОЗ более стабильно, чем у животных старшей возрастной группы. Последующее влияние патологии у молодых животных на показатели ПОЛ также представляется совершенно логичным и дальнейшее использование карведилола сопровождается выраженным защитным эффектом. Напротив, изначальное состояние ПОЛ и АОС у интактных 12-ти месячных крыс не может оказывать однозначное влияние на результаты ПИКС или курсового использования карведилола.

В ходе исследования структурных свойств липидной фазы мембраны эритроцитов у 4-месячных животных на фоне ПИКС отмечалось снижение коэффициента J_{470}/J_{370} ($p_1 < 0,05$) при $\lambda_b = 340$ нм и $\lambda_b = 285$ нм (табл. 3). Это свидетельствует о динамических нарушениях липидной фазы, приводящих к возрастанию микровязкости.

После применения карведилола в данной возрастной группе крыс значительно повышались значения коэффициента J_{470}/J_{370} в области липид-липидных и белок-липидных контактов (табл. 3). Данные изменения характеризуют снижение микровязкости мембраны эритроцитов.

Для 12-месячных интактных крыс в мембране эритроцитов были характерны нарушения липид-липидного и белок-липидного взаимодействий, что выражалось в статистически значимом снижении коэффициента J_{470}/J_{370} (табл. 3). Эти изменения свидетельствует о разобщении белково-липидного матрикса мембраны эритроцитов.

У 12-месячных крыс с ПИКС мы не выявили существенных изменений динамических свойств липидной фазы и белок-липидных контактов клеточных мембран (табл. 3). После применения карведилола у данной возрастной группы крыс в области белок-липидных взаимодействий повышался коэффициент J_{470}/J_{370} .

Можно заключить, что возраст усугубляет динамические нарушения клеточных мембран, наблюдаемые при ПИКС. После применения карведилола в обеих возрастных группах наблюдается снижение микровязкости мембраны эритроцитов.

Таблица 3

Результаты зондирования мембраны эритроцитов 4 и 12-месячных крыс флуорофором пирен в норме, при контрольном постинфарктном кардиосклерозе и при курсовом использовании карведилола ($M \pm m$)

Показатели	Группы животных					
	Интактные		ПИКС		ПИКС + карведилол	
	4-мес. n=10	12-мес. n=10	4-мес. n=10	12-мес. n=10	4-мес. n=10	12-мес. n=10
J_{470}/J_{370} (усл. ед.) $\lambda_B=285$ нм	0,37±0,05	0,30±0,04 $p_3 < 0,05$	0,27±0,03 $p_1 < 0,05$	0,29±0,01	0,33±0,01 $p_2 < 0,05$	0,34±0,02 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
J_{470}/J_{370} (усл. ед.) $\lambda_B=340$ нм	0,35±0,01	0,33±0,01	0,29±0,01 $p_1 < 0,05$	0,35±0,01 $p_3 < 0,05$	0,34±0,01 $p_2 < 0,05$	0,33±0,01

Смотрите примечание к табл. 2.

Исследование активности Na^+/K^+ -АТФазы показало, что на фоне ПИКС у 4-месячных крыс происходит уменьшение активности мембранного фермента в 2,5 раза (табл. 4). После использования карведилола наблюдалось значительное увеличение активности Na^+/K^+ -АТФазы в 3,4 раза.

Таблица 4

Результаты исследования активности Na^+/K^+ -АТФазы в мембране эритроцитов у крыс разного возраста ($M \pm m$)

Группы животных	Активность Na^+, K^+ - АТФазы, мкмольР/час·мг белка
Интактные крысы, 4 месяца (n=10)	0,036±0,013
Крысы с ПИКС, 4 месяца (n=10)	0,014±0,004*
Крысы с ПИКС+карведилол, 4 месяца (n=10)	0,047±0,022 ⁺
Интактные крысы, 12 месяцев (n=10)	0,021±0,003 [#]
Крысы с ПИКС, 12 месяцев (n=10)	0,0138±0,007*
Крысы с ПИКС+карведилол, 12 месяцев (n=10)	0,026±0,014 ^{##}

*Примечание: + ($p < 0,05$) – разница значений у животных с ПИКС+ карведилол от значений у крыс с ПИКС; * ($p < 0,05$) - разница значений у животных с соответствующими возрастной группе интактными значениями; # ($p < 0,05$) - разница значений у животных старшей возрастной группы от соответствующих значений у крыс возрастом 4 месяца.*

У интактных 12-месячных животных активность Na^+/K^+ -АТФазы существенно снижается (табл. 4). У 12-месячных крыс с ПИКС происходит еще большее снижение активности Na^+/K^+ -АТФазы в 1,5 раза. После применения карведилола фермент повышался в 2 раза.

II. Результаты клинических исследований

Исследование ПОЛ и АОС. У больных обеих групп после лечения карведилолом наблюдалось достоверное снижение МДА (табл. 5). Уровень ДК в плазме крови у больных обеих возрастных групп с ХСН статистически значимо не менялся (табл. 5). При сравнении между больными среднего и пожилого возраста выявлено недостоверное изменение прироста уровня ДК ($p=0,96$) на 25 % и на 15 %, соответственно.

Таблица 5

Влияние курсового применения карведилола на показатели перекисного окисления липидов в плазме крови у пациентов с ХСН возрастом 35 – 50 и 60- 75 лет ($M \pm m$)

Показатель	Пациенты с ХСН, 35 – 50 лет (n=20)		Пациенты с ХСН, 60 – 75 лет (n=20)	
	До применения карведилола	После применения карведилола	До применения карведилола	После применения карведилола
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	24,4 ± 5,11	18,8 ± 4,99 $p_1 < 0,05$	29,2 ± 1,24	21,49 ± 2,15 $p_1 < 0,05$
Диеновые коньюгаты, $\Delta E_{232}/мл$	1,21 ± 0,38	0,91 ± 0,14	1,62 ± 0,38	1,39 ± 0,38

Примечание: p_1 – достоверность относительно показателей в группе пациентов соответствующего возраста до применения карведилола.

При исследовании микровязкости мембраны эритроцитов у пациентов с ХСН направленность выявленных изменений имела свою специфику (табл. 6). В обследованной когорте независимо от возраста преобладали пациенты с повышенной микровязкостью в области липид-липидных взаимодействий. При этом в 35-40% случаев среди пациентов были выявлены лица, напротив, с пониженной микровязкостью мембраны в области липид-липидных взаимодействий. В области белок-липидных контактов у пациентов среднего возраста микровязкость оказалась повышена, а у пациентов пожилого возраста, напротив, снижена. Выявленные особенности изменения показателей микровязкости могут быть обусловлены спецификой течения свободно-радикальных реакций.

В ряде исследований [Меньщикова Е. Б., Зенков Н. К., Ланкин В. З. и др., 2008; Мельник М.В., Шилов А.М., 2007; Марков Х.М., 2005; Обухова Л.К., Эммануэль Н.М., 1983] показано, что повышенная с возрастом активность перекисного окисления в липидной компоненте мембраны контролируется структурным состоянием мембранных белков и, наоборот, структурное состояние мембранных липидов определяет ход свободно-радикальных реакций в мембранных белках и без, и при наличии какой-либо патологии.

Таблица 6

Результаты зондирования эритроцитарных мембран флуорофором пирен здоровых добровольцев разного возраста, а также пациентов с хронической сердечной недостаточностью соответствующих возрастных групп до и после курсового использования карведилола ($M \pm m$)

Группы пациентов		Показатели		
		J_{470}/J_{370} (усл. ед.) $\lambda_B=340$ нм,	J_{470}/J_{370} (усл. ед.) $\lambda_B=285$ нм	
Возраст 35-50 лет	Здоровые доноры (n=10)		0,35±0,01	0,39±0,05
	ХСН	I группа (n=12)	0,29±0,04 $p_1 < 0,05$	0,34±0,01 $p_1 < 0,05$
		II группа (n=8)	0,48±0,03 $p_1 < 0,05$	
	ХСН + карведилол	I группа (n=12)	0,35±0,02 $p_2 < 0,05$	0,38±0,01 $p_2 < 0,05$
		II группа (n=8)	0,34±0,03 $p_2 < 0,05$	
Возраст 60-75 лет	Здоровые доноры (n=10)		0,31±0,02 $p_3 < 0,05$	0,29±0,02 $p_3 < 0,05$
	ХСН	I группа (n=13)	0,34±0,03	0,36±0,01 $p_1 < 0,05$
		II группа (n=7)	0,56±0,03 $p_1 < 0,05$	
	ХСН + карведилол	I группа (n=13)	0,33±0,04	0,31±0,01 $p_2 < 0,05; p_3 < 0,05$
		II группа (n=7)	0,34±0,02 $p_2 < 0,05$	

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий по сравнению со здоровыми донорами; p_2 – уровень статистической значимости различий по сравнению с пациентами с ХСН; p_3 – уровень статистической значимости различий по сравнению с аналогичным показателем пациентов возрастом 35-50 лет; n – число пациентов в группе.

Эти данные согласуются с результатами наших исследований (табл. 6), согласно которым использование карведилола в условиях ПИКС независимо от возраста животных способствовало снижению микровязкости их эритроцитарных мембран. В клинике использование карведилола позволило нормализовать показатели микровязкости как в области липид-липидных, так и в области белок-липидных взаимодействий независимо от возраста пациентов. Последнее обстоятельство особенно интересно с учетом того, что для

пациентов с ХСН независимо от возраста мы выявили возможность разнонаправленного изменения микровязкости в области липид-липидных контактов.

Исследование активности Na^+/K^+ -АТФазы. У здоровых доноров более старшего возраста происходит снижение активности Na^+/K^+ -АТФазы в 1,7 раза (табл. 7). У пациентов с ХСН возрастом 35-50 лет активность фермента уменьшается почти в 3 раза.

После терапии карведилолом в группе пациентов возрастом 35-50 лет наблюдалось значительное увеличение активности Na^+/K^+ -АТФазы в 2,1 раза (табл. 7).

У пациентов старшей возрастной группы активность фермента снижалась в 3,1 раза (табл. 7). После терапии карведилолом в данной группе больных отмечалось повышение Na^+/K^+ -АТФазы в 1,6 раза. Возраст оказывал существенное влияние на снижение ферментативной активности Na^+/K^+ -АТФазы.

Таблица 7

Результаты исследования активности Na^+/K^+ -АТФазы в мембранах эритроцитов у пациентов разного возраста с хронической сердечной недостаточностью ($M \pm m$)

Группы обследованных пациентов	Активность Na^+/K^+ - АТФазы, мкмоль P_i /час·мг белка
Здоровые доноры, 35-50 лет (n=20)	0,153±0,053
Пациенты с ХСН до применения карведилола, 35-50 лет (n=20)	0,052±0,034*
Пациенты с ХСН после применения карведилола, 35-50 лет (n=20)	0,111±0,041 ⁺
Здоровые доноры, 60-75 лет (n=20)	0,089±0,046 [#]
Пациенты с ХСН до применения карведилола, 60-75 лет (n=20)	0,028±0,020* [#]
Пациенты с ХСН после применения карведилола, 60-75 лет (n=20)	0,045±0,032 ^{+#}

*Примечание: + ($p < 0,05$) – разница значений у пациентов с ХСН после применения карведилола и пациентов с ХСН до применения карведилола; * ($p < 0,05$) - разница значений у пациентов и здоровых доноров соответствующего возраста; # ($p < 0,05$) - разница значений старшей возрастной группы и более молодой группы.*

Таким образом, результаты проведенного нами экспериментально-клинического исследования позволяют заключить, что развитие сердечной недостаточности и эффективность проводимой терапии во многом сопряжены с исходным морфофункциональным состоянием сердечной мышцы, определяемым, в том числе, возрастом организма. Полученные данные свидетельствуют в пользу целесообразности применения β -адреноблокаторов при лечении хронической сердечной недостаточности, в том числе у пациентов пожилого возраста.

ВЫВОДЫ

1. При развитии постинфарктной сердечной недостаточности независимо от возраста животных выявляется нарушение сократительной активности сердца. Так, у 4-месячных крыс повышается амплитуда экстрасистолического ответа сердечной мышцы и снижается амплитуда постэкстрасистолического сокращения, у 12-месячных крыс происходит увеличение амплитуды постэкстрасистолического сокращения.
2. На фоне постинфарктной сердечной недостаточности применение карведилола у 4- и 12-месячных крыс характеризуется снижением общей массы сердца и уменьшением рубцовой зоны; снижение массы левого желудочка отмечается только у 4-месячных крыс.
3. У 4-месячных крыс с постинфарктной сердечной недостаточностью курсовое применение карведилола приводит к увеличению постэкстрасистолического сокращения, что способствует восстановлению сократительной активности миокарда. У 12-месячных крыс с постинфарктной сердечной недостаточностью на фоне применения карведилола происходит снижение возбудимости миокарда.
4. Формирование постинфарктной сердечной недостаточности у 4-месячных крыс сопровождается повышением содержания малонового диальдегида и диеновых конъюнатов, а также снижением активности каталазы и супероксиддисмутазы, тогда как у 12-месячных крыс - снижением уровня малонового диальдегида, активности каталазы и супероксиддисмутазы в плазме крови.
5. Применение карведилола на фоне постинфарктной сердечной недостаточности у 4-месячных крыс приводит к снижению содержания продуктов перекисного окисления липидов и повышению активности антиокислительных ферментов, в то время как у 12-месячных животных увеличивается содержание малонового диальдегида и активность супероксиддисмутазы при снижении активности каталазы в плазме крови.
6. У пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью II и III функциональных классов в возрасте до 50 лет использование карведилола в большей степени позволяет улучшить физическую работоспособность и не влияет на сократительную функцию сердца, тогда как у пациентов старше 60 лет применение карведилола приводит к снижению конечного систолического объема левого желудочка, увеличению фракции выброса левого желудочка и улучшению физической работоспособности.
7. Терапия карведилолом у пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью в возрасте до 50 лет и старше 60 лет сопровождается антиоксидантным эффектом препарата, что выражается в уменьшении содержания малонового диальдегида и повышении активности каталазы в плазме крови.

8. Постинфарктная сердечная недостаточность у крыс 4 и 12 месяцев сопровождается повышением микровязкости липидного бислоя и снижением активности Na^+/K^+ -АТФазы в мембране эритроцитов. В этих условиях применение карведилола у 4- и 12-месячных крыс приводит к нормализации микровязкости и активности Na^+/K^+ -АТФазы эритроцитарных мембран.

9. У пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью в возрасте до 50 лет отмечается снижение активности Na^+/K^+ -АТФазы и повышение микровязкости в области белок-липидных взаимодействий. Для больных с постинфарктной сердечной недостаточностью в возрасте старше 60 лет характерно уменьшение данного показателя микровязкости и активности Na^+/K^+ -АТФазы в мембране эритроцитов. В области липид-липидных контактов независимо от возраста пациентов происходит как увеличение (60-65% случаев), так и уменьшение (35-40% случаев) микровязкости липидного бислоя. Терапия карведилолом у пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью независимо от возраста сопровождается нормализацией показателей микровязкости и повышением активности Na^+/K^+ -АТФазы эритроцитарных мембран.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда, старше 60 лет предпочтительно включать в лечение препарат из группы β -адреноблокаторов карведилол, обладающий антиоксидантной активностью для нормализации микровязкости клеточных мембран и сохранения активности Na^+/K^+ -АТФазы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Реброва Т.Ю., Путрова О.Д., Афанасьев С.А., Попов С.В. Способ получения эритроцитарных мембран с сохранением их морфофункционального состояния при длительном хранении № 2436093 от 10 декабря 2011г.

2. Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Путрова О.Д. Особенности системы антиоксидантов у животных разного возраста при постинфарктном ремоделировании миокарда // II Международная научная конференция «Свободные радикалы, антиоксиданты и старение», 2-3 ноября 2011, Астрахань, с. 107-109.

3. Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Путрова О.Д., Перчаткин В.А., Репин А.Н. Эффекты терапии карведилолом на структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов пациентов с хронической сердечной недостаточностью разного возраста. // IV съезд кардиологов Сибирского федерального округа «Сердечно-сосудистые заболевания: от первичной профилактики до высоких технологий в повседневной практике», 21-23 сентября, Кемерово, 2011.

4. Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Путрова О.Д. Эффекты β -адреноблокатора карведилола на возрастные особенности антиоксидантной

системы при постинфарктном кардиосклерозе в эксперименте. II Международный конгресс “Кардиология на перекрестке наук” 18-20 мая 2011 г., Тюмень, с. 268-269.

5. Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Путрова О.Д., Перчаткин В. А., Репин А. Н. Возрастные особенности состояния клеточных мембран у пациентов с хронической сердечной недостаточностью при терапии карведилолом. V Съезд кардиологов Уральского федерального округа. Материалы съезда.- Екатеринбург. 2011. С. 223-224.

6. Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Путрова О.Д., Перчаткин В.А., Репин А.Н. Возрастные особенности внутриклеточного гомеостаза кальция в кардиомиоцитах крыс при постинфарктном ремоделировании сердца // **Успехи геронтологии** - 2010. - Т. 23., № 1. - С. 59–63.

7. Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Путрова О.Д., Перчаткин В. А., Репин А. Н., Попов С. В. Влияние неселективного β -адреноблокатора карведилола на эстрасистолические и постэстрасистолические сокращения изолированного миокарда крыс после экспериментального инфаркта // **Экспериментальная и клиническая фармакология**. №2, 2010. Т. 73. С. 14-17.

8. Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., Путрова О.Д., Перчаткин В.А., Репин А.Н.. Влияние терапии карведилолом на структурное состояние мембран эритроцитов и активность Na^+ , K^+ -АТФ-азы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью разного возраста // Сборник тезисов международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук».- Тюмень.- 2010г.- май 19-21.- С. 21-22.

9. Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Медведева О.Д. Возрастные особенности системы антиоксидантов при постинфарктном ремоделировании миокарда в эксперименте // Материалы 13-ой межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицины».- Абакан.- 2010г.- май 4-5.- С.371-373.

10. Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Путрова О.Д., Перчаткин В.А., Репин А.Н. Возраст-зависимые изменения структурно-функционального состояния мембран эритроцитов пациентов с хронической сердечной недостаточностью на фоне терапии карведилолом // Материалы Международной конференции «Современная кардиология: эра инноваций» Сибирский медицинский журнал.- Томск.- 2010.- Том 25, №2, выпуск 2. С. 100-101.

11. Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Медведева О.Д. Активность перекисного окисления липидов при ремоделировании сердца у крыс возрастом 12 месяцев после экспериментального инфаркта // **БЭБиМ**, 2010. Т. 150. № 11. С. 498-499.

12. Путрова О.Д. Возрастные перестройки мембран эритроцитов у пациентов с ХСН на фоне терапии неселективным β -адреноблокатором карведилолом // Одиннадцатый ежегодный семинар “Актуальные вопросы клинической и экспериментальной кардиологии”, Томск, 2010, С.38-40.

13. Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Медведева О.Д. Особенности перекисного окисления липидов у крыс разного возраста при постинфарктном кардиосклерозе // **Успехи геронтологии.**- 2009г.- Т. 22, № 2.- С. 292-295.

14. Путрова О.Д. Возрастные особенности антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов у крыс с постинфарктным кардиосклерозом на фоне применения карведилола // Юбилейный десятый ежегодный семинар “Актуальные вопросы клинической и экспериментальной кардиологии”, Томск, 2009, С. 34.

15. Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Путрова О.Д., Попов С.В. Влияние β -адреноблокатора карведилола на внутриклеточный гомеостаз Ca^{2+} в кардиомиоцитах крыс разных возрастных групп при постинфарктном ремоделировании сердца // Медицина Сибири: новые технологии диагностики, лечения и профилактики, этические аспекты, “Облитерирующие заболевания сосудов: проблемы и перспективы” Материалы III Сибирского конгресса “Человек и лекарство”, Красноярск, том I, 2009, с.163-167.

16. Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Медведева О.Д., Сухушина Е.А. Влияние карведилола на возрастные особенности антиоксидантной системы и перекисного окисления липидов у крыс с постинфарктным кардиосклерозом // Красноярск Материалы III Съезда кардиологов СФО.- Сибирский медицинский журнал.- 2008.- том 23.- №3 (выпуск 2), С. 173.

17. Rebrova T.Yu., Afanasev S.A., Putrova O.D., Perchatkin V.A., Repin A.N. Age features of cellular membranes in patients with chronic heart failure in carvedilol therapy. Heart Failure 2011, Gotehenburg, Sweden 21-24 May 2011, Abstract: P1295.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОС – антиоксидантная система
 ДК – диеновые конъюгаты
 ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
 ИМ – инфаркт миокарда
 ИС – изометрическое сокращение
 ЛЖ – левый желудочек
 МДА – малоновый диальдегид
 ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
 ПМ – папиллярная мышца
 ПОЛ – перекисное окисление липидов
 СОД – супероксиддисмутаза
 СПР – саркоплазматический ретикулум
 ТБК – тиобарбитуровая кислота
 ТБК-АП – ТБК-активный продукт
 ФК – функциональный класс
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 ЭС - экстрасистола