

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

БЕЛІКОВА ЮЛІЯ ОЛЕГІВНА

УДК : 616.127-004-02:616.127-005.8:616.379-008.64:616.12-  
008.318:577.122.38:615

**ДИСЕРТАЦІЯ**

ПОРУШЕННЯ АМІНОКИСЛОТНОГО ОБМІНУ ТА СЕРЦЕВОГО РИТМУ  
У ХВОРИХ З ПОСТІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ ТА СУПУТНИМ  
ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ, МОЖЛИВОСТІ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ  
КОРЕКЦІЇ

22 «Охорона здоров'я»

222 «Медицина»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело  
\_\_\_\_\_ Ю.О. Белікова

Науковий керівник – Лизогуб Віктор Григорович, доктор медичних наук,  
професор

Київ 2020

## АНОТАЦІЯ

*Белікова Ю.О.* *Порушення амінокислотного обміну та серцевого ритму у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та супутнім цукровим діабетом 2 типу, можливості медикаментозної корекції – кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.*

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії у медицині з галузі знань 22 «Охорона здоров'я за спеціальністю 222 «Медицина» – НМУ ім. О. О. Богомольця, Київ, 2020.

### **Зміст анотації**

Дисертація присвячена вирішенню актуальних завдань внутрішньої медицини - з'ясуванню патогенетичних механізмів електричної нестабільності міокарда при постінфарктному кардіосклерозі (ПКС), поєднаному із цукровим діабетом 2 типу (ЦД 2 типу), та оптимізації лікування порушень серцевого ритму на основі вивчення амінокислот сироватки крові, добового моніторингу ЕКГ, варіабельності серцевого ритму, ішемічних змін міокарда та вибору метаболічної терапії у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та супутнім цукровим діабетом 2 типу.

Аритмії високих градацій є причиною майже половини випадків раптової смерті у хворих з ПКС та ЦД 2 типу. Недостатня ефективність медикаментозної корекції порушень серцевого ритму у таких пацієнтів потребує оптимізації терапії. Особливої уваги у цьому контексті заслуговують засоби, що впливають на метаболізм ішемізованого міокарда. Важливими предикторами ендогенної відповіді на лікування є амінокислоти (АК) (Rossano G., 2015; Pieroli M., 2017).

Насьогодні накопичено значну кількість даних щодо змін метаболічних потреб міокарда в умовах ішемії в бік АК, їхні кардіопротекторні та антиаритмічні властивості. Таурин є сульфовмісною АК, що вивляється у більшості клітин організму, з особливо високими рівнями в збудливих

тканинах, та складає понад 50% АК пулу серця. Встановлений взаємозв'язок зниженого вмісту таурину та підвищеного тонуусу симпатичної регуляції серцевого ритму (Carvalho F., 2017; Murakami S., 2019). Доведено значущу роль дефіциту цієї АК у формуванні ішемічних змін міокарда, механізми його антиаритмічного впливу (Balea S., Parvu A., 2017; Cavdar Z., 2017).

Іншим відомим антиоксидантом, цитопротектором та антигіпоксантом є мельдоній (Горбунова А. О., 2017 ; Туркіна С.В., 2015 ; Dambrova M., 2016). Під впливом таурину та мельдонію, як показують результати досліджень, зменшується мітохондріальний окисний стрес, що лежить в основі діабетичної автономної нейропатії серця (Сергієнко В.О., 2015; Domingueti C., 2016; Gao-Feng W., 2017 ; Takano S., 2016). Описано також біохімічні механізми їхньої синергічної дії (Rahmeier F., 2016; Ribeiro R., 2017). Проте, комплексне застосування мельдонію і таурину у хворих із ПКС та супутнім ЦД 2 типу не відображене у попередніх дослідженнях.

Отже, недостатньо вивченим, проте перспективним, видається питання пошуку АК як прогностичних маркерів аритмій, визначення об'єктивних критеріїв призначення АК з метою лікування порушень серцевого ритму у хворих з ПКС та супутнім ЦД 2 типу.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної теми кафедри внутрішньої медицини № 4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Порушення гемодинаміки, коронарного кровообігу та ектопічна активність міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім цукровим діабетом, методи медикаментозної корекції» (№ держреєстрації 0117U006000).

**Мета і задачі дослідження.** Оптимізація лікування порушень серцевого ритму на основі вивчення амінокислот сироватки крові та вибору метаболічної терапії у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та супутнім цукровим діабетом 2 типу.

Для досягнення мети були поставлені задачі :

1) Вивчити склад порушень серцевого ритму у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та супутнім цукровим діабетом 2 типу і у осіб з постінфарктним кардіосклерозом без порушення вуглеводного обміну.

2) Дослідити порушення балансу амінокислот сироватки крові у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом 2 типу.

3) Проаналізувати взаємозв'язок амінокислот сироватки крові з порушеннями серцевого ритму.

4) Визначити діагностичну цінність окремих амінокислот та їхніх співвідношень як предикторів електричної нестабільності міокарда

5) Оцінити вплив додаткового до базової терапії застосування таурину та мельдонію на порушення серцевого ритму та прогностичну цінність амінокислот сироватки крові як предикторів позитивної відповіді на лікування у хворих на постінфарктний кардіосклероз із супутнім цукровим діабетом 2 типу

6) Проаналізувати додаткові, інші від антиаритмічних, ефекти додавання таурину і мельдонію до базової терапії, зокрема вплив на показники вуглеводного та ліпідного обміну.

*Об'єкт дослідження* : ПІКС на тлі ЦД 2 типу.

*Предмет дослідження* : ПІКС, ЦД 2 типу, стан амінокислотного, ліпідного та вуглеводного обмінів, показники ектопічної активності, ішемії міокарда, спектральні, часові показники варіабельності серцевого ритму.

*Методи дослідження*: загальноклінічні, клініко-лабораторні (характеристики амінокислотного обміну, вуглеводний, ліпідний профіль), холтерівське добове моніторування ЕКГ, статистичний аналіз отриманих даних.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше встановлена діагностична цінність окремих амінокислот та їхніх співвідношень як предикторів електричної нестабільності міокарда у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та супутнім цукровим діабетом 2 типу і роль дисбалансу

амінокислотного складу крові у патогенезі ектопічної активності та ішемії міокарда. Вперше дисертантом проведена оцінка впливу додаткового до базової терапії застосування таурину та мельдонію на ішемію міокарда, ектопічну активність, метаболічні показники у хворих із ПІКС та ЦД 2 типу. На фоні поєднаного застосування мельдонію та таурину достовірно зменшення ектопічної активності, ішемії міокарда, симпато-вагусного дисбалансу як у порівнянні з підгрупами монотерапії, так і з підгрупою базового лікування, свідчить про синергізм їхньої дії та можливість додаткового використання поряд із базовою терапією з метою зменшення проявів електричної нестабільності міокарда у хворих з постінфарктним кардіосклерозом на тлі цукрового діабету 2 типу.

З огляду проаналізованого впливу цукрового діабету 2 типу на показники амінокислот сироватки крові та взаємозв'язок показників амінокислотного метаболізму з порушеннями серцевого ритму у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та супутнім цукровим діабетом 2 типу вперше обґрунтовано застосування метаболічної терапії при серцевих аритміях у хворих на ПІКС та ЦД 2 типу.

У хворих з ПІКС та ЦД 2 типу запропоновано визначати окремі показники амінокислотного складу крові (концентрації таурину, аланіну, фенілаланіну, тирозину, метіоніну) та амінокислот із розгалуженим ланцюгом (валіну, ізолейцину, лейцину) з метою підвищення точності прогнозувань електричної нестабільності міокарда та визначення доцільності призначень окремих засобів метаболічної терапії. З огляду стратифікації ризику аритмій високих градацій, визначення вмісту таурину та амінокислот із розгалуженим ланцюгом надасть можливість оцінки імовірності розвитку потенційно фатальних порушень ритму. Встановлені вихідні гіпотауринемія ( $<0,252$  мг/100мл) та гіпераміноцидемія амінокислот з розгалуженим ланцюгом ( $>7,4$  мг/100мл) є значущими предикторами розвитку аритмій високих градацій. При призначенні лікування хворим з ПІКС на тлі ЦД 2 типу рекомендовано визначати величини відношень амінокислот крові: при значеннях

співвідношень таурин/аланін  $\leq 0,041$  та фенілаланін+тирозин/метіонін  $\geq 34,41$  доцільним є комплексне призначення таурину та мельдонію додатково до базової антиангінальної та гіпоглікемічної терапії. У хворих з ПКС та супутнім ЦД 2 типу вихідні значення окремих амінокислот крові рекомендовано враховувати при призначенні таурину та мельдонію з метою визначення ймовірності позитивної відповіді на лікування, оскільки амінокислоти є важливими предикторами ендогенної відповіді на лікування.

**Наукове та практичне значення роботи.** Вперше встановлена діагностична цінність окремих амінокислот та їхніх співвідношень як предикторів електричної нестабільності міокарда у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та супутнім цукровим діабетом 2 типу і роль дисбалансу амінокислотного складу крові у патогенезі ектопічної активності та ішемії міокарда. Вперше проведена оцінка впливу додаткового до базової терапії застосування таурину та мельдонію на ішемію міокарда, ектопічну активність, метаболічні показники у хворих із ПКС та супутнім ЦД 2 типу. На фоні поєднаного застосування мельдонію і таурину достовірно зменшення ектопічної активності, ішемії міокарда, симпато-вагусного дисбалансу як у порівнянні з підгрупами монотерапії, так і з підгрупою базового лікування, свідчить про синергізм їхньої дії та можливість додаткового використання поряд із базовою терапією з метою зменшення проявів електричної нестабільності міокарда у хворих з постінфарктним кардіосклерозом на тлі цукрового діабету 2 типу.

З огляду проаналізованого впливу ЦД 2 типу на показники амінокислот сироватки крові та взаємозв'язок показників амінокислотного метаболізму з порушеннями серцевого ритму у хворих з ПКС та супутнім ЦД 2 типу вперше обґрунтовано застосування метаболічної терапії при серцевих аритміях у хворих на ПКС та ЦД 2 типу.

У хворих з ПКС та ЦД 2 типу запропоновано визначати окремі показники амінокислотного складу крові (концентрації таурину, аланіну, фенілаланіну, тирозину, метіоніну) та амінокислот із розгалуженим ланцюгом (валіну,

ізолейцину, лейцину) з метою підвищення точності прогнозувань електричної нестабільності міокарда та визначення доцільності призначень окремих засобів метаболічної терапії. З огляду стратифікації ризику аритмій ішемічного генезу, визначення вмісту таурину та амінокислот із розгалуженим ланцюгом надасть можливість оцінки імовірності розвитку потенційно фатальних порушень ритму. Встановлені вихідні гіпотауринемія ( $<0,252$  мг/100мл) та гіпераміноцидемія амінокислот з розгалуженим ланцюгом ( $>7,4$  мг/100мл) є значущими предикторами розвитку аритмій ішемічного генезу. При призначенні лікування хворим з ПКС на тлі ЦД 2 типу рекомендовано визначати величини відношень амінокислот крові: при значеннях співвідношень таурин/аланін  $\leq 0,041$  та фенілаланін+тирозин/метіонін  $\geq 34,41$  доцільним є комплексне призначення таурину та мельдонію додатково до базової антиангінальної та гіпоглікемічної терапії. У хворих з ПКС та супутнім ЦД 2 типу вихідні значення окремих амінокислот крові рекомендовано враховувати при призначенні таурину та мельдонію з метою визначення ймовірності позитивної відповіді на лікування, оскільки амінокислоти є важливими предикторами ендогенної відповіді на лікування.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Результати наукових досліджень, викладені у дисертаційній роботі, впроваджено у навчальний процес (використано в курсі лекцій і на практичних заняттях зі студентами V і VI курсів) на кафедрі внутрішньої медицини №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, в практику терапевтичного та кардіологічного відділень КМКЛ №12 м. Києва.

**Апробація матеріалів дисертації.** Основні теоретичні та практичні положення дисертаційного дослідження доповідалися та обговорювалися на науково–практичних конференціях: «Annual Young Medical Scientist's Conference» (Київ, 2018, 2019), «Проблеми і перспективи розвитку клінічної та профілактичної медицини і громадського здоров'я: міждисциплінарні аспекти» (до 10-річчя Державної наукової установи «Науково-практичний

центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами) (Київ, 2019 р.).

Апробацію дисертації проведено на кафедральному засіданні кафедри внутрішньої медицини № 4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України (24 січня 2020 р.) та на фаховому семінарі на базі кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 (27 квітня 2020 р.)

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 12 наукових праць, зокрема 4 статті у наукових спеціалізованих виданнях, що внесені до переліку фахових видань України, з них 4 одноосібно, 1 стаття у журналі, що входить до міжнародної наукометричної бази SCOPUS, 2 статті у періодичних наукових виданнях іншої держави, яке входять до Організації економічного співробітництва та розвитку та Європейського Союзу; 5 тез доповідей в матеріалах вітчизняних науково-практичних конференцій та конгресів; 1 патент на корисну модель.

**Основний зміст та результати.** У дослідженні взяли участь 98 хворих з ПКС та супутнім ЦД 2 типу, що склали основну групу: 43 (43,87%) чоловіки та 55 (56,12%) жінок, медіана віку хворих - 57,5 років (МІ – 54,2-58,1 років), 31 хворий з ПКС без порушення вуглеводного обміну – група порівняння, співставних за віком і статтю з пацієнтами основної групи, та 30 умовно здорових добровольців (контрольна група).

Для виконання даної роботи використовувалися загальноклінічне обстеження, визначення амінокислотного складу крові, параметрів ліпідного та вуглеводного обміну, холтерівське моніторування ЕКГ, статистичні методи.

Пацієнти основної групи отримували базову терапію, яка включала інгібітор АПФ (87,6%), β-адреноблокатор (75,4%), статини (87,1%), антиагреганти (98,4%), пероральну гіпоглікемічну терапію у вигляді метформіну (91,6%) та саксагліптину (11,2%). Відповідно до складу додаткової до базового лікування терапії, основну групу було розподілено на 4 підгрупи, співставних за віком і статтю:



**-1-ша підгрупа** включала 24 хворих з ПКС та ЦД 2 типу, які додатково до базової терапії отримували таурин по 1 капсулі 400 мг 3 рази на день протягом 12 тижнів;

**-2-га підгрупа** - 22 пацієнти, які додатково до базової терапії отримували мельдоній по 1 капсулі 500 мг 2 рази на день протягом 12 тижнів;

**-3-тя підгрупа** - 25 пацієнтів, які додатково до базової терапії комплексно приймали таурин по 1 капсулі 400 мг 3 рази на день та мельдоній по 1 капсулі 500 мг 2 рази на день протягом 12 тижнів;

**-4-а підгрупа** – 27 пацієнтів, які отримували базову терапію.

Було виявлено, що ектопічна активність міокарда у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом 2 типу проявляється достовірним збільшенням кількості монотопних парних ШЕ на 42,84%, політопних парних ШЕ – на 46,7%, пробіжок ШТ – на 15,1%, пробіжок НШТ – на 48,4%, пароксизмів ФП – на 28,7% порівняно із постінфарктними хворими без діабету.

Встановлено, що у хворих з постінфарктним кардіосклерозом, асоційованим із цукровим діабетом 2 типу, зниження ВСР супроводжується виснаженням парасимпатичної ланки регуляції серцевого ритму (достовірне зниження SDNN на 31,7%, RMSSD на 20,46%, рNN 50% – на 37,8%, TP на 32,2%, HF% - на 9,98%) та відносною симпатикотонією в нічний період спостереження (достовірне зростання LF % на 11,9%, LF/HF – на 17,67%).

Визначено, що наявність ЦД 2 типу поглиблює зрушення амінокислотного балансу крові у хворих з ПКС, про що свідчить достовірне підвищення амінокислот з розгалуженим бічним ланцюгом на 19,87%, співвідношення фенілаланін+тирозин/метіонін - на 17,56%, зниження концентрації таурину на 18,95%, співвідношення таурин/аланін - на 18,24% порівняно з особами без ЦД 2 типу.

Виявлений зв'язок амінокислот крові з показниками електричної нестабільності міокарда підтверджується наявністю негативних кореляційних зв'язків між добовою кількістю монотопних парних шлуночкових

екстрасистол та таурином крові ( $r=-0,45$ ), кількістю пробіжок шлуночкової тахікардії та співвідношенням таурин/аланін ( $r=-0,62$ ); позитивних кореляційних зв'язків між кількістю політопних парних шлуночкових екстрасистол та амінокислот з розгалуженим бічним ланцюгом ( $r=+0,56$ ) і співвідношенням тирозин+фенілаланін/метіонін ( $r=+0,55$ ).

Визначено, що логістичні регресійні моделі прогнозування шлуночкових аритмій високих градацій володіють високими Sp та PPV: 94,1% та 93,9% відповідно (таурин/аланін) і 92,2% та 95,1% відповідно (фенілаланін+тирозин/метіонін) і прийнятні з метою цільового призначення терапії та для контролю лікування. Інші моделі, пов'язані із вмістом амінокислот, характеризуються високою Se та NPV: 89,9% і 84,6% відповідно (таурин) та 86,7%, 86,5% відповідно (амінокислоти з розгалуженим бічним ланцюгом) і рекомендовані як скринінг.

Встановлено, що комплексне застосування мельдонію і таурину, позитивно впливаючи на показники ектопічної активності та ішемії міокарда (достовірне зниження політопних ШЕ -на 20,1% парних ШЕ - на 19,4%, пробіжок ШТ –на 18,5%), зменшує симпато-вагусний дисбаланс, сприяє підвищенню тону парасимпатичної регуляції серцевого ритму (достовірне зростання pNN 50% - на 21,1%, RMSSD- на 14,7%, нічних HF – на 19,85 %, циркадного індексу на 5,5%). Водночас, поєднане застосування мельдонію і таурину сприяло достовірному зменшенню проявів електричної нестабільності міокарда як у порівнянні з підгрупами монотерапії, так і з підгрупою базового лікування.

Виявлено, що позитивний ефект від призначення мельдонію і таурину асоціюється з вихідним відношенням таурин/аланін крові  $>0,043$ , та значенням тирозин+фенілаланін/метіонін  $<34,41$ . Операційні характеристики моделі дозволяють її використання для оцінки сили незалежного впливу значень таурин/аланін та фенілаланін+тирозин/метіонін на результат лікування та для прогнозування відповіді на поєднану терапію мельдонієм і таурином на практиці.

**Висновки.** 1. Ектопічна активність міокарда у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом 2 типу характеризується достовірним збільшенням кількості монотопних парних ШЕ на 42,84%, політопних парних ШЕ – на 46,7%, пробіжок ШТ – на 15,1%, пробіжок НШТ – на 48,4%, пароксизмів ФП – на 28,7% порівняно із постінфарктними хворими без діабету.

2. Наявність ЦД 2 типу у хворих з ПКС супроводжується специфічним зрушенням амінокислотного балансу крові, зокрема, визначається достовірне підвищення амінокислот з розгалуженим бічним ланцюгом на 27,2% ( $p < 0,001$ ), співвідношення фенілаланін+тирозин/метіонін - на 16,5% ( $p < 0,05$ ), зниження концентрації таурину на 35% ( $p < 0,05$ ), співвідношення таурин/аланін - на 44,8% ( $p < 0,05$ ), що впливає на розвиток певних серцевих аритмій.

3. Виявлена залежність показників електричної нестабільності міокарда в післяінфарктному періоді від дисбалансу вмісту деяких амінокислот плазми. Знайдені негативні кореляційні зв'язки середньої сили між добовою кількістю парних монотопних шлуночкових екстрасистол та рівнем таурину плазми ( $r = -0,45$ ), кількістю пробіжок шлуночкової тахікардії та співвідношенням таурин/аланін ( $r = -0,62$ ); позитивні кореляційні зв'язки між кількістю парних політопних шлуночкових екстрасистол та вмістом амінокислот з розгалуженим бічним ланцюгом ( $r = +0,56$ ) або з співвідношенням тирозин+фенілаланін/метіонін ( $r = +0,55$ ).

4. Розроблена та перевірена на фактичному матеріалі логістична регресійна модель прогнозування шлуночкових аритмій високих градацій на ґрунті моніторингу показників таурин/аланін, фенілаланін+тирозин/метіонін в плазмі, яка володіє високими показниками чутливості (94,1%) та специфічності (93,9%) та дозволяє своєчасно визначати несприятливі порушення серцевого ритму у хворих на цукровий діабет 2 типу в післяінфарктному періоді, оптимізувати лікування та покращити прогноз.

5. Патогенетично обґрунтоване курсове призначення мельдонію і таурину дозволяє достовірно знизити концентрацію лейцину в плазмі на 44,2%, ізолейцину на 32,2%, валіну на 23,4%, підвищити концентрацію таурину на 35,6%, метіоніну на 32,3%, аргініну на 18,31%, позитивно впливати на рівень ектопічної активності та ішемії міокарда (достовірне зниження політопних ШЕ -на 20,1% , парних ШЕ - на 19,4%, пробіжок ШТ – на 18,5%). Найбільший позитивний ефект від призначення мельдонію і таурину слід очікувати у хворих з вихідним співвідношенням таурин/аланін крові  $>0,04$ , та тирозин+фенілаланін/метіонін  $<34,4$ .

6. Додаткові, інші від антиаритмічних, ефекти від додавання таурину і мельдонію до базової терапії характеризуються покращенням окремих показників вуглеводного і ліпідного обмінів: достовірне зниження індексу глюкози натще – на 18,3%, глікозильованого гемоглобіну – на 17,1%, НОМА на 20,4%, загального холестерину – на 19,8%, тригліцеридів – на 18,4%, співвідношення АпоА1/АпоВ – на 17,2%, що сприяло покращанню прогнозу виживання у хворих на цукровий діабет 2 типу в післяінфарктному періоді.

**Ключові слова :** *постінфарктний кардіосклероз, цукровий діабет 2 типу, амінокислоти крові, мельдоній, таурин*

## ANNOTATION

*Belikova J.* Violation of amino acid metabolism and heart rhythm in patients with postinfarction cardiosclerosis and concomitant type 2 diabetes mellitus, the possibility of drug correction - qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in Medicine in the field of knowledge 22 "Health care in specialty 222" Medicine "- NMU O. O. Bohomolets Natinal medical university, Kyiv, 2020.

### **Annotation content**

The thesis is devoted to solving urgent problems of internal medicine - elucidation of the pathogenetic mechanisms of electrical instability of the myocardium in postinfarction cardiosclerosis (PICS) combined with type 2 diabetes mellitus (T2DM), and optimization of the treatment of cardiac arrhythmias based on the study of blood serum amino acids, daily ECG monitoring, heart rate variability, ischemic changes in the myocardium and the choice of metabolic therapy in patients with postinfarction cardiosclerosis and concomitant type 2 diabetes mellitus.

High-grade arrhythmias are the cause of almost half of the sudden deaths in patients with PICS and T2DM. Insufficient efficiency of drug correction of cardiac arrhythmias in such patients requires optimization of therapy. In this context, special attention should be paid to drugs that affect the metabolism of ischemic myocardium. Amino acids (AA) are important predictors of endogenous response to treatment (Rossano G., 2015; Piepoli M., 2017).

To date, a significant amount of data has been accumulated on changes in the metabolic requirements of the myocardium under conditions of ischemia towards AA, their cardioprotective and antiarrhythmic properties. Taurine is a sulfate AA that is found in most cells of the body, with particularly high levels in excitable tissues, and accounts for more than 50% of the AA pool of the heart. The relationship between the decreased content of taurine and the increased tone of sympathetic regulation of the heart rate has been established (Carvalho F., 2017;

Murakami S., 2019). The significant role of this AA deficiency in the formation of ischemic changes in the myocardium, the mechanisms of its antiarrhythmic action, has been proven (Balea S., Parvu A., 2017; Cavdar Z., 2017).

Another well-known antioxidant, cytoprotectors and antihypoxants is meldonium (Gorbunova A.A., 2017; Turkina S.V., 2015; Dambrova M., 2016). Under the influence of taurine and meldonium, as shown by research results, mitochondrial oxidative stress, which underlies diabetic autonomic neuropathy of the heart, decreases (Sergienko V.A., 2015; Domingueti C., 2016; Gao-Feng W., 2017; Takano S. , 2016). The biochemical mechanisms of their synergistic action have also been described (Rahmeier F., 2016; Ribeiro R., 2017). However, the combined use of meldonium and taurine in patients with PICS and concomitant T2DM was not reflected in previous studies.

So, the question of finding AA as prognostic markers of arrhythmias, determining the objective criteria for prescribing AA in order to treat cardiac arrhythmias in patients with PICS and concomitant T2DM seems to be insufficiently studied, but promising.

**Communication of work with scientific programs, plans, themes.** The dissertation is a fragment of a complex research topic of the Department of Internal Medicine № 4 of the O. O. Bohomolets National Medical University "Violation of hemodynamics, coronary circulation and ectopic activity of the myocardium in patients with ischemic heart disease with concomitant diabetes mellitus, methods of drug correction" (state registration number 0117U006000).

**The purpose and objectives of the study.** Optimization of the treatment of cardiac arrhythmias based on the study of blood serum amino acids and the choice of metabolic therapy in patients with postinfarction cardiosclerosis and concomitant type 2 diabetes mellitus.

To achieve the goal, the following **tasks** were set:

1) To study the composition of cardiac arrhythmias in patients with postinfarction cardiosclerosis and concomitant type 2 diabetes mellitus and in

persons with postinfarction cardiosclerosis without disturbances in carbohydrate metabolism.

2) To investigate the imbalance of blood serum amino acids in patients with postinfarction cardiosclerosis and type 2 diabetes mellitus.

3) To analyze the relationship of blood serum amino acids with cardiac arrhythmias.

4) Determine the diagnostic value of individual amino acids and their ratios as predictors of electrical myocardial instability

5) To assess the effect of the use of taurine and meldonia, additional to the basic therapy, for cardiac arrhythmias and the predictive value of blood serum amino acids as predictors of a positive response to treatment in patients with postinfarction cardiosclerosis with concomitant type 2 diabetes mellitus

6) To analyze additional, other from antiarrhythmic, effects of adding taurine and meldonium to basic therapy, the effect on the parameters of carbohydrate and lipid metabolism.

*Research object:* PICS against the background of type 2 diabetes.

*Subject of research:* PICS, type 2 diabetes, the state of amino acid, lipid and carbohydrate metabolism, indicators of ectopic activity, myocardial ischemia, spectral and temporal indicators of heart rate variability.

*Research methods:* general clinical, clinical and laboratory (characteristics of amino acid metabolism, carbohydrate, lipid profile), Holter daily ECG monitoring, statistical analysis of the data obtained.

**Scientific novelty of the results obtained.** For the first time, the diagnostic value of individual amino acids and their ratios as predictors of electrical instability of the myocardium in patients with postinfarction cardiosclerosis and concomitant type 2 diabetes mellitus and the role of imbalance in the amino acid composition of blood in the pathogenesis of ectopic activity and myocardial ischemia were established. For the first time, the dissertation evaluated the effect of taurine and meldonium supplementary to basic therapy on myocardial ischemia, ectopic activity,

and metabolic parameters in patients with PICS and type 2 diabetes. Against the background of the combined use of meldonium and taurine, a significant decrease in ectopic activity, myocardial ischemia, sympatho-vagal imbalance, both in comparison with the monotherapy subgroups and with the basic treatment subgroup, indicates the synergy of their action and the possibility of additional use along with basic therapy in order to reduce manifestations of electrical instability of the myocardium in patients with postinfarction atherosclerosis on the background of type 2 diabetes mellitus.

Considering the analyzed effect of type 2 diabetes mellitus on the serum amino acid parameters and the relationship of amino acid metabolism indicators with cardiac arrhythmias in patients with postinfarction atherosclerosis and concomitant type 2 diabetes mellitus, the use of metabolic therapy for cardiac arrhythmias in patients with PICS and type 2 diabetes has been substantiated for the first time.

In patients with PICS and type 2 diabetes, it was proposed to determine individual indicators of the amino acid composition of the blood (concentrations of taurine, alanine, phenylalanine, tyrosine, methionine) and branched-chain amino acids (valine, isoleucine, leucine) in order to improve the accuracy of predicting electrical instability of the myocardium and determining the appropriateness of prescribing certain metabolic therapy agents. Taking into account the stratification of the risk of high-grade arrhythmias, the determination of the content of taurine and branched-chain amino acids will make it possible to assess the likelihood of developing potentially fatal rhythm disturbances. Established weekend hypotaurinemia ( $<0.252$  mg / 100 ml) and branched-chain amino acid hyperaminocidemia ( $> 7.4$  mg / 100 ml) are significant predictors of high grade arrhythmias. When prescribing treatment for patients with PICS on the background of type 2 diabetes, it is recommended to determine the values of blood amino acid ratios: when the ratios of taurine / alanine are  $\leq 0.041$  and phenylalanine + tyrosine / methionine is  $\geq 34.41$ , it is advisable to use complex administration of taurine and meldonium in addition to basic antianginal and hypoglycemic therapy. In patients with PICS and concomitant type 2 diabetes, the baseline values of individual blood



amino acids are recommended to be taken into account when prescribing taurine and meldonium in order to determine the likelihood of a positive response to treatment, since amino acids are important predictors of endogenous response to treatment.

**Scientific and practical significance of the work.** For the first time, the diagnostic value of individual amino acids and their ratios as predictors of electrical instability of the myocardium in patients with postinfarction cardiosclerosis and concomitant type 2 diabetes mellitus and the role of imbalance in the amino acid composition of blood in the pathogenesis of ectopic activity and myocardial ischemia were established. For the first time, an assessment was made of the effect of taurine and meldonium, supplementary to basic therapy, on myocardial ischemia, ectopic activity, metabolic parameters in patients with PICS and concomitant type 2 diabetes. Against the background of the combined use of meldonium and taurine, a significant decrease in ectopic activity, myocardial ischemia, sympatho-vagal imbalance, both in comparison with the monotherapy subgroups and with the basic treatment subgroup, indicates the synergy of their action and the possibility of additional use along with basic therapy in order to reduce manifestations electrical instability of the myocardium in patients with postinfarction cardiosclerosis on the background of type 2 diabetes mellitus.

Taking into account the analyzed effect of type 2 diabetes on serum amino acid parameters and the relationship of amino acid metabolism indicators with cardiac arrhythmias in patients with PKS and concomitant type 2 diabetes, the use of metabolic therapy for cardiac arrhythmias in patients with PKS and type 2 diabetes has been substantiated for the first time.

In patients with PICS and type 2 diabetes, it was proposed to determine individual indicators of the amino acid composition of the blood (concentrations of taurine, alanine, phenylalanine, tyrosine, methionine) and branched-chain amino acids (valine, isoleucine, leucine) in order to improve the accuracy of predicting electrical instability of the myocardium and determine the appropriateness prescribing certain metabolic therapy agents. Taking into account the stratification of the risk of ischemic arrhythmias, the determination of the content of taurine and

branched-chain amino acids will make it possible to assess the likelihood of developing potentially fatal rhythm disturbances. Established weekend hypothaurinemia ( $<0.252$  mg/100 ml) and branched-chain amino acid hyperaminocidemia ( $> 7.4$  mg/100 ml) are significant predictors of ischemic arrhythmias. When prescribing treatment for patients with PIKS on the background of type 2 diabetes, it is recommended to determine the values of blood amino acid ratios: when the ratios of taurine / alanine are  $\leq 0.041$  and phenylalanine + tyrosine / methionine is  $\geq 34.41$ , it is advisable to use complex administration of taurine and meldonium in addition to basic antianginal and hypoglycemic therapy. In patients with PICS and concomitant type 2 diabetes, the baseline values of individual blood amino acids are recommended to be taken into account when prescribing taurine and meldonium in order to determine the likelihood of a positive response to treatment, since amino acids are important predictors of endogenous response to treatment.

**Publications.** 12 scientific works have been published on the topic of the dissertation, including 4 articles in scientific specialized editions included in the list of professional editions of Ukraine, of which 4 alone, 1 in a journal, which is included in the international scientometric base SCOPUS, 2 articles in periodical scientific publications of another state, which is part of the Organization for Economic Cooperation and Development and the European Union; 5 abstracts of reports in the materials of domestic scientific and practical conferences and congresses; 1 utility model patent.

**Main content and results.** The study involved 98 patients with PICS and concomitant type 2 diabetes; 43 (43.87%) men and 55 (56.12%) women were the main group, the median age of patients was 57.5 years (MI - 54, 2-58.1 years), 31 patients with PIKS without carbohydrate metabolism disorders - a comparison group comparable in age and sex with patients of the main group and 30 apparently healthy volunteers (control group).

To perform this work, a general clinical examination, determination of the amino acid composition of blood, parameters of lipid and carbohydrate metabolism, Holter ECG monitoring, and statistical methods were used.

Patients of the main group received basic therapy, which included an ACE inhibitor (87.6%), a  $\beta$ -blocker (75.4%), statins (87.1%), antiplatelet agents (98.4%), oral hypoglycemic therapy in the form of metformin (91.6%) and saxagliptin (11.2%). According to the composition of additional therapy to the basic treatment, the main group was divided into 4 subgroups, comparable in age and gender:

*The 1-st subgroup* included 24 patients with PICS and type 2 diabetes, in addition to basic therapy, they received taurine, 1 capsule 400 mg 3 times a day for 12 weeks

*-2- nd subgroup* - 22 patients who, in addition to basic therapy, received meldonium, 1 capsule 500 mg 2 times a day for 12 weeks

*-3-rd subgroup* -25 patients, in addition to basic therapy, they took taurine, 1 capsule 400 mg 3 times a day, and meldonium, 1 capsule 500 mg 2 times a day for 12 weeks

*-4 -th subgroup* - 27 patients who received basic therapy.

It was found that ectopic activity of the myocardium in patients with postinfarction cardiosclerosis and type 2 diabetes mellitus is manifested by a significant increase in the number of monotopic paired VE by 42.84%, polytopic paired VE - by 46.7%, jogging VT - by 15.1%, jogging ST - by 48.4%, AF paroxysms - by 28.7% compared with postinfarction patients without diabetes.

It was found that in patients with postinfarction cardiosclerosis associated with type 2 diabetes mellitus, a decrease in HRV is accompanied by a depletion of the parasympathetic link in heart rate regulation (a significant decrease in SDNN by 31.7%, RMSSD by 20.46%, pNN 50% by 37.8 %, TP by 32.2%, HF% - by 9.98%) and relative sympathicotonia during the night observation period (significant increase in LF% by 11.9%, LF / HF by 17.67%).

It was determined that the presence of type 2 diabetes deepens shifts in the amino acid balance of blood in patients with PICS, as evidenced by a significant increase in branched chain amino acids by 19.87%, the ratio of phenylalanine + tyrosine / methionine - by 17.56%, a decrease in the concentration of taurine by 18.95%, the taurine / alanine ratio - by 18.24% compared with individuals without type 2 diabetes.

A relationship of blood amino acids with indicators of electrical instability of the myocardium was found; it is confirmed by the presence of negative correlations between the daily number of monotopic paired ventricular extrasystoles and blood taurine ( $r = -0.45$ ), the number of runs of ventricular tachycardia and the taurine / alanine ratio ( $r = -0.62$ ) positive correlations between the number of polytope paired ventricular extrasystoles and branched-chain amino acids ( $r = + 0.56$ ) and the ratio of tyrosine + phenylalanine / methionine ( $r = + 0.55$ ).

It was determined that logistic regression models for predicting high-grade ventricular arrhythmias have high Sp and PPV: 94.1% and 93.9%, respectively (taurine / alanine) and 92.2% and 95.1%, respectively (phenylalanine + tyrosine / methionine) and acceptable for targeted therapy and for monitoring treatment. Other models related to the amino acid content are characterized by high Se and NPV: 89.9% and 84.6%, respectively (taurine) and 86.7%, 86.5%, respectively (branched chain amino acids) and are recommended as a screening.

It was found that the complex use of meldonium and taurine, having a positive effect on the indicators of ectopic activity and myocardial ischemia (a significant decrease in polytopic VE - by 20.1% of paired VE - by 19.4%, jogging VT - by 18.5%), decreases sympatho -vagus imbalance, promotes an increase in the tone of the parasympathetic regulation of the heart rate (significant increase in pNN 50% - by 21.1%, RMSSD - by 14.7%, night HF - by 19.85%, circadian index by 5.5%). At the same time, the combined use of meldonium and taurine contributed to a significant decrease in the manifestations of electrical instability of the myocardium, both in comparison with the monotherapy subgroups and with the basic treatment subgroup.

It was found that the positive effect of the appointment of meldonium and taurine is associated with the initial taurine / alanine ratio in the blood  $> 0.043$ , and the value of tyrosine + phenylalanine / methionine  $< 34.41$ . The operational characteristics of the model allow its use to assess the strength of the independent influence of the values of taurine / alanine and phenylalanine + tyrosine / methionine

on the treatment outcome and to predict the response to combined therapy with meldonium and taurine in practice.

**Conclusions.** 1. Ectopic activity of the myocardium in patients with postinfarction cardiosclerosis and type 2 diabetes mellitus is characterized by a significant increase in the number of monotopic paired VE by 42.84%, polytopic VE - by 46.7%, VT jogging - by 15.1%, by 48.4%, AF paroxysms - by 28.7% compared with postinfarction patients without diabetes.

2. The presence of type 2 diabetes in patients with PICS is accompanied by a specific shift in the amino acid balance of the blood, in particular, a significant increase in branched chain amino acids is determined by 27.2% ( $p < 0.001$ ), the ratio of phenylalanine + tyrosine / methionine - by 16.5 % ( $p < 0.05$ ), a decrease in taurine concentration by 35% ( $p < 0.05$ ), the taurine / alanine ratio - by 44.8% ( $p < 0.05$ ), which affects the development of certain cardiac arrhythmias.

3. Revealed the dependence of the indicators of electrical instability of the myocardium in the postinfarction period from the imbalance in the content of some amino acids in plasma.

Found negative correlations of average strength between the daily number of paired monotopic ventricular extrasystoles and the plasma taurine level ( $r = -0.45$ ), the number of runs of ventricular tachycardia and the taurine/alanine ratio ( $r = -0.62$ ). Positive correlations between the number of paired polytopic ventricular extrasystoles and the content of branched-chain amino acids ( $r = + 0.56$ ) or with a tyrosine + phenylalanine / methionine ratio ( $r = + 0.55$ ).

4. A logistic regression model for predicting high-grade ventricular arrhythmias has been developed and tested on the basis of the monitoring of taurine/alanine, phenylalanine + tyrosine / methionine in plasma, which has high sensitivity (94.1%) and specificity (93.9%) ) and makes it possible to timely determine unfavorable cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus in the postinfarction period, optimize treatment and improve prognosis.

5. Pathogenetically substantiated course prescription of meldonium and taurine can significantly reduce the concentration of leucine in plasma by 44.2%,

isoleucine by 32.2%, valine by 23.4%, increase the concentration of taurine by 35.6%, methionine by 32.3 %, arginine by 18.31%, to positively influence the level of ectopic activity and myocardial ischemia (significant decrease in polytopic VE-by 20.1%, paired VE-by 19.4%, jogging VT-by 18.5%). The greatest positive effect from the appointment of meldonium and taurine should be expected in patients with an initial blood taurine / alanine ratio > 0.04, and tyrosine + phenylalanine / methionine < 34.4.

6. Additional, other from antiarrhythmic, effects from adding taurine and meldonium to basic therapy are characterized by an improvement in certain indicators of carbohydrate and lipid metabolism: a significant decrease in fasting glucose index - by 18.3%, glycated hemoglobin - by 17.1%, HOMA by 20.4%, total cholesterol - by 19.8%, triglycerides - by 18.4%, the ApoA1 / ApoB ratio - by 17.2%, which contributed to an improvement in the prognosis of survival in patients with type 2 diabetes mellitus in the postinfarction period.

**Key words:** *postinfarction cardiosclerosis, type 2 diabetes mellitus, blood amino acids, meldonium, taurine.*

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	25
ВСТУП .....	27
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ .....	33
1.1. Сучасний стан проблеми лікування порушень серцевого ритму на тлі постінфарктного кардіосклерозу та цукрового діабету 2 типу ...	33
1.2. Механізми впливу метаболічної терапії при лікуванні серцево-судинних захворювань .....	42
1.3. Роль метаболізму амінокислот в нормальному функціонуванні міокарда.....	46
1.4. Метаболізм амінокислот у хворих з хронічною ішемією міокарда та інсулінорезистентністю .....	51
1.5. Досвід застосування таурину та мельдонію в лікуванні захворювань внутрішніх органів .....	55
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ .....	66
2.1. Загальна характеристика обстежених хворих.....	66
2.2. Методи дослідження.....	71
2.2.1. Лабораторні методи дослідження.....	71
2.2.2. Інструментальні методи дослідження.....	73
2.2.3 Статистичні методи .....	74
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ З ПОСТІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ .....	75
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ АМІНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ КРОВІ У ХВОРИХ З ПОСТІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ .....	90
РОЗДІЛ 5. ПОРУШЕННЯ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ З ПОСТІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ ТА ЦУКРОВИМ	

ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ НА ТЛІ ДИСБАЛАНСУ АМІНОКИСЛОТ КРОВІ .....	101
РОЗДІЛ 6. ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ВПЛИВУ ПРЕПАРАТІВ МЕТАБОЛІЧНОЇ ДІЇ НА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ПОСТІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИП.....	108
6.1. Порівняльна оцінка медикаментозного впливу на показники ектопічної активності та ішемії міокарда.....	108
6.2. Порівняльна оцінка медикаментозного впливу на параметри амінокислотного, ліпідного та вуглеводного обміну .....	129
РОЗДІЛ 7. ОЦІНКА ВІДПОВІДІ НА ЛІКУВАННЯ ТАУРИНОМ ТА МЕЛЬДОНІЄМ ЗА ВИХІДНИМИ ЗНАЧЕННЯМИ АМІНОКИСЛОТ КРОВІ .....	142
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	155
ВИСНОВКИ.....	178
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	180
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	181



**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ААК	ароматичні амінокислоти
АВГ	аритмії високих градацій
АГ	артеріальна гіпертензія
АК	амінокислота
Ала	аланін
АпоВ/АпоА1	співвідношення апопротеїн В /апопротеїн А1
АРЛ	амінокислоти з розгалуженим ланцюгом
ББІМ	безбольова ішемія міокарда
ДІ	довірчий інтервал
ЕРС	ендоплазматичний ретикулярний стрес
ЗХ	загальний холестерин
КГ	контрольна група
ЛПНЩ	ліпопротеїди низької щільності
ЛПДНЩ	ліпопротеїди дуже низької щільності
Мет	метіонін
МІ	міжквартильний інтервал
НШЕ	надшлуночкові екстрасистоли
НШТ	надшлуночкова тахікардія
ПКС	постінфарктний кардіосклероз
Тау	таурин, амінокислота крові
Тау/Ала	співвідношення таурин/аланін
ТГ	тригліцериди
Фен+Тир/Мет	співвідношення фенілаланін+тирозин/метіонін
ФП	фібриляція передсердь
ХМ ЕКГ	холтеровське моніторування ЕКГ
ЦД	цукровий діабет
ША	шлуночкові аритмії
ШЕ	шлуночкові екстрасистоли

ШТ	шлуночкова тахікардія
AUC	площа під ROC-кривою, оцінка якості моделі
COP	cut –of-point –точка розподілу
HF	високочастотна складова в частотному діапазоні від 0,15 до 0,5 Гц
LF	повільно-хвильова (низькочастотна) частина спектру в частотному діапазоні від 0,04 до 0,15 Гц, мс <sup>2</sup>
LF/HF	симпато-вагусний баланс
pNN50 (%)	кількість пар сусідніх інтервалів R-R ,що відрізняються більше ніж на 50 мс протягом всього запису
RMSSD	квадратний корінь з середньої суми квадратів різниць між сусідніми інтервалами R-R
ROC	оцінка якості логістичної моделі регресії
SDNN	стандартне відхилення всіх інтервалів R-R
TP	загальна потужність спектру варіабельності серцевого ритму
UVLF	ультра низькочастотна складова з частотою хвиль до 0,0033 Гц,
VLF	дуже низькочастотна частина спектру в діапазоні від 0,0033 до 0,04 Гц

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Цукровий діабет (ЦД) є однією із найважливіших проблем сучасної медичної науки та практики як у всесвітньому масштабі, так і в нашій країні. Кількість хворих на ЦД неухильно зростає, в основному за рахунок цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу) [17, 29, 43, 55, 66, 116].

Симпатико-вагусний дисбаланс, діабетична автономна нейропатія серця є особливо вираженими при супутньому постінфарктному кардіосклерозі (ПКС) на тлі ЦД 2 типу та є підґрунтям виникнення загрозливих для життя порушень серцевого ритму [13, 19, 22]. Останні є причиною майже половини випадків раптової смерті хворих з ПКС та ЦД 2 типу. Цей показник майже втричі перевищує такий у загальній популяції та має тенденцію до зростання, не зважаючи на вплив на визначені традиційні фактори ризику [38, 45, 50]. Саме тому особливо актуальним видається завдання впливу на певні нові специфічні показники, які слід враховувати разом із загальновизнаними, при лікуванні хворих на ПКС з ЦД 2 типу [113]. Недостатня ефективність медикаментозної корекції порушень серцевого ритму у таких хворих потребує оптимізації терапії, особливої уваги у цьому контексті заслуговують засоби, що впливають на метаболізм ішемізованого міокарда [14].

Важливими предикторами ендогенної відповіді на лікування є амінокислоти (АК). АК є складовою всіх тканин організму, регуляторами активності ензимів та субстратами низки біохімічних реакцій. Вищезазначене особливо актуально у випадку відсутності позитивної динаміки при застосуванні метаболічної терапії, коли необхідною є зміна лікувальної тактики [69, 94, 122].

Насьогодні накопичено значну кількість даних щодо змін метаболічних переваг міокарда в умовах ішемії в бік АК та їхні кардіопротекторні та антиаритмічні властивості [26, 37, 48, 52, 58, 76, 96]. Таурин (Тау) гальмує звільнення норадреналіну з пресинаптичних закінчень адренергічних волокон, знижуючи активність симпатичного відділу нервової системи. Встановлений взаємозв'язок зниженого вмісту Тау та підвищеного тонуусу симпатичної

нервової системи [38, 50]. Доведено значущу роль дефіциту Тау у формуванні ішемічних змін міокарда, механізми його антиаритмічного впливу [14, 48, 52, 69, 72, 76, 94, 96, 113, 122]. Підвищення ж вмісту аланіну (Ала), який є конкурентом Тау за проникнення через мембрану кардіоцитів, пов'язують із підвищеним серцево-судинним ризиком, згідно із результатами попередніх досліджень [26, 37].

Результати досліджень засвідчують зменшення оксидативного стресу, що лежить в основі діабетичної автономної нейропатії серця, під впливом таурину та мельдонію [30, 40, 58, 87, 95, 108, 112, 119]. Описано також біохімічні механізми синергічної дії мельдонію та таурину [9, 90]. Проте, комплексне застосування мельдонію та таурину у хворих із ПКС та ЦД 2 типу та його вплив на симпато-вагусний дисбаланс не відображене у попередніх дослідженнях.

Отже, недостатньо вивченим, проте перспективним, видається питання взаємозв'язку АК з окремими показниками порушення серцевого ритму. Особливої уваги заслуговують питання пошуку АК як прогностичних маркерів аритмій, визначення об'єктивних критеріїв призначення АК з метою лікування порушень ритму серця у хворих з ПКС та з супутнім ЦД 2 типу. Вищезазначеним визначено необхідність, мету і завдання даного дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота є фрагментом комплексної науково-дослідної теми кафедри внутрішньої медицини № 4 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Порушення гемодинаміки, коронарного кровообігу та ектопічна активність міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім цукровим діабетом, методи медикаментозної корекції» (№ держреєстрації 0117U006000).

**Мета дослідження.** Оптимізація лікування порушень серцевого ритму на основі вивчення амінокислот сироватки крові та вибору метаболічної

терапії у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та супутнім цукровим діабетом 2 типу.

**Задачі дослідження:**

1) Вивчити склад порушень серцевого ритму у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та супутнім цукровим діабетом 2 типу і у осіб з постінфарктним кардіосклерозом без порушення вуглеводного обміну.

2) Дослідити порушення балансу амінокислот сироватки крові у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом 2 типу.

3) Проаналізувати взаємозв'язок амінокислот сироватки крові з порушеннями серцевого ритму.

4) Визначити діагностичну цінність окремих амінокислот та їхніх співвідношень як предикторів електричної нестабільності міокарда

5) Оцінити вплив додаткового до базової терапії застосування таурину та мельдонію на порушення серцевого ритму та прогностичну цінність амінокислот сироватки крові як предикторів позитивної відповіді на лікування у хворих на постінфарктний кардіосклероз із супутнім цукровим діабетом 2 типу

6) Проаналізувати додаткові, інші від антиаритмічних, ефекти додавання таурину і мельдонію до базової терапії, зокрема вплив на показники вуглеводного та ліпідного обміну.

**Об'єкт дослідження.** Хворі з постінфарктним кардіосклерозом та супутнім цукровим діабетом 2 типу, яким, додатково до базової терапії було призначено таурин та мельдоній.

**Предмет дослідження.** Порушення серцевого ритму на фоні дисбалансу амінокислот у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та супутнім цукровим діабетом 2 типу.

**Методи дослідження.** *Клінічні:* аналіз скарг та анамнезу, об'єктивне обстеження. *Біохімічні:* характеристики амінокислотного, ліпідного та вуглеводного обмінів. *Інструментальні:* холтеровське моніторування ЕКГ,

аналіз порушень серцевого ритму, варіабельності серцевого ритму.  
*Статистичний аналіз* отриманих результатів.

**Наукова новизна отриманих результатів.** У роботі було проаналізовано вплив цукрового діабету 2 типу на показники амінокислот сироватки крові та взаємозв'язок показників амінокислотного метаболізму із порушеннями серцевого ритму у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та супутнім цукровим діабетом 2 типу .

Вперше визначено діагностичну цінність окремих амінокислот та їхніх співвідношень як предикторів електричної нестабільності міокарда у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та супутнім цукровим діабетом 2 типу .

Вперше була проведена оцінка впливу додаткового до базової терапії застосування таурину та мельдонію на порушення серцевого ритму та метаболічні показники. Вперше визначено прогностичну цінність амінокислот як предикторів позитивної відповіді на лікування мельдонієм та таурином у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та супутнім цукровим діабетом 2 типу.

**Практичне значення отриманих результатів.** Результати проведених нами досліджень дозволяють покращити ефективність лікування порушень серцевого ритму шляхом оптимізації вибору медикаментозної терапії у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та супутнім цукровим діабетом 2 типу.

Запропоновано при стратифікації ризику розвитку життєзагрожуючих порушень ритму хворих з постінфарктним кардіосклерозом та супутнім цукровим діабетом 2 типу враховувати значення вмісту Тау у крові  $\leq 0,252$  мг/100 мл та АРЛ  $\geq 7,4$  мг/100 мл як незалежних предикторів електричної нестабільності міокарда. Враховуючи статистично значущі зміни показників амінокислотного, ліпідного, вуглеводного метаболізму, варіабельності серцевого ритму та протиаритмічний ефект, запропоновано застосування комплексу мельдоній + таурин як додаткове до базової терапії лікування постінфарктного кардіосклерозу та цукрового діабету 2 типу.

Запропоновано застосовувати значення  $Tau/Ала \geq 0,043$  та  $Тир+Фен/Мет \leq 34,41$  в якості незалежних предикторів відповіді на протиаритмічну терапію таурином та мельдонієм у хворих з постінфарктним кардіосклерозом із супутнім цукровим діабетом 2 типу.

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Результати дослідження впроваджені в практику роботи відділення терапії КМКЛ №12, кафедри внутрішньої медицини №4 НМУ ім. О. О.Богомольця.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота виконана особисто автором на клінічній базі кафедри внутрішньої медицини №4 НМУ ім. О. О. Богомольця. Самостійно виконувала патентно-інформаційний пошук, підбір тематичних хворих, їхнє клінічне обстеження, опрацьовувала методiku дослідження, ХМ ЕКГ. Самостійно, на персональному комп'ютері, було створено базу даних, проведено статистичну обробку та узагальнення результатів. Мета та завдання дослідження, висновки та практичні рекомендації сформульовані, оформлені до друку під керівництвом наукового керівника. Особисто авторкою написані всі розділи дисертаційної роботи. Авторка приймала активну участь у представленні матеріалів роботи у доповідях на конференціях. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням авторки.

**Апробація результатів дисертації.** Основні теоретичні та практичні положення дисертаційного дослідження доповідалися та обговорювалися на науково–практичних конференціях: «Annual Young Medical Scientist's Conference» (Київ, 2018, 2019), «Проблеми і перспективи розвитку клінічної та профілактичної медицини і громадського здоров'я: міждисциплінарні аспекти» (до 10-річчя Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами) (Київ, 2019 р.).

Апробацію дисертації проведено на кафедральному засіданні кафедри внутрішньої медицини № 4 Національного медичного університету імені О.О.

Богомольця МОЗ України (24січня 2020 р.) та на фаховому семінарі на базі кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 (27 квітня 2020 р.)

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових робіт, у тому числі 7 журнальних статей, 1 заявка на корисну модель, 1 патент, 3 роботи в матеріалах конгресів і конференцій.



## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1 Сучасний стан проблеми лікування порушень серцевого ритму на тлі постінфарктного кардіосклерозу та цукрового діабету 2 типу

Фатальні аритмії на сьогодні є одними з провідних причин загибелі пацієнтів з ПКС на тлі ЦД. У структурі кардіоваскулярної смертності серед хворих на ЦД раптова серцева смерть становить близько 50% [32, 62]. Важливе значення серед профілактичних заходів щодо фатальних аритмій має не лише безпосереднє лікування життєзагрожуючих порушень ритму, а й ефективна профілактика навіть гемодинамічно незначущих аритмій, оскільки останні можуть потенціювати фатальні аритмії. Поряд з тим, аритмії є значущим фактором, що сприяє розвитку та прогресуванню хронічної серцевої недостатності, яка є причиною високої смертності хворих ПКС на тлі ЦД 2 типу. Враховуючи вищесказане, актуальним постає питання профілактичних заходів відносно навіть одиничних аритмічних епізодів [32, 102, 121].

Взаємозв'язок між ЦД і фатальними аритміями є складним і багатофакторним. Він включає вегетативну дисфункцію, ремоделювання передсердь і шлуночків та молекулярні механізми. Особливо вираженими такі зміни є у попередньо ураженому міокарді при ПКС [5, 40, 31, 70, 88, 141].

Аналіз літературних даних свідчить про суттєве порушення електрофізіологічних властивостей міокарду при ПКС на тлі ЦД, зміни процесів реполяризації і депольаризації. В основі цих змін лежить ряд патогенетичних механізмів: перевантаження кардіоміоцитів іонами  $Ca^{2+}$ ; зміни функціонування іонообмінних білків цитолемі кардіоміоцитів; порушення метаболізму ліпідів з накопиченням тригліцеридів, вільних жирних кислот і модифікованих ліпопротеїдів; десенситизація  $\beta$ -рецепторного апарату серця; гіпертрофія міокарда. В експериментальних умовах в зоні ураженого міокарда, спостерігалось також виражене зниження спектра

вільних амінокислот крові, зокрема таурину (Tau) та метіоніну (Met) [59, 64, 68, 70, 82, 115].

Відповідно до сучасних уявлень, кардіальні порушення при ЦД виникають унаслідок метаболічних змін у міокарді і атеросклерозу коронарних артерій, розвитку діабетичної нейропатії і мікроангіопатії. Перераховані процеси приводять до розвитку міокардіодистрофії або ІХС, що нерідко супроводжуються нейропатією серця. Існують деякі свідчення того, що наявність діабетичної автономної нейропатії серця у пацієнтів з ЦД є прогностичним фактором ризику фатальних аритмій та раптової коронарної смерті. Діабетична автономна нейропатія серця обумовлена ураженням центрального і/або периферичного відділів вегетативної нервової системи.

До ранніх клінічних проявів діабетичної автономної нейропатії серця належать відсутність нормальної нічної брадикардії і втрата дихальної аритмії, що є ознакою ураження вагуса. Надалі розвивається симпатична денервація кардіоваскулярних рефлексів, яка обумовлює погану переносимість фізичних навантажень. Наслідками розвитку гіперчутливості серця до циркулюючих катехоламінів є тахіритмії і можлива раптова коронарна смерть. Гіперчутливість серця також може призводити до безбольового інфаркту міокарда (ІМ). Показники смертності у хворих з діабетичною автономною нейропатією серця сягають 25% у найближчі 5 років після верифікації діагнозу [25, 27, 29, 58].

Частим симптомом діабетичної автономної нейропатії серця є монотонна тахікардія, яка є причиною швидкого функціонального виснаження серцевого м'яза і розвитку вторинних серцево-судинних порушень. Основне значення у її виникненні має нейропатія парасимпатичних нервів, що виходять із системи блукаючого нерва.

Результати досліджень довели, що вираженість діабетичної автономної нейропатії залежить від тривалості перебігу ЦД та стану вуглеводного обміну. Тривала компенсація ЦД покращує перебіг нейропатії та сприяє різкому зменшенню розвитку ускладнень. На це вказують результати Diabetes Control

and Complications Trial (2017): жорстка компенсація ЦД протягом 10 років привела до різкого (на 70%) зменшення частоти нейропатій в обстежених хворих порівняно з контрольною групою, де компенсація ЦД була гіршою [25, 26, 27, 35].

Інсулін чинить на серце пряму і непряму дію. Прямий вплив виражається у збільшенні надходження глюкози та лактату у міокард та стимуляції їхнього окислення. Інсулін збільшує утворення глікогену у міокарді, стимулює активність глюкозотранспортного білка і перенесення ним глюкози у міокард, активує гексокиназу.

Його непрямий ефект полягає у зниженні концентрації жирних кислот і кетонових тіл у плазмі крові, пригніченні їх надходження до міокарда. У випадку інсулінорезистентності вищеописані механізми порушуються. В плазмі крові підвищується концентрація жирних кислот і знижується надходження глюкози і лактату до серця [93].

Результати масштабних епідеміологічних досліджень свідчать про існування зв'язку між рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), ризиком розвитку серцево-судинних захворювань та летальним виходом захворювання. Доведено, що при збільшенні рівня HbA1c на 1% ризик серцево-судинних захворювань зростає на 10% [25, 26, 32].

Результатом хронічної гіперінсулінемії є прискорення реабсорбції натрію у ниркових каналцях. Внаслідок цього підвищується реабсорбція води, зростає хвилиний об'єм крові. Інсулін регулює трансмембранний іоний транспорт. У випадку гіперінсулінемії концентрація  $\text{Na}^+$  і  $\text{K}^+$  всередині клітин зростають, наслідком чого є підвищення чутливості гладеньких м'язів судинної стінки до пресорного впливу норадреналіну і ангіотензину II та результуюче зростання судинного загального периферійного опору. До зростання загального периферичного опору призводить також порушення синтезу оксиду азоту, внаслідок підвищення концентрації у крові вільних жирних кислот.

Важлива роль інсуліну полягає у регуляції синтезу печінкою ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ). Гіперінсулінемія супроводжується збільшенням синтезу тригліцеридів. При інсулінорезистентності знижується чутливість ліпопротеїнліпази до впливу інсуліну, внаслідок чого уповільнюється елімінація ЛПДНЩ. Важливим є те, що у цьому випадку частинки ЛПДНЩ характеризуються меншим розміром, мають ядро холестерину більше за щільністю, відповідні рецептори активніше захоплюють їх з кровотоку. Як результат, ЛПДНЩ характеризуються дуже високою атерогенністю. Окрім того, знижена активність ліпопротеїнліпази призводить до зниження вмісту ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Гіперінсулінемія також стимулює катаболізм ЛПВЩ [15, 17, 21].

Таким чином, ЦД 2 типу супроводжується розвитком дисліпідемії, що характеризується підвищенням концентрації ТГ та зниженням концентрації ЛПВЩ в плазмі крові. Необхідність збереження гомеостазу та оптимальних для кровопостачання органів і тканин параметрів реологій крові вимагає видалення з кровотоку надмірної кількості ліпідів. Цей процес припускає залучення всіх можливих захисних систем організму і може здійснюватися різними шляхами [42, 44].

Гіперінсулінемія викликає порушення у плазмовій ланці гемокоагуляції. Зростає продукція фібриногену, розвивається гіперфібриногенемія, підвищується активність інгібітору тканинного активатора плазміногена І типу. Результатом цих зрушень є зниження фібринолізу.

При інсулінорезистентності було також виявлено підвищення агрегаційної здатності еритроцитів і тромбоцитів, поява у крові багатовимірних агрегатів формених елементів крові, порушення в структурі тромбоцитів, спостерігалася тенденція до зниження загальної фібринолітичної активності крові, зростання рівня фібриногену та продуктів його розпаду. Результати масштабних епідеміологічних досліджень свідчать, що підвищення рівня фібриногену більше, ніж вдвічі, супроводжується зростанням ризику гострих серцево-судинних ускладнень [14, 20].

Доведено, що постпрандіальна гіперглікемія є незалежним чинником фатальних кардіоваскулярних ускладнень, значнішим, ніж рівень HbA1c [26, 58]. Гіперглікемія через 2 години після їжі більш, ніж вдвічі збільшує ризик розвитку смертельних серцево-судинних ускладнень [27].

Вже на етапі порушення толерантності до глюкози починають розвиватися макроваскулярні ускладнення. У хворих на ЦД через 2 години після навантаження глюкозою не відбувається поліпшення ендотеліальної функції.

Водночас доведено, що компенсація ЦД не дозволяє запобігти розвитку і прогресуванню пізніх ускладнень ЦД повністю. Окрім того, підтримка нормоглікемії впродовж тривалого часу є надзвичайно складним завданням [48].

Патогенез діабетичного ураження серця обумовлений не лише впливом гіперінсулінемії на ендотелій судин, енергетичні і метаболічні процеси в міокарді. Він безпосередньо пов'язаний з токсикометаболічним ураженням міокарда. Пряма глюкозотоксичність та тканинна гіпоксія викликають прижиттєве руйнування структур кардіоміоцитів, зниження активності їхніх актоміозинових комплексів, порушення структури сарколеми і її дериватів, зміни іонної рівноваги [12].

Основні ефекти гіперглікемії включають активацію поліолового шляху метаболізму глюкози, глікозилювання білків, оксидативний стрес, активізація ізоформ протеїнази [11].

При ЦД рівень природних антиоксидантів різко знижується, результатом чого є підвищення кількості реактивних радикалів. Це призводить до оксидативного стресу [131].

Продукти перекисного окислення ліпідів, кількість яких при ЦД є надзвичайно високою, зумовлюють цитотоксичну дію, в тому числі, на міокард. При цьому змінюється структура мембран клітин, пригнічується активність цитохромоксидази. Вищезазначене сприяє активації процесів пероксидації ліпідів та накопичення ліпопротеїдів у макрофагах, що лежить в

основі ураження крупних судин. Ендотеліальні клітини також зазнають ураження внаслідок дії модифікованих ліпопротеїдів [139].

Клінічні та експериментальні дані підтверджують, що одним з важливих патогенетичних механізмів атеросклерозу є генералізоване або хронічне запалення. При обстеженні хворих із ЦД 2 типу у віці 40-70 років, було виявлено значне підвищення числа лейкоцитів, концентрації С-реактивного білка і фібриногена в сироватці крові у порівнянні з контрольною групою, незалежно від статі і віку хворих [2].

С-реактивний білок викликає агрегацію частинок ЛПДНЩ і ЛПНЩ та полегшує їх захоплення пінистими клітинами. У численних дослідженнях було вивчено здатність С-реактивного білка визначати первинний та віддалений прогноз при ІХС. Цей маркер є значущим предиктором розвитку фатальних кардіоваскулярних ускладнень [27].

Високі рівні фібриногену також асоціюються з підвищенням ризику смертельних серцево-судинних ускладнень, що може бути обумовлене стимуляцією фібриногеном агрегації тромбоцитів і проліферації гладком'язових клітин [1, 12, 14].

Важлива роль в патогенезі атеросклерозу належить імунним порушенням. Судинні пошкодження значною мірою зумовлені дією прозапальних цитокінів - інтерлейкінів (ІЛ-9-ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8) та фактору некроза пухлини ФНП-альфа. Атеросклеротично змінені судини інфільтровані лімфоцитами та антигенпрезентуючими клітинами, які секретують прозапальні медіатори. Цитокіни стимулюють прокоагулянтну активність ендотелію, підвищують експресію адгезивних молекул, залучають до вогнища атеросклеротичного запалення клітини запальної дії та підвищують їх функціональну активність. Прозапальні медіатори порушують метаболізм ліпопротеїдів, активують модифікацію ліпідів у судинній стінці. Деякі з прозапальних цитокінів можуть виступати маркерами гострого коронарного синдрому [27].

Доведено, що міокард при ЦД вражається незалежно від розвитку атеросклерозу коронарних судин. При вираженому ступені пошкодження

міокарду клінічно це проявляється прогресуючою серцевою недостатністю та різними порушеннями серцевого ритму [3, 5, 12].

Отже, гіперглікемія та інсулінорезистентність зумовлюють оксидативний стрес, внаслідок чого утворюється надлишок вільних радикалів. Останні уражають функцію клітинних мембран, що призводить до порушення функції нервової тканини. Окрім того, при ЦД знижується активність антиоксидантної системи. Вищезазначене призводить до накопичення вільних радикалів та продуктів перекисного окислення ліпідів [131].

Наслідком метаболічних порушень в нервових волокнах при вегетативній нейропатії є накопичення сорбітола та глікозильованих білків, які порушують структуру нейрона. Наслідком цього є дегенерація аксонів, демієлінізація, запусівання нервових волокон з утворенням вакуолей, ураження *vasa nervorum*. Ушкодження автономних волокон, що іннервують міокард, вперше було описано майже сторіччя тому, однак надійні і неінвазивні методи діагностики вегетативної нейропатії відносно нещодавно були розроблені і впроваджені в практику [3, 10, 46].

Структурне ремоделювання міокарда також відіграє значну роль у патогенезі аритмій при ПКС на тлі ЦД. Міокард пацієнтів з ПКС та порушенням вуглеводного обміну характеризується фіброзними змінами та жировою інфільтрацією. Взаємозв'язок аритмогенності та фіброзу міокарда при ЦД було підтверджено у чисельних експериментальних дослідженнях [58, 138].

Патогенез міокардіальних порушень при ЦД зумовлений взаємодією 3 основних механізмів: ураженням кардіоміоцитів, нейровегетативною та мікроциркуляторною патологією. При морфологічному дослідженні міокарду виявляються ультраструктурні ознаки пошкодження всіх видів обміну речовин в кардіоміоцитах, результатом чого є зниження скоротливої функції міокарда. При ЦД знижується ефективність як енергетичних, так і пластичних процесів метаболізму, змінюється іонний обмін.

При гістоультраструктурних дослідженнях ендоміокарда у хворих ІД виявлено комплекс характерних змін: жирову інфільтрацію та гіпертрофію кардіоміоцитів, розширення каналців саркоплазматичного ретикулому, розширення і поглиблення Т-системи, дифузний склероз інтерстиціальних тканин, накопичення альфа- і бета-глікогену. Виявлено витончення стінок та спазм артеріол, адгезію формених елементів крові, складж-феномен [73, 138, 142].

Гіаліноз і потовщення базальної мембрани мікросудин міокарду при ІД супроводжується зменшенням перфузії внаслідок зниження здатності артеріол до вазодилатації. Ураження вегетативної нервової системи та нейровегетодистрофія, як результат, морфологічно характеризуються розвитком апоптичної дегенерації, втратою синаптичних міхурців, появою гігантських вакуолей в цитоплазмі симпатичних гангліїв.

Згідно із концепцією трикутника П. Кумеля, раптова серцева смерть у пацієнтів з ПКС пов'язана із наявністю взаємозалежних факторів: електричною нестабільністю, тригерною активністю міокарда та дисфункцією вегетативної нервової системи [10, 15, 20, 121, 122].

З метою стратифікації ризику фатальних аритмій та раптової серцевої смерті, імовірність яких зростає при виникненні шлуночкових аритмій високих градацій, проводять вивчення стану за допомогою інвазивного електрофізіологічного дослідження або неінвазивних методів - усередненої електрокардіографії високого посилення для виявлення пізніх потенціалів шлуночків; оцінки стану автономної нервової системи шляхом реєстрації параметрів, варіабельності серцевого ритму, визначення дисперсії інтервалу QT. У багатьох випадках раптова серцева смерть є першим, але разом з тим фатальним проявом захворювання серця, і тому основний напрямок досліджень — пошук маркерів ризику та шляхів ефективної профілактики раптової серцевої смерті [40, 57].

Низька варіабельність серцевого ритму та підвищена частота серцевих скорочень були визначені та доведені незалежними факторами ризику



раптової серцевої смерті за результатами численних досліджень. Зниження варіабельності серцевого ритму є свідченням порушення вегетативної регуляції серцевого ритму із зниженням активності парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи та результуючим зниженням порога формування шлуночкових аритмій високих градацій. Доведено, що низькі показники варіабельності серцевого ритму (стандартна погрішність інтервалів  $R-R < 40-50$  мс) у хворих з ПКС є більш чутливим маркером зменшення тривалості життя в результаті імовірного розвитку в майбутньому шлуночкової тахікардії та фібриляції шлуночків, у порівнянні із значенням фракції викиду лівого шлуночка та наявністю шлуночкових аритмій високих градацій при ХМ ЕКГ.

Потенційно злякисними шлуночковими порушеннями ритму є такі шлуночкові аритмії високих градацій, що пов'язані із структурним ураженням міокарда, але не викликають суттєвих гемодинамічних симптомів. Потенційно злякисними шлуночковими порушеннями ритму можуть бути порушення будь-яких градацій, окрім стійкої шлуночкової тахікардії (ШТ).

Злякисні шлуночкові порушення ритму є шлуночковими аритміями високих градацій на фоні тяжкої структурної патології та дисфункції міокарда. Злякисні шлуночкові порушення ритму викликають суттєві гемодинамічні порушення (зазвичай це пароксизми стійкої ШТ).

ХМ ЕКГ використовують також для оцінки ефекту антиаритмічної терапії. Найчастіше в клінічній практиці використовують критерії ефективності антиаритміків, які були запропоновані Хоровицем і Лауном:

- зменшення на 50% загальної кількості ШЕ;
- зниження на 90% парних шлуночкових екстрасистол ШЕ;
- повне зникнення пробіжок ШТ.

Відомий спосіб прогнозування життєзагрожуючих шлуночкових аритмій у хворих на ЦД. Метод полягає у визначенні рівня глюкози (ммоль/л) в крові, яке проводять не менше 288 разів протягом 24 годин. При величині середньоарифметичного значення врахованих коливань більше 5 ммоль/л

прогнозують життєзагрожуючі шлуночкові аритмії. До недоліків даного способу належать недостатня точність, оскільки не враховуються інші фактори, що впливають на ризик розвитку аритмій при ЦД [62, 113].

Таким чином, значна поширеність порушень серцевого ритму у пацієнтів з ЦД 2 типу, недостатня кількість даних про комплекс факторів, що впливають на частоту та характер аритмій, а також можливостей їхнього своєчасного виявлення, дають підстави для проведення спеціальних досліджень та пошуку оптимальних шляхів лікування даної категорії пацієнтів.

## **1.2 Механізми впливу метаболічної терапії при лікуванні серцево-судинних захворювань**

Усунення аритмії, передсердної та/або шлуночкової, рідко виступає в якості самостійної клінічної задачі. Вплив на перебіг основного захворювання та на супутню патологію в переважній більшості випадків є запорукою успіху лікування аритмій. Оскільки в основі механізму виникнення аритмії на тлі ПКС лежить ішемія міокарда, в лікуванні аритмії окрема увага належить усуненню цієї ішемії. У сучасній антиішемічній терапії широко відома метаболічна концепція, що передбачає нормалізацію окислювальних процесів і, як наслідок, підвищення ефективності використання кисню під впливом препаратів, які поліпшують кровообіг в коронарних артеріях або певним чином впливають на метаболізм в кардіоміцитах [12, 47, 67].

Наряду із препаратами гемодинамічної дії, антитромбоцитарними та ліпідознижуючими препаратами, при лікуванні ІХС широко застосовуються також препарати, що впливають на метаболізм міокарда [2, 28, 33]. Дія традиційних лікарських засобів спрямована на зниження потреби міокарда в кисні або на збільшення надходження кисню до клітин міокарда. Проте медикаментозні засоби гемодинамічної дії є ефективними щодо профілактики нападів стенокардії, але не захищають кардіоміоцити від ішемічних уражень [21]. Рекомендації Європейського товариства кардіологів

– ESC (2006, 2019) щодо призначення метаболічної терапії хворим зі стабільною стенокардією базуються на доведених механізмах фармакологічного захисту міокарда при синдромі ішемії-реперфузії за результатами численних досліджень [16, 21, 22].

При серцево-судинних захворюваннях енергетичний обмін тканин характеризується певними особливостями. Інтенсивність мітохондріального окислювального метаболізму залежить від постачання киснем серця та є чутливою до будь-якого зниження доставки кисню до міокарда, що проявляється зменшенням вироблення мітохондріальної АТФ. Початкова адаптивна відповідь полягає у посиленні гліколізу, оскільки при цьому виробляється АТФ навіть за відсутності кисню [7]. Однак під час ішемії міокарда спостерігається ряд додаткових субклітинних змін, які змінюють серцевий обмін. Останні посилюють шкідливі наслідки дисбалансу між рівнями доставки та споживання кисню. Зокрема, міокард піддається впливу високої концентрації жирних кислот. Зміни в субклітинному контролі окислення жирних кислот призводять до того, що окислення жирної кислоти стає основним залишковим джерелом мітохондріального окислювального обміну. Це призводить до низьких показників окислення глюкози під час ішемії. Високий гліколіз, поєднаний із низьким рівнем окисненої глюкози, призводить до виробництва лактату, що в свою чергу зменшує енергетичну ефективність міокарда. Метаболічна терапія, яка нормалізує цей зв'язок гліколізу з окисненням глюкози, як результат зменшує ацидоз тканин міокарда та накопичення лактату [22, 47].

Ішемія міокарда супроводжується ендотеліальною дисфункцією, проявами імунного та системного запалення, клітинного апоптозу. Метаболічна терапія підвищує стійкість міокарда до ішемії та наслідків реперфузії [21].

Домінуючими цитопротекторними ефектами метаболічних препаратів є зниження потреб кардіоміоцитів у споживанні кисню, стабілізація клітинних

мембран, відновлення балансу між вільнорадикальним окисненням та антиоксидантними механізмами [2, 12].

Спектр вибору метаболічних препаратів із доведеною ефективністю з року в рік стає дедалі ширшим. Зокрема, визнаними метаболічними засобами у кардіології є ранолазин, тіотріазолін, L-карнітин, кварцетин, кардонат, триметазидин, мілдронат (мельдоній).

Пропіоніл – L –карнітин є не лише метаболічним засобом, але й потужним антирадикальним агентом та антиоксидантом. Карнітин має доведену ефективність щодо зниження вираженості депресії сегмента ST, усунення ендотеліальної дисфункції після ішемічного приступу [22].

Кварцетин попереджує виникнення ішемічних осередків у міокарді шляхом інгібіції фосфорилування стрептокінази та тирозину [28].

До складу кардонату входять амінокислоти, їхні похідні та вітаміни. Механізми метаболічної дії цього препарату зумовлені синергізмом впливу цих компонентів [37].

Тіотріазолін зменшує потребу міокарда в кисні, мембраностабілізуючі, антиаритмічні та анаболічні властивості. В експериментальних умовах доведено, що цей метаболічний препарат здатний зменшувати площу некротизованого міокарда [21].

Триметазидин зменшує вираженість ацидозу, інгібує вільнорадикальне окиснення та стимулює продукцію АТФ у реакціях гліколізу. Проте дані кардіопротекторні властивості цього засобу доведено в умовах хронічної ішемії. При гострому інфаркті міокарда зазначені ефекти виявлено не було [21].

Антиішемічні властивості іншого метаболічного препарату – ранолазину зумовлені стимуляцією гліколізу, внаслідок чого вільні жирні кислоти під дією ранолазину використовуються міокардом в умовах гіпоксії дуже обмежено. Як результат, зростає продукція АТФ. Доведено здатність препарату підвищувати толерантність до фізичних навантажень та знижувати частоту ангінозних нападів [21].

Мілдронат є метаболічним засобом, дія якого спрямована на поліпшення дихальних процесів та живлення міокарда. В організмі людини карнітин синтезується з  $\gamma$ -бутиробетаїну. Мельдоній є структурним аналогом  $\gamma$ -бутиробетаїну, і тому може інгібувати фермент  $\gamma$ -бутиробетаїнгідроксилазу, відповідальний за синтез карнітину. Як наслідок, в організмі зменшується концентрація карнітину і сповільнюється процес переносу ЖК через мітохондріальні мембрани клітин серця (карнітин виступає в цьому процесі як переносник ЖК). Таке уповільнення є надзвичайно важливим в умовах гіпоксії, оскільки при нормальному надходженні ЖК у міокард і нестачі кисню відбувається неповне окислення ЖК. При цьому накопичуються проміжні продукти, що здійснюють ушкоджуючий ефект на міокард, блокуюючи доставку АТФ до органел [4].

Одночасно з уповільненням метаболізму ЖК збільшується швидкість гліколізу, реалізується цитопротекторна дія, утворення АТФ стає більш ефективним, оскільки при окисленні вуглеводів витрачається менше кисню в розрахунку на одну молекулу АТФ, ніж при окисленні ЖК. Мельдоній також сприяє активації гліколізу, посилюючи експресію гексокінази, що каталізує перетворення глюкози в глюкозо-6-фосфат [31].

Разом з уповільненням синтезу карнітину, при використанні мельдонію в організмі підвищується вміст  $\gamma$ -бутиробетаїну, який володіє вазодилатуючими властивостями. Доведено, що при гострому ІМ застосування мельдонію уповільнює утворення некротичної зони, вкорочує реабілітаційний період, покращує циркуляцію крові в осередку ішемії, сприяє перерозподілу крові на користь ішемізованої ділянки. При хронічній серцевій недостатності доведено підвищення скоротливості міокарда, збільшення толерантності до фізичних навантажень, зниження частоти нападів стенокардії при застосуванні мельдонію [4, 13, 47].

### 1.3 Роль метаболізму амінокислот в нормальному функціонуванні міокарда

Амінокислоти (АК) є органічними гетерофункціональними сполуками, до складу яких входять дві функціональні групи – карбоксильна, яка визначає кислотні властивості амінокислот та аміногрупа, що визначає їх основні властивості. Отже, АК є амфотерними органічними сполуками, а тому у живих організмах вони виконують функцію буферних речовин, що підтримують нормальну концентрацію іонів водню [30].

Переважна більшість білків живого організму складається із поєднання 19 так званих первинних АК, тобто таких, які мають первинну аміногрупу, і однієї вторинної АК – проліну. Саме ці АК є природними (стандартними, протеїногенними). Окрім того, у складі живих організмів існують і інші АК, які виконують різноманітні функції та входять до складу специфічних білків [119].

Відповідно до особливостей хімічної структури, АК прийнято поділяти на аліфатичні, ароматичні та гетероциклічні. Аліфатичні АК містять у своєму складі одразу декілька функціональних груп, що зумовлюють особливі властивості цих АК: амідну, гідроксильну, гуанідинову, тіольну, карбоксильну, аміногрупу. Ароматичні АК складаються із мезомерних стабілізованих циклів, гетероциклічні АК наряду із вуглецем містять також атоми інших елементів [88].

Відповідно до атома вуглецю, до якого у АК приєднана аміногрупа, їх прийнято поділяти на  $\alpha$  - ,  $\beta$  -,  $\gamma$  – тощо.  $\alpha$  – атом карбону – це той атом, біля якого розміщується аміногрупа. Саме ці АК називають  $\alpha$  – амінокислотами, а їхні поліаміди – пептидами. Протеїногенні АК є саме  $\alpha$  – амінокислотами. У разі, якщо аміногрупа приєднана до  $\beta$ -атома карбону, її називають  $\beta$ -амінокислотою і т.д. за аналогією [88, 119].

У біосинтезі білка в живих організмах приймають участь 20 АК. Деякі АК синтезуються в печінці. Інші АК мають надходити до організму аліментарним шляхом (незамінні АК), зокрема ізолейцин, лейцин, триптофан, треонін,

фенілаланін, гістидин, лізин. До замінних АК належать аланін, цистеїн, глютамінова кислота, глютамін, таурин, орнітин, пролін, серин, аргінін, аспарагін та аспарагінова кислота [83, 88].

АК є структурною складовою одиницею, з яких складаються білки живого організму. Унікальні біологічні функції АК сприяють нормальному функціонуванню та розвитку організму людини. Синтез білка, метаболізм, пластичні властивості АК забезпечують оптимальний перебіг більшості хімічних реакцій живого організму. АК майже на 20% складаються із азоту, що є основною відмінністю цих органічних сполук від жирів та вуглеводів.

АК входять до складу нейромедіаторів, а отже є необхідними для забезпечення нормальної роботи головного мозку та передачі нервових імпульсів, сприяють регенерації тканин організму, повноцінному функціонуванню вітамінів та мінералів, приймають участь у деструкції холестерину, ліполізу, у розвитку м'язових волокон та синтезі колагену [75].

АК є найбільш цінними серед інших поживних речовин, оскільки їх надходження до організму забезпечує надалі синтез білків організму, кожен із яких є унікальним та виконує свою специфічну функцію. У разі нестачі або відсутності певної незамінної АК процес синтезу білків зупиняється. Як наслідок, розвиваються різноманітні патологічні стани.

Проте, навіть за умови повноцінного харчування, у живому організмі може виникнути дисбаланс АК. Зокрема, при травмах, стресі, синдромі мальабсорбції, інфекціях, анемії, цукровому діабеті, ішемічній хворобі серця.

АК приймають участь у основному біохімічному процесі аеробних живих організмів – циклі Кребса. Цикл трикарбонових кислот є важливим не лише у енергетичному, але й у пластичному аспекті, оскільки є джерелом молекул, із яких надалі утворюються жирні кислоти, вуглеводи і т.д. [33, 88].

Насьогодні накопичено значну кількість даних щодо кардіопротекторних властивостей АК. Проте недостатньо зрозумілими залишаються шляхи включення АК у процеси енергетичного обміну, які забезпечують адаптивні механізми у міокарді в умовах ішемії [ 52, 60, 61, 72, 87].

Дані останніх досліджень засвідчують можливість збільшення інтенсивного включення АК до обмінних процесів у клітинах міокарда у хворих на ІХС. АК метаболізуються у серці і в нормальних фізіологічних умовах, проте саме в умовах ішемії, як гострої, так і хронічної, спостерігається інтенсифікація споживання АК кардіоміоцитами. Ці механізми потребують подальшого вивчення [60, 72, 87].

Обмін усіх АК є тісно пов'язаним із нормальним функціонуванням клітин міокарда.

Аргінін є замінною аліфатичною  $\alpha$ - амінокислотою. L-аргінін міститься у багатьох харчових продуктах рослинного та тваринного походження, молочних продуктах, м'ясі, борошні, желатині, горіхах. Аргінін є субстратом у синтезі окису азоту, що володіє множинними ефектами: вазодилатуючим, протизапальним, ангіогенетичним. Описано мембраностабілізуючі та антиоксидантні властивості L-аргініну, які зумовлені кількома механізмами. По-перше, ця АК інгібує утворення вільних радикалів через NO-регуляторні механізми. По-друге, L-аргінін володіє здатністю зв'язувати кисневі та гідроксильні радикали, інгібуючи таким чином процеси перекисного окиснення ліпідів. По-третє, ця АК сприяє активації глутатіонпероксидази. Остання стимулює детоксикаційні процеси по відношенню до окиснених ліпідів, що є особливо важливим в контексті того, що порушення ліпідного метаболізму відіграють провідну роль у патогенезі ІХС [60, 71].

Гліцин є замінною аліфатичною АК. Гліцин є відомим ноотропним засобом. Міститься у грецьких горіхах, арахісі, яйцях, желатині. Мембраностабілізуючий вплив гліцину на клітини міокарда пояснюють інгібуванням кальцієвого транспорту. Рецептори гліцину виявлені у кардіоміоцитах, лейкоцитах, ендотеліальних клітинах. Висловлюються припущення, що застосування гліцину при гострій ішемії міокарда знижує площу ураження [74, 109].

АК з розгалуженим бічним ланцюгом включають лейцин, ізолейцин, валін. Це протеїногенні АК, які мають розгалужену структуру аліфатичного бічного



ланцюга. Дані АК є незамінними, містяться у соєвих продуктах, м'ясі, грибах, зерні, молочних продуктах. Лейцин, ізолейцин, валін сприяють мітохондріальному синтезу у кардіоміоцитах, що було доведено в експериментальних умовах. АК з розгалуженим бічним ланцюгом є основним джерелом азоту для синтезу аланіну та гліцину у м'язах. Доведено, що дієта із збільшеним вмістом АК з розгалуженим бічним ланцюгом збільшує виживаність мишей в експериментальних умовах внаслідок поліпшення функціональної активності міокарда. Описано також антиаритмічні та антигіпертензивні ефекти цих АК [110, 114, 128].

Аланін є замінною аліфатичною АК, що міститься у молочних та м'ясних продуктах, яйцях. Утворюється з АК із розгалуженим бічним ланцюгом. Аланін є відомим імунопротектором. Ця АК легко метаболізується у глюкозу в печінці. Цей процес має назву глюкозо-аланінового циклу та є важливим шляхом глюконеогенезу. Аланін є каталізатором реакції перетворення  $\alpha$ -кетоглутарової кислоти з утворенням кетокислот [72, 74].

Фенілаланін є ароматичною  $\alpha$ -амінокислотою. Ця АК має властивість до перетворення у тирозин – амінокислоту, яка є субстратом нейромедіатора допаміну. У значних кількостях фенілаланін міститься у молочних та м'ясних продуктах, горіхах, яйцях, соєвих продуктах. Фенілаланін та тирозин є відомими засобами, що володіють зміцнюючим ефектом по відношенню до стінок кровоносних судин, антиоксидантними та імунопротекторними властивостями [55, 59, 71, 74].

Метіонін є замінною аліфатичною сірковмісною амінокислотою. Аліментарними джерелами метіоніну є овес, пшениця, гречка, арахіс, квасоля, мигдаль, кукурудза, м'ясо, яйця, риба. Метіонін – донатор метильних груп, що є важливим у синтезі холіну, адреналіну, цистеїну, L-карнітину. Важлива роль останнього – функція переносчика в реакціях синтезу ацетил-КоА із жирних кислот. Карнітин стимулює процеси ліполізу, сприяє підтримці оптимального рівня холестерину та тригліцеридів. Доведено, що карнітин має позитивний вплив при лікуванні ІХС. В експериментальних умовах доведено, що болісне

введення карнітину при інфаркті міокарда сприяє зменшенню площі некротичного ураження міокарда, знижує імовірність виникнення потенційно летальних порушень серцевого ритму. Метіонін приймає участь у метаболізмі вуглеводів, АК та жирів, сприяє активації антиоксидантної системи. Метіонін - важливий субстрат – попередник цистеїну, таурину та трипептидилглутатіону, приймає участь у синтезі інсуліну [50, 52, 74].

Таурин - замінна сульфовмісна амінокислота, що синтезується *in vivo* з іншої амінокислоти-цистеїну. Аліментарними джерелами таурину є молочні продукти, червоне та біле м'ясо, біла риба. Таурин відіграє особливе значення порівняно з іншими амінокислотами у нормальному функціонуванні міокарда. Кардіоміоцити є дуже чутливими до дефіциту таурину, що доведено в експериментальних умовах. В амінокислотному складі міокарда на долю таурину припадає більше 50% загального вмісту АК кардіоміоцитів [61, 71, 79].

Доведено, що таурин володіє позитивним ізотропним та кардіотонічним ефектами у пацієнтів із серцевою недостатністю. Активність синтезу таурину *in vivo* залежить як від аліментарного його надходження, так і від кількості метіоніну в організмі.

Таурин ацилюється жовчними кислотами та утворює з ними кон'югати у печінці, що необхідно для емульгування жирів у кишківнику. Таким чином, таурин сприяє нормальному катаболізму жиророзчинних вітамінів, жирів та підтримці оптимального рівня холестерину крові. Антиаритмічний ефект таурину пояснюють запобіганням виведенню калію із кардіоміоцитів.

Доведено, що системний вплив таурину проявляється плейотропними ефектами, зокрема кардіотонічним, метаболічним, гіпотензивним [68, 92, 103, 105].

#### 1.4 Метаболізм амінокислот у хворих з хронічною ішемією міокарда та інсулінорезистентністю

Обмін АК при ІХС вивчається з початку п'ятдесятих років ХХ століття. В експериментальних умовах в зоні ІМ, розвиненому у собак після стискання коронарної артерії, спостерігалось виражене зниження спектра вільних АК крові. При вираженому, прогресуючому кардіосклерозі в міокарді підвищувався вміст природних АК, що було в подальшому встановлено в клініці у хворих на ІХС, причому ступінь підвищення рівня АК змінювався залежно від клінічних форм коронарного атеросклерозу (стенокардія різних функціональних класів, інфаркт міокарда) [72, 87, 110].

Фізіологічний транспорт АК через клітинну мембрану супроводжується так званим конкурентним гальмуванням за вхід у клітину. Останнє реалізується внаслідок конкуренції АК за специфічні транспортні системи-переносчики та є причиною порушення нормального постачання тканин АК, що лежить в основі патологічних станів та є точкою прикладання дії лікарських засобів [24, 87, 128].

Для підтримки нормального транспорту АК необхідно певне співвідношення концентрації  $K^+$  і  $Na^+$ , низькі і особливо високі концентрації іонів пригнічують накопичення АК зрізами тканин і є, таким чином, інгібіторами транспорту АК. Ала є конкурентом Тау за вхід у клітину за  $\beta$ -системою. Описано механізми конкурентного гальмування цих АК та можливість використання співвідношення Тау/Ала з терапевтичною та лікувальною метою [24, 72, 128].

У дослідженні Takano S. et al. (2016) було показано, що при при тахісистолічних варіантах аритмій вміст Тау у міокарді знижений. Freeman L. (2018) описав знижений вміст Тау крові при дилатаційній кардіоміопатії. Вищеописане було підтверджене в експерименті Kaplan L., Stern I. et al. (2018), у якому дефіцит Тау крові було визначено як причину дилатаційної та аритмогенної кардіоміопатії [64, 123].

Амінокислоти є будівельними блоками білків. У випадку резистентності до інсуліну, яка типова для ЦД, протеоліз збільшується, а синтез білка зменшується. Відповідно, у хворих на ЦД спостерігаються зміни АК крові, порівняно із особами без порушення вуглеводного обміну.

Більш ніж 30 років тому була виявлена асоціація АК з інсулінорезистентністю, яка неодноразово згодом підтвердилася. Саме АК, а не показники ліпідного обміну, є основними маркерами, найбільш тісно асоційованими з чутливістю до інсуліну, що було підтверджено в дослідженнях з участю осіб, які страждають метаболічним синдромом та в групах китайських і азійських чоловіків з підвищеною масою тіла. Підвищений базовий рівень концентрації АК крові був пов'язаний з прогресуючим погіршенням толерантності до глюкози та індексом розподілу глюкози з плином часу у підлітків через 3 роки спостереження. У дослідженні «Fiehn» було показано, що лейцин, аланін та валін були збільшені в афроамериканських жінок, що страждають ЦД. Після 12 років спостереження, при порівнянні осіб, у яких розвинувся цукровий діабет, і осіб, у яких він не розвинувся, співставними за значеннями маси тіла, ліпідного профілю та іншими клінічними показниками, п'ять метаболітів мали найвищий значущий зв'язок з розвитком діабету в майбутньому - лейцин, ізoleyцин, валін, аланін і тирозин. Ці та інші результати підкреслюють потенційну ключову роль метаболізму АК у патогенезі інсулінорезистентності [76, 129].

У дослідженні Framingham Offspring показано, що рівні сірковмісних АК, АК з розгалуженим ланцюгом та глюконеогенних АК пов'язані із розвитком ЦД 2 типу та серцево-судинних захворювань [41, 112].

З технологічним прогресом у багатьох аспектах метаболічного профілювання циркулюючі АК, які активують інсулін шляхом двоспрямованої модуляції, були запропоновані в якості нових біомаркерів для прогнозування ризику ЦД 2 типу та для вивчення додаткових патофізіологічних механізмів цього захворювання [71, 83].

У дослідженні Hitachi health study типу «випадок-контроль» у японській когорті, також вивчено зв'язок між АК крові та ризиком розвитку ЦД 2 типу. Найвищі коефіцієнти кореляції з НОМА-IR були виявлені для ароматичних АК, Ала та Глі [77].

Результати метааналізу восьми когортних досліджень підтвердилися у широкомасштабних перехресних дослідженнях у Сполучених Штатах Америки та Великобританії, які довели, що ароматичні АК та Ала є предикторами інсулінорезистентності та гіперінсулінемії [52, 71, 97, 114, 128].

Інсулінорезистентність має вирішальну роль у патогенезі ЦД 2 типу. У вищезазначених дослідженнях продемонстровано, що корекція чутливості до інсуліну ослабила ступінь більшості кореляційних взаємозв'язків. Одним з можливих пояснень є те, що резистентність до ендogenous інсуліну викликає підвищення рівня циркулюючих АК. На користь цього пояснення виступають результати великомасштабного рандомізованого аналізу Менделяна, що надали генетичні докази того, що високі рівні резистентності до інсуліну призводять до збільшення АК з розгалуженим ланцюгом. Проте, це дослідження не пояснювало подібні зміни щодо глюконеогенних АК. Інше можливе пояснення полягає у тому, що гіперінсулінемія зумовлює асоціації між амінокислотами та ЦД, тобто АК регулюють ризик розвитку ЦД 2 типу за рахунок їхнього впливу на резистентність до інсуліну шляхом інгібування передачі сигналів від нього. Проте, після корекції резистентності до інсуліну, асоціації для Ала залишались значними, що припускає підґрунтям цих асоціацій наявність додаткових механізмів [34, 51, 90].

Ала може бути синтезованим з пірувата за допомогою глюкозо-аланінового циклу. Підвищена аланінамінотрансфераза, ключовий фермент глюкозо-аланінового циклу, в якому утворюється Ала, була пов'язана з високим ризиком розвитку ЦД 2 типу. Існує припущення, що Ала також може сприяти розвитку захворювання через гіперінсулінемію, оскільки індукує секрецію інсуліну бета-клітинами підшлункової залози [43, 72, 74].

Результати іншого рандомізованого дослідження свідчать про те, що Ала був значно підвищеним у японців з вісцеральним ожирінням. Окрім того, була розроблена формула, що включала Ала для ідентифікації пацієнтів з високим вмістом вісцерального жиру за допомогою багатомірного аналізу логістичної регресії. Дана формула була тісно пов'язана з відкладенням вісцерального жиру, незалежно від індексу маси тіла.

Амінокислотні індекси, що включали Ала, були асоційовані із вмістом інсуліну та концентрацією адипонектину. Відомо, що гіперінсулінемія або гіпоадипонектинемія є факторами ризику ІХС незалежно від рівня глюкози в крові натще. Вищеописані дані вказують на те, що співвідношення між окремими АК сироватки крові, так звані амінокислотні індекси, володіють потенційною здатністю оцінювати стан пацієнтів з ЦД 2 типу незалежно від значення глікемічних параметрів [68, 72].

Іншим біомаркером інсулінорезистентності є вміст Тау у сироватці крові. Рівень екскреції Тау у сечі був обернено пропорційний ризику розвитку ЦД 2 типу та ІХС за результатами широкого епідеміологічного дослідження. Було доведено, що Тау змінює експресію генів при ожирінні, метаболізмі ліпідів та ЦД. Окрім того, передбачається, що генетична сприйнятливість взаємодіє з метаболічним статусом, визначаючи ризик захворювання [79].

В експериментальному дослідженні Takashi et al., було показано, що знижений вміст таурину крові викликає зниження утилізації глюкози, незалежно від зменшення рівня інсуліну та маси тіла, що означає погіршення енергетичного обміну тканин [105]. Було виявлено, що транспортер таурину (TauT), який переносить таурин з позаклітинного простору у клітини для підтримки достатнього вмісту позаклітинного таурину, широко експресується у тканинах. При зниженні вмісту транспортеру спостерігається критичне зменшення вмісту таурину у тканинах, особливо виражене у міокарді та скелетних м'язах. В експерименті таурин було залучено у регуляцію мітохондріальної функції опосередковано через модуляцію мітохондріальної передачі РНК, буферну дію та рух кальцію в контексті

даних про те, що таурин відіграє важливу роль у регуляції енергетичного обміну [97, 101, 115].

Зменшення вмісту таурину у крові хворих на ЦД2 типу можна пояснити накопиченням сорбітолу в тканинах при активації поліолового шляху окислення глюкози в умовах гіперглікемії. Вищезазначене є компенсаторною реакцією, що спрямована на підтримку внутрішньоклітинної осмолярності. Важливою є також підвищена активність ключового фермента сорбітолового шляху альдозоредуктази, що призводить до погіршення утворення глутатіону, який є одним з найважливіших антиоксидантів і знижує кількість вільних радикалів, що надмірно утворюються при оксидативному стресі [59, 61, 71, 79].

### **1.5 Досвід застосування таурину та мельдонію у лікуванні захворювань внутрішніх органів**

Великі рандомізовані дослідження показали, що ранній інтенсивний контроль глікемії знижує ризик ускладнень ЦД 2 типу. Проте, зважаючи на те, що оптимального рівня глюкози в крові досягає незначна кількість пацієнтів, існує необхідність у застосуванні додаткових методів лікування. Інші результати продемонстрували значення раннього метаболічного контролю у клінічному кінцевому виході захворювання. Відповідно цих даних була розроблена концепція «гіперглікемічної пам'яті», яка означає те, що більшість пацієнтів можуть втрачати чутливість до відновлення оптимального контролю рівня глюкози після тривалого періоду гіперглікемії.

З огляду на це, патогенетичне лікування ЦД 2 типу та кардіоваскулярних ускладнень цього захворювання обов'язково має включати антиоксиданти та антигіпоксанти. Результати експериментальних і ранніх клінічних досліджень повинні сприяти подальшому уточненню здатності патогенетично обґрунтованих методів лікування попереджувати і ліквідувати ускладнення ЦД [17, 47].

Слід зазначити, що спектр вибору серед антиаритмічних засобів, рекомендованих для хворих з ПКС та ЦД 2 типу, є доволі вузьким. Збільшення виживаності доведено лише щодо аміодарону та бета-блокаторів. Застосування ж антиаритмічних засобів I класу для лікування шлуночкових аритмій високих градацій продемонструвало вищу летальність серед таких пацієнтів, порівняно із групою, що не отримувала ці препарати. Це засвідчують дані багатоцентрових досліджень, зокрема CAST I та CAST II [98, 102].

Бета-блокатори та аміодарон, не зважаючи на їхню доведену ефективність, мають проаритмогенний ефект, низку побічних ефектів та протипоказань.

Таким чином, підбір адекватної терапії прогностично несприятливих шлуночкових аритмій високих градацій є доволі складним. Обрані медикаментозні засоби мають покращувати якість життя пацієнтів, збільшувати її тривалість, демонструючи при цьому безпечність та відсутність побічних ефектів.

Таурин (Тау) є сульфовмісною амінокислотою, що виявляється у більшості клітин організму, з особливо високими рівнями в збудливих тканинах. Хоча Тау володіє багатьма функціями у ссавців, його цитопротекторна дія привернула найбільшу увагу дослідників. Ці дані послужили стимулом для використання таурину в харчових добавках і енергетичних напоях та стимулювали дослідження його потенційного терапевтичного використання. Результати багатьох клінічних досліджень були обнадійливими, пропонуючи багатообіцяюче майбутнє для терапії таурином [68]. Дефіцит Тау не тільки викликає патологію у піддослідних тварин, а також скорочує тривалість їхнього життя [125]. Таурин визначається як умовно необхідна поживна речовина, або так звана функціональна поживна речовина у людини. Особливо слід відзначити дослідження Всесвітньої асоціації охорони здоров'я з участю 50 груп населення в 25 різних країнах світу, в якому повідомляється, що споживання таурину з їжею пов'язане зі зниженням ризику гіпертонічної хвороби та гіперхолестеринемії із зменшенням індексу маси тіла і зниженням



рівня маркерів запалення у жінок з ожирінням [111]. У результаті ряду досліджень виявлено нові механізми, відповідальні за таурин-опосередковану цитопротекцію. Один з основних механізмів цитопротекції таурину зумовлений його антиоксидантною активністю, яка опосередковується трьома шляхами. По-перше, таурин - це протизапальний агент, який нейтралізує окислювач нейтрофілів, хлорнуватисту кислоту. Продукт реакції Тау і хлорнуватистої кислоти, таурину хлорамін, впливає на запальний процес [91]. По-друге, таурин зменшує утворення супероксиду мітохондріями. В мітохондріях таурин утворює кон'югат з уридиновим залишком тРНК. Зниження біосинтезу убіхінон-оксидредуктази зменшує використання АТФ, але збільшує генерацію супероксиду. Широко визнано, що мітохондріальний окислювальний стрес пошкоджує макромолекули в мітохондріях, але, що більш важливо, він здатний ініціювати збільшення проникності внутрішньої мембрани мітохондрій та мітохондріально-залежний апоптоз. Цей патологічний ланцюг може бути порушений таурином. Тауринотерапія забезпечує джерело субстрату для реакції кон'югації Тау, тим самим відновлюючи біосинтез мітохондріального білка, поліпшуючи функцію мітохондрій і зменшуючи утворення супероксиду. На підтвердження цієї теорії було доведено, що промотори мітохондріального окисного стресу, включаючи озон, діоксид азоту, блеоміцин, аміодарон, миш'як, залізо, адриаміцин і катехоламіни, та багато інших, сприятливо реагують на терапію таурином. По-третє, активні форми кисню, що генеруються мітохондріями, можуть пошкодити антиоксидантні ферменти, які здатні запобігати мітохондріальному окисному стресу. Оскільки активність деяких антиоксидантних ферментів чутлива до окислювального пошкодження, таурин може зменшувати мітохондріальний окисний стрес, запобігаючи пошкодженню чутливих ферментів [79].

Дефіцит Тау впливає на енергетичний обмін, в основному за рахунок підвищення співвідношення  $\text{NADH} / \text{NAD}^+$ , яке регулює енергетичний обмін шляхом інгібування зворотного зв'язку основних дегідрогеназ. Цикл лимонної

кислоти дуже чутливий до збільшення співвідношення NADH/NAD<sup>+</sup>, оскільки три чутливих до NADH ферменту ензима ( $\alpha$ -кетоглутаратдегідрогеназа, ізоцитратдегідрогеназа і цитратсинтаза) схильні до інгібування підвищення співвідношення NADH/NAD<sup>+</sup>. Окислення пірувату при дефіциті Тау знижується. Таким чином, незважаючи на стимуляцію гліколізу, окислення глюкози в міокарді значно знижується, що різко зменшує внесок метаболізму глюкози в загальний біосинтез АТФ [124].

Швидкість біосинтезу Тау у печінці у людей низька, тому основним джерелом Тау у людей є аліментарне його надходження. Протягом багатьох років раціони, багаті морепродуктами, вважалися відмінним джерелом Тау. Однак нещодавнє введення тауриновмісних добавок виявило їх терапевтичну ефективність, зокрема, у випадку хронічної серцевої недостатності. Доведено, що при серцевій недостатності спостерігається дефіцит Тау у міокарді. Відновлення рівня Тау у за допомогою добавок призводить до поліпшення скорочувальної функції міокарда. Це дослідження підтверджує думку, що добавки таурину є важливими терапевтичними агентами. Тим не менш, найбільше зниження енергетичного обміну відбувається при окисленні жирних кислот, що частково пояснюється зменшенням потоку циклу лимонної кислоти. Тау впливає на метаболізм ліпідів, знижуючи біосинтез жовчних кислот, оскільки жовчні кислоти полегшують всмоктування ліпідів у кишечнику [139].

Іншим важливим механізмом цитопротекції таурину є ослаблення ендоплазматичного ретикулярного стресу. Останній є важливим регуляторним механізмом, призначеним для відновлення балансу між деструкцією і біосинтезом білка. Поширеним ініціатором ендоплазматичного ретикулярного стресу є накопичення дефектних білків, рівні яких збільшуються в результаті неправильного згортання білка, надмірної деструкції білка або дисфункції ендоплазматичного ретикулюму. Під час інфаркту міокарда таурин знижує токсичність глутамату, тим самим знижуючи як мітохондріальний окисний стрес, так і перевантаження кальцієм. Було висловлено припущення, що

таурин може впливати на біосинтез білка шляхом зменшення мітохондріального окисного стресу, або шляхом створення більш сприятливого осмотичного середовища. У початкових дослідженнях, що описують вплив таурину на ендоплазматичний ретикулярний стрес, використовувалися клітинні і тваринні моделі інсульту та інфаркту міокарда. На думку авторів цих досліджень, мітохондріальний окисний стрес та дисфункція мітохондрій, є характерними ознаками інсульту та інфаркту. В умовах ішемії виділяється величезна кількість нейротрансмітера, глутамату, який надмірно стимулює постсинаптичні нейрони, що призводить до нейротоксичної відповіді, яка характеризується мітохондріальним окисним стресом, перевантаженням кальцієм і в деяких випадках загибеллю клітин [86].

Хоча ендоплазматичний ретикулярний стрес відіграє важливу роль у цитопротективній дії Тау у центральній нервовій системі, іншим важливим механізмом його впливу є нейромодуюча активність. Токсичність у центральній нервовій системі зазвичай виникає, коли розвивається дисбаланс між збудливими і гальмівними нейротрансмітерами. Гамма-аміномасляна кислота є одним з домінуючих інгібіторних нейротрансмітерів, тому зниження або рівнів цієї кислоти у центральній нервовій системі, або активності рецепторів гамма-аміномасляної кислоти може сприяти підвищеній збудливості нейронів. Таурин служить агоністом рецепторів гамма-аміномасляної кислоти та гліцину. Отже, таурин може частково замінити гамма-аміномасляну кислоту, викликаючи пригнічення збудливості нейронів [106].

Таурин також регулює активність убіквітин-протеасомної системи та аутофагії. Останні або репарують пошкоджені клітини та субклітинні органели, або усувають їх в результаті деградації або загибелі клітин. У таурин-дефіцитних клітинах зниження активності протеасоми призводить до накопичення убіквітинованих білків. Дефіцит таурину також пов'язаний із зменшенням аутофагії - стану, який сприяє накопиченню дефектних та

пошкоджених клітин і органел. Інактивація цих процесів контролю надзвичайно шкідлива для клітин і тканин [85].

Надмірне накопичення іонів кальцію ( $\text{Ca}^{2+}$ ) серцем в умовах ішемії також є цитотоксичним. Високий вміст  $\text{Ca}^{2+}$  активує протеази і ліпази, а також збільшує проникність мітохондрій, що провокує вивільнення проапоптичних факторів з мітохондрій. Тау захищає клітини міокарда, зменшуючи перевантаження  $\text{Ca}^{2+}$  за допомогою декількох механізмів. По-перше, втрата Тау з клітин під час ішемії-реперфузії опосередкована переносником Тау, оскільки цей процес супроводжується втратою іонів натрію ( $\text{Na}^{+}$ ) з клітини. Отже, після вивільнення Тау через  $\text{Na}/\text{Ca}^{2+}$  -канали надходження  $\text{Na}^{+}$  знижується, що зводить до мінімуму ступінь перевантаження  $\text{Ca}^{2+}$ . По-друге, Тау опосередковано регулює активність саркоплазматичної ретикулярної  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-ази, яка відповідає за підтримку цитозольного гомеостазу  $\text{Ca}^{2+}$  за допомогою видалення  $\text{Ca}^{2+}$  з цитозолу [98]. Концентрація Тау в більшості клітин є досить високою. У відповідь на підвищення осмотичного навантаження внутрішньоклітинні рівні Тау збільшуються, водночас у гіпоосмотичному середовищі вони зазнають зменшення. Зазначені механізми є засобами захисту клітини від надмірного розтягування у відповідь на осмотичний дисбаланс. Оскільки таурин є органічним осмолітом, він також регулює рівні інших осмолітів, таких як  $\text{Na}^{+}$ , який не лише несе заряд (на відміну від Тау, який є нейтральним), але також приймає участь у багатьох важливих клітинних функціях, таких як транспорт і мембранний потенціал. У нирках Тау виконує роль слабкого сечогінного і натрійуретичного засобу, що важливо для нормального функціонування нирок [140].

Застосування таурину було схвалене для лікування хронічної серцевої недостатності в Японії. Доведено, що таурин не тільки зменшує загальні симптоми серцевої недостатності (задишка при фізичному навантаженні і набряки), але також усуває або зменшує необхідність застосування інших лікарських засобів, таких як дигоксин. Хоча таурин має слабку позитивну інотропну дію на гіподинамічне серце і сприяє натрійурезу та діурезу,

основний терапевтичний ефект при тривалому застосуванні таурину полягає в зниженні дії норадреналіну і ангіотензину II, які, як відомо, підвищують тиск післянавантаження та сприяють ремоделюванню шлуночків. Таурин ефективний у зниженні побічних дій норадреналіну завдяки своїй здатності зменшувати переповнення катехоламінами (через зміни в транспорті  $\text{Ca}^{2+}$ ) [61].

Додаткове застосування таурину запобігає розвитку артеріальної гіпертензії у дослідях на тваринах. Вважають, що опосередковане таурином зниження артеріального тиску зумовлене зниженням вмісту  $\text{Ca}^{2+}$ , мітохондріального окисного стресу, симпатичної і запальної активності, а також поліпшення ниркової функції.

Два нещодавні клінічні дослідження підтверджують думку про те, що тауринотерапія знижує артеріальний тиск у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. Позитивні ефекти терапії таурином при артеріальній гіпертензії у людей пояснюють поліпшенням ендотеліальної функції, вторинним по відношенню до зниження оксидативного стресу. Sun та співавт. (2016) сфокусували ефекти таурину на його судиннорозширювальній дії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Найбільш важлива особливість їхнього дослідження - масштабність і дизайн, оскільки це одноцентрове, подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження 120 пацієнтів із схильністю до артеріальної гіпертензії. Ефект таурину був вираженішим у суб'єктів з більш високим артеріальним тиском під час початкового введення таурину, яке призвело до збільшення концентрації Тау в плазмі в 1,5 рази, що корелювало із оптимізацією артеріального тиску [111]. Це спостереження узгоджується з більш раннім епідеміологічним дослідженням Yamori et al., який виявив, що у людей з підвищеним вмістом Тау спостерігаються нижчі значення артеріального тиску, порівняно із людьми, які споживають менше таурину [136].

Вивчено також вплив таурину на атерогенез. Антиатерогенну дію таурину пояснюють декількома механізмами. По-перше, застосування таурину

прискорює зниження рівнів холестерину в сироватці крові. Цей ефект пояснюють збільшенням активності  $7\alpha$ -гідроксилази, яка прискорює деструкцію холестерину. В той же час лікування таурином пов'язано із зменшенням активності 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктази, що обмежує швидкість біосинтезу холестерину. По-друге, вплив на клітини печінки протягом 24 годин таурином, призводить до зниження біосинтезу складних ефірів холестерину і тригліцеридів. Оскільки вміст тригліцеридів в печінці і складних ефірів холестерину є детермінантою синтезу ліпопротеїнів у печінці, таурин специфічно зменшує секрецію ліпопротеїнів, що містять структурний білок, аполіпопротеїн В100. Аполіпопротеїн В100 є основним структурним білком як ЛПНЩ, так і їхніх попередників, ЛПДНЩ. По-третє, таурин захищає ендотеліальні клітини судинної тканини від токсичності, викликані глюкозою і окисленням ЛПНЩ, що є раннім етапом розвитку атеросклерозу [125]. Також було висловлено припущення, що таурин захищає ендотеліальні клітини від патологічного впливу гомоцистеїну шляхом зниження гіпергомоцистеїнемії [92, 94]. По-четверте, таурин пригнічує продукцію тромбоцитарного фактору росту, індукованого проліферацією клітин гладких м'язів судин, що відіграє важливу роль у атеросклерозі. Таурин змінює активність фосфатази, яка дефосфорилує рецептор тромбоцитарного фактору росту, який є потужним хемоатрактантом і проліферативним фактором для клітин гладких м'язів судин. Автори також визнали важливу роль таурин-опосередкованого ослаблення мітохондріального окисного стресу у висновках проведених досліджень. Заслуговує уваги також припущення, що таурин-опосередковане інгібування атеросклерозу може бути зумовлене його протизапальною активністю. Результати епідеміологічного дослідження CARDIAC показали, що споживання тарину з їжею корелює із зниженням смертності пацієнтів [85].

Ряд властивостей таурину (антиоксидантна, модулююча  $Ca^{2+}$ -обмін, осморегуляторна, фосфорилування білка) впливають на наслідки ішемічно-реперфузійного пошкодження. Крім зменшення мітохондріального окисного

стресу, застосування таурину у випадку ішемічно-реперфузійного пошкодження призводить до зниження вмісту  $\text{Na}^+$ , що не тільки зменшує осмотичний стрес, але і перевантаження  $\text{Ca}^{2+}$ . Доведено, що швидка внутрішньовенна інфузія таурину перед операцією шунтування захищає від мітохондріального окисного стресу та клітинного некрозу [103].

Існує ряд переконливих доказів того, що тауринотерапія зменшує ризик ускладнень, пов'язаних з ЦД, ожирінням і метаболічним синдромом [145]. Регуляція гіперглікемії таурином пов'язана із декількома механізмами. По-перше, таурин покращує дихальну функцію і збільшує вироблення АТФ. По-друге, дисфункція мітохондрій може провокувати зниження чутливості до інсуліну. Доведено, що лікування таурином зменшує інсулінорезистентність та оксидативний стрес [58, 61].

Пошкодження мітохондріальної ДНК, що було виявлено у людей, які страждають на ЦД, змінює експресію кодованих мітохондріями білків, що призводить до зниження активності дихального ланцюга. В результаті виробляється більше АФК, що викликає подальше пошкодження мітохондріальної ДНК. Докази глобальних структурних змін і дисфункції мітохондрій (морфологія, біогенез, функція дихального ланцюга, метаболізм ЖК і лимонної кислоти, оксидативний стрес, апоптоз) підтверджують роль пошкодження мітохондрій у розвитку ускладнень ЦД. На думку ряду дослідників, таурин-опосередковане зниження тяжкості ускладнень ЦД 2 типу пов'язане із зменшенням мітохондріального окисного стресу та мітохондріальної дисфункції. Доведено зниження рівня коркового малонового діальдегіду та кінцевих продуктів надмірного глікування під впливом таурину [79, 86].

Ожиріння характеризується резистентністю до інсуліну, гіперліпідемією, гіперглікемією і запальними реакціями, пов'язаними із збільшенням кількості адипоцитів. У дослідженні Murakami (2015) доведено ефективність таурину у зниженні маси тіла тварин, які страждають ожирінням, та у гальмуванні запальних реакцій, що супроводжують ожиріння [95].

Одним з найбільш важливих серцево-судинних ефектів таурину є його антиаритмічна дія. Цей ефект, ймовірно, пов'язаний з модуляцією  $[K^+]$ ,  $[Na^+]$  і  $[Ca^{2+}]$ . Згідно клінічного звіту, пероральне введення таурину і L-аргініну різко знижувало аритмічну активність міокарда у пацієнтів. Доведено, що таурин складає понад 50% всього амінокислотного пулу серця. Антиаритмічні, хронотропні та інотропні ефекти таурину пояснюють в основному його антагоністичним відношенням до кальцію, специфічним впливом на фосфоліпиди та мембраностабілізуючими властивостями, описаними вище [61, 111].

Іншим відомим антиоксидантом та антигіпоксантом є мельдоній. Результати ряду багаточисельних досліджень із застосуванням мельдонію засвідчують мультимодальні цитопротекторні ефекти цього препарату. Показано, що мельдоній зменшує периферичний опір артерій, підвищує толерантність до фізичних навантажень. Описано позитивний вплив мельдонію на глибину перфузійного дефекту при інфаркті міокарда [4, 23]. Доведено поліпшення неврологічного статусу, електрофізіологічних та гемодинамічних показників головного мозку при ішемічному інсульті на фоні призначення мельдонію. Виявлено позитивний вплив мельдонію при лікуванні енцефалопатії при цукровому діабеті 2 типу [23, 53].

Ефективний вплив мельдонію визначено при лікуванні неалкогольного стеатогепатиту : зниження активності цитолізу, вираженості мезенхімально-запального та холестатичного синдромів, усунення метаболічної інтоксикації шляхом інгібіції перекисного окиснення ліпідів. Описано антиоксидантні та мембраностабілізуючі ефекти мельдонію [13].

В експериментальних умовах було вивчено позитивний ефект мельдонію при лікуванні сепсису. Болюсне введення мельдонію сприяло зменшенню ендотеліальної дисфункції та оксидативного стресу. Отже, препарат може бути призначений з метою лікування порушень мозкової гемодинаміки при септичному стані [19, 23].



Одноразове введення мельдонію в умовах експерименту на тваринах сприяло збільшенню перфузії в дузі аорти та зниженню периферичного опору в кровоносних судинах. Доведено збільшення виживаності експериментальних тварин при інфаркті міокарда на фоні призначення мельдонію [22, 23].

Доведено, що мельдоній знижує концентрацію глюкози в крові, не підвищуючи при цьому концентрацію інсуліну. Виявлено, що комбінування мельдонію з метформіном володіє синергетичним ефектом у плані зниження концентрації глюкози та інсуліну, а також допомагає запобігати набору ваги і знижує ризик лактатацидозу. Вважається, що вплив мельдонію на процеси, пов'язані з ЦД 2 типу, ґрунтується на зниженні концентрації ацилкарнітинів, що беруть участь у розвитку інсулінорезистентності [13, 28, 34].

Мельдоній, знижуючи карнітин-залежний транспорт жирних кислот у мітохондрії м'язової тканини, сприяє зниженню мітохондріального окисного стресу. При цьому, цей метаболічний препарат обмежує транспорт лише довголанцюгових жирних кислот, у той час як коротколанцюгові можуть вільно проникати у мітохондрії та окислюватися у них, при цьому не відбувається накопичення вільних жирних кислот всередині мітохондрій. Це вигідно відрізняє мельдоній від багатьох інших метаболічних засобів, оскільки він таким чином не пригнічує мітохондріальне дихання. Саме вплив на мітохондріальний окисний стрес є спільним у механізмах дії мельдонію та таурину і може бути патогенетичним підґрунтям їхнього синергізму [57, 71].

Отже, одночасне застосування мельдонію і таурину у хворих із ПКС та ЦД 2 типу не відображене у попередніх дослідженнях, проте накопичена значна кількість даних щодо їхнього ізольованого впливу на показники варіабельності серцевого ритму та електричної нестабільності міокарда при ПКС на тлі ЦД та взаємного потенціювання дії.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

#### 2.1 Загальна характеристика хворих

Одноцентрове проспективне когортне дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної теми кафедри внутрішньої медицини №4 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Порушення гемодинаміки, коронарного кровообігу та ектопічна активність міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця з супутнім цукровим діабетом, методи медикаментозної корекції» (№ держреєстрації 0117U006000).

Дана наукова робота була виконана на кафедрі внутрішньої медицини №4 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця на базі Київської міської клінічної лікарні №12. З грудня 2016 року по травень 2018 року здійснювалось обстеження пацієнтів. В результаті проведеного скринінгу в дослідження були відібрані 98 хворих з ПКС та супутнім ЦД 2 типу, що склали основну групу: 43 (43,87%) чоловіки та 55 (56,12%) жінок, медіана віку хворих - 57,5 років (МІ (міжквартильний інтервал) – 54,2-58,1 років. Середня тривалість ЦД 2 типу у цій групі складала 5,69 років (МІ 5,45-6,12) років, давність ПКС – 5,3 (МІ 5,07-7,02) роки. Щодо критеріїв компенсації, у 15 (15,3%) пацієнтів ЦД 2 типу був компенсованим, у 83 (84,7%) осіб – субкомпенсованим. Середнє значення глікозильованого гемоглобіну у хворих з ПКС із супутнім ЦД 2 типу становило 7,44 (7,12-7,49)%. При цьому, у пацієнтів основної групи були наявні наступні мікросудинні ускладнення: діабетична ретинопатія ( I-II) у 54 (55,1%), діабетична нефропатія (ХНН –I-II) - у 71 (72,4%), діабетична нейропатія -89 (91%) осіб. Група порівняння включала 31 пацієнта з ПКС без порушення вуглеводного обміну, співставних за віком і статтю з пацієнтами основної групи: 17 жінок та 14 чоловіків, медіана віку - 55,7 років (МІ -54-57,9 років), давність ПКС -5,6 (МІ 4,5-6,48) років. Супутня СН I- II А та АГ були наявні у 129 обстежених хворих з ПКС (100%).

Між основною групою та групою порівняння не було виявлено достовірної різниці за віком, статтю, давністю інфаркту міокарда, наявністю супутньої серцевої недостатності, артеріальної гіпертензії, видами інфаркта міокарда різних локалізацій.

Пацієнти основної групи отримували отримували базову терапію, яка включала інгібітор АПФ (87,6%), β-адреноблокатор (75,4%), статини (87,1%), антиагреганти (98,4%), пероральну гіпоглікемічну терапію у вигляді метформіну (91,6%) та саксагліптину (11,2%). Відповідно до складу додаткової до базового лікування терапії основну групу було розділено на 4 підгрупи, співставних за віком і статтю:

**-1-ша підгрупа** включала 24 хворих з ПІКС та ЦД 2, які додатково до базової терапії отримували таурин по 1 капсулі 400 мг 3 рази на день протягом 12 тижнів;

**-2-га підгрупа** - 22 пацієнти, які додатково до базової терапії отримували мельдонію дигідрат по 1 капсулі 500 мг 2 рази на день протягом 12 тижнів;

**-3-тя підгрупа** - 25 пацієнтів, які додатково до базової терапії комплексно приймали таурин по 1 капсулі 400 мг 3 рази на день та мельдонію дигідрат по 1 капсулі 500 мг 2 рази на день протягом 12 тижнів;

**-4 –а підгрупа** – 27 пацієнтів, які отримували базову терапію.

Нормативні величини інструментальних і лабораторних показників було отримано при обстеженні контрольної групи (КГ) - 30 практично здорових осіб, співставних із хворими основної групи та групи порівняння за віком та статтю.

Дослідження пацієнтів було добровільним. Всі пацієнти були проінформовані про характер обстежень та склад лікування, про можливі ускладнення і власноруч підписали інформовану згоду на проведення дослідження. Протокол дослідження був схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень (експертний висновок № 111 від 3.05.2018 року).

Діагноз ПКС встановлювали на підставі клінічних, анамнестичних та електрокардіографічних критеріїв відповідно Уніфікованого клінічного протоколу «Стабільна ішемічна хвороба серця» (МОЗ України, 2016) та користуючись рекомендаціями ВООЗ та Європейського товариства кардіологів (ESC, 2013).

Найчастіше спостерігалася задня локалізація інфаркту міокарда: у 37 пацієнтів основної групи (38,2%) та у 10 осіб з групи порівняння (32,2%). Дещо рідше ІМ мав передню локалізацію : у 34 пацієнтів (34,6%) основної групи, у 12 пацієнтів пацієнтів з ПКС без порушення вуглеводного обміну (38,7%). Значно рідше спостерігалася передньо- та задньобочкова локалізації : у 9 (8,9%) та 11(11,2%) пацієнтів основної групи відповідно та по 3 пацієнти групи порівняння відповідно (9,6%). Передньосептальний та циркулярний ІМ відмічалися у 3 (3,1%) та 4 (4,1%) пацієнтів з ПКС та ЦД 2 відповідно та у 2 (6,4%) і 1(3,2%) пацієнта пацієнтів з ПКС без ЦД відповідно.

Загальна кількість реваскуляризованих пацієнтів у основній групі складала 17: з них – 11(11,2%) - шляхом аорто-коронарного шунтування, 6 (6,12%) – шляхом стентування. Група порівняння включала 7 реваскуляризованих хворих : шляхом аорто-коронарного шунтування – 5 осіб, шляхом стентування -2 особи (6,5%).

Діагноз ЦД 2 типу встановлювали на підставі Уніфікованого клінічного протоколу «Цукровий діабет тип 2» (МОЗ України, 2013) та користуючись рекомендаціями Міжнародної Федерації Діабету (IDF, 2017).

Критеріями включення в дослідження були:

1. Підписана добровільна інформована згода на участь в дослідженні.
2. Чоловіки і жінки у віці від 24 до 70 років.
3. Наявність ПКС та ЦД 2.

Критеріями, що виключали участь пацієнтів у дослідженні, були :

1. Наявність хронічної серцевої недостатності ІІБ- III стадії.
2. Гострий коронарний синдром протягом останніх 12 місяців.
3. Вроджені та набуті вади серця.

4. Наявність повної блокади лівої ніжки пучка Гіса.
5. Наявність імплантованого кардіостимулятора.
6. Наявність AV-блокади II-III ст.
7. Наявність в анамнезі у пацієнтів постійної а також епізодів персистоючої або пароксизмальної форми фібриляції передсердь.
8. Злоякісні та доброякісні новоутворення.
9. Виражене ураження печінки (перевищення АСТ і/або АЛТ в 3 і більше разів відносно верхньої межі норми) і/або нирок (рівень креатиніну в сироватці крові  $>180$  мкмоль/л), кліренс креатиніну менше 30 мл/хв.
10. Наявність аутоімунної патології.
11. Особи, що проходили курси імуномодулюючої та імуносупресивної терапії (включаючи глюкокортикостероїди) менше, ніж за 6 місяців до включення в дослідження.
12. Ураження ендокринної системи (окрім ЦД 2 типу).

В таблиці 2.1 наведена загальна характеристика основних анамнестичних, клінічних та лабораторно-інструментальних показників пацієнтів у досліджуваних групах.

Таблиця 2.1

**Загальна характеристика обстежених хворих.**

Демографічні та клінічні показники		Основна група (ПКС+ЦД 2) (n=98)	Група порівняння (ПКС) (n=31)	Контрольна група (умовно здорові) (n=30)
Вік, роки		57,5 (54,2-58,1)	55,7 (54-57,9)	54,7 (53-57,7)
Стать: Ч/Ж, n (%)		43(43,87)/ 55(56,12)	17(54,83)/ 14(45,16)	
Давність ЦД, років		5,69 (5,45-6,1)	-----	-----
Давність інфаркту міокарда, років		5,1 (5,0-7,02)	5,3 (4,5-5,48)	-----
Супутня СН(СНІ-СНІА), n(%)		98 (100,0)	31 (100,0)	-----
Супутня А, n (%)		98 (100,0)	31(100,0)	-----
НьА1С,%		7,92 (6,16-8,3)	5,6 (5,47-5,8)	5,19 (4,64-5,34)
Локалізація інфаркту міокарда, n (%)	Передньосептальний	3 (3,1)	2 (6,4)	-----
	Передньобічний	9 (8,9)	3 (9,6)	
	Передній	34 (34,6)	12 (38,7)	
	Задній	37(38,2)	10 (32,2)	
	Задньобічний	11(11,2)	3 (9,6)	
	Циркулярний	4 (4,1)	1(3,2)	
Мікросудинні ускладнення, n (%)	Діабетична ретинопатія (I-II)	54 (55,1)	-----	-----
	Діабетична нефропатія (ХНН I-II)	71 (72,4)	-----	
	Діабетична Нейропатія	89 (91)	-----	
Реваскуляризовані пацієнти, n (%)	АКШ	11(11,2)	5 (16,1)	-----
	СКА	6 (6,12)	2 (6,5)	

Обстеження всіх пацієнтів включало в себе детальний збір анамнезу захворювання і анамнезу життя, оцінку скарг, лабораторні (імунологічні і біохімічні) та інструментальні методи дослідження.

Детально аналізувалися скарги пацієнтів, які стосувались ЦД 2 типу та ураження серцево-судинної системи. При зборі анамнезу захворювання особлива увага приділялася появі перших симптомів ЦД та інфаркту міокарда.

Також проводилася обробка первинної документації: даних лабораторних, електрокардіографічних, ультразвукових методів в динаміці.

## **2.2 Методи дослідження**

### **2.2.1 Лабораторні методи дослідження**

Амінокислотний склад крові пацієнтів визначено методом іонообмінної рідинно-колоночної хроматографії на автоматичному аналізаторі амінокислот Microtechna T 339 в інституті біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України (№ договору 12-02/0456 від 21.04.2017р.). В основу роботи аналізатора покладений принцип проведення всіх операцій в безупинному потоці елюенту. Принцип полягає в тому, що елюент із ємності за допомогою насосу, що дозує, проходить через хроматографічну колонку.

Інтенсивність фарбування, що з'явилося, вимірюється фотоколіриметром за допомогою фотоелементу, на який світло від джерела проходить через стінки кювети. Площа піків на хроматографі підраховується і порівнюється з площею піків з відомою концентрацією. З порівняння цих площ робиться обчислення абсолютної кількості амінокислоти в аналізованому зразку.

Для підготовки зразків для аналізу використовували метод депротейнізації сульфосаліциловою кислотою (він застосовується практично для всіх білків, окрім кислоторозчинних). Для осадження білка 1 мл біологічної рідини або тканинного екстракту розміщували у чистій центрифужній пробірці, додавали 1 мл 3% водного розчину сульфосаліцилової кислоти і ретельно перемішували. Білок, що випав, відокремлювали центрифугуванням на 3500-4500 об/хв., протягом 30 хвилин. Отриману таким чином надосаджену рідину (супернатант) наносили на іонообмінну колонку амінокислотного аналізатора. Елюція амінокислот із іонообмінної колонки проводилася по черзі літій цитратними буферними розчинами з рН 2,75, рН 2,95, рН 3,2, рН 3,8, рН 5,0.

Досліджувані зразки розводилися в літій цитратному буфері з рН 2,2 і наносилися на іонообмінну колонку за допомогою дозатора. Для розрахунку кількості амінокислот у досліджуваних зразках, попередньо на колонку автоматичного аналізатора амінокислот наносилася стандартна суміш амінокислот із відомою концентрацією кожної амінокислоти. На хроматограмі розраховували площу піка кожної амінокислоти. Кількість мікромолей кожної амінокислоти ( $X_1$ ) у досліджуваному розчині обчислювали по формулі :  $X_1 = S_1/S_0$ , де  $S_1$  – площа піку (або висота) амінокислоти в досліджуваному зразку,  $S_0$  – площа піку (або висота) цієї ж амінокислоти в розчині стандартної суміші амінокислот, що відповідає 1 мікромолу кожної амінокислоти. Кількість у міліграмах одержували при множенні кількості мікромолей амінокислоти на відповідну їй молекулярну масу. Якісний склад суміші амінокислот визначали, порівнюючи хроматограми стандартної і досліджуваної суміші амінокислот.

Параметри вуглеводного обміну було визначено ферментним (глюкоза венозної крові), імунотурбодиметричним (глікозильований гемоглобін) та імунохімічним з електрохемілюмінесцентною детекцією (інсулін) методами на аналізаторі Cobas 6000 з використанням тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія). В основі імунохімічного та імунотурбодиметричного методів лежить реакція антиген-антитіло. Чутливість імунологічних методів є доволі високою за рахунок застосування нових систем приймання сигналів та технологій з твердою фазою, що дозволяє визначити рівень  $<0,1$  пг/мл антигена, присутнього у крові. Основна характеристика імунохімічних тестів полягає у маркуванні антигена або антитіла речовиною, що генерує сигнал, який можна виміряти, здійснюючи детекцію антиген-антитіло.

Показники ліпідного обміну визначено імунотурбодиметричним (Аполіпопротеїн- А1, Аполіпопротеїн –В), ферментативно-колориметричним (загальний холестерин, холестерин ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності) методами на автоматичному аналізаторі Cobas 6000 з використанням тест-систем Roche Diagnostics.



## 2.2.2 Інструментальні методи дослідження

Холтерівське моніторування ЕКГ (ХМ ЕКГ) проводили на апараті «Кардіосенс». Оцінювали: загальну кількість суправентрикулярних і шлуночкових екстрасистол (ШЕ) за добу та їх розподіл протягом доби, наявність пароксизмів шлуночкової та надшлуночкової тахікардії. Шлуночкову ектопічну активність оцінювали згідно з класифікацією В. Lown, L. Wolf (1991) : 0- відсутність ШЕ; I – рідкі монотопні ШЕ (кількість ШЕ менше 30/год); II- часті ШЕ (кількість ШЕ більше 30/год); III – політопні ШЕ; IVA – парні ШЕ; IV В-епізоди ШТ з 3 і більше підряд комплексів QRS; V – феномен R на T.

Для оцінки ВСР використовувалися частотні та спектральні показники. Вивчали наступні частотні характеристики ВСР: SDNN(мс) – стандартне відхилення всіх інтервалів R-R; RMSSD (мс) – квадратний корінь з середньої суми квадратів різниць між сусідніми інтервалами R-R; pNN50 (%) - кількість пар сусідніх інтервалів R-R ,що відрізняються більше ніж на 50 мс протягом всього запису. Серед спектральних показників наступні : TP – Total power (мс<sup>2</sup>)- загальна потужність спектру ВСР, LF (мс<sup>2</sup>) - повільно-хвильова (низькочастотна) частина спектру в частотному діапазоні від 0,04 до 0,15 Гц, VLF (мс<sup>2</sup>) - дуже низькочастотна частина спектру в діапазоні від 0,0033 до 0,04 Гц, VLF (мс<sup>2</sup>) - дуже низькочастотна частина спектру в діапазоні від 0,0033 до 0,04 Гц, UVLF (мс<sup>2</sup>)- ультранизькочастотна складова з частотою хвиль до 0,0033 Гц, HF (мс<sup>2</sup>) – високочастотна складова в частотному діапазоні від 0,15 до 0,5 Гц, співвідношення LF/HF – симпато-вагусний баланс. Застосовуване програмне забезпечення дозволяло провести динамічну оцінку частотних та спектральних показників варіабельності серцевого ритму як в денний час, так і під час сну. З метою виключення впливу дефектів запису, артефактів, шумів на результати аналізу параметрів варіабельності серцевого ритму, проводився ретельний аналіз всіх нерозпізнаних QRS комплексів та артефактів.

Для статистичної обробки даних була створена комп'ютерна база даних за допомогою програмного забезпечення Excel XP (Microsoft Office, США) .

### **2.3 Методи статистичної обробки**

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою статистичних пакетів SPSS версії 22, EZR версії 1.38 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University)

Для перевірки показників на нормальність розподілу, використовували тест Шапіро-Уїлка. При порівнянні двох груп, показники яких не відповідали нормальному розподілу ознак, для оцінки результатів застосовували непараметричний критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні. Застосовували непараметричний критерій Крускала-Уолліса при порівнянні декількох груп з розподілом ознак, відмінним від нормального.

Для визначення кореляції між показниками, розподіл яких відрізнявся від нормального, використовували коефіцієнт кореляції Спірмена (двобічна альтернативна гіпотеза).

Для побудови математичних моделей використовували метод логістичної регресії.

Для оцінки якості прогнозування в математичній моделі використовували показники: чутливість (Sensitivity)(Se), специфічність (Specificity)(Sp), прогностичність позитивного результату (Positive predictive value)(PPV), прогностичність негативного результату (Negative predictive value)(NPV).

Для оцінки якості логістичної моделі регресії використовували метод побудови та аналізу кривої операційних характеристик моделі (Receiver Operating Characteristic – ROC curve analysis). Для порівняння якості моделей використовували показник AUC (площа під ROC-кривою). Модель вважали адекватною отриманим даним, якщо AUC статистично значимо ( $p < 0,05$ ) перевищувала 0,5.

### РОЗДІЛ 3

## ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ З ПОСТІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ ІЗ СУПУТНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Взаємозв'язок між ЦД і фатальними аритміями є складним і багатофакторним. Він включає вегетативну дисфункцію, ремоделювання передсердь і шлуночків та молекулярні механізми. Особливо вираженими такі зміни є у попередньо ураженому міокарді при ПКС [5, 40, 31, 70, 88, 102].

Аналіз літературних даних свідчить про суттєве порушення електрофізіологічних властивостей міокарду при ПКС на тлі ЦД, зміни процесів реполяризації і депполяризації. В основі цих змін лежить ряд патогенетичних механізмів: перевантаження кардіоміоцитів іонами  $Ca^{2+}$ ; зміни функціонування іонообмінних білків цитолемі кардіоміоцитів; порушення метаболізму ліпідів з накопиченням тригліцеридів, вільних жирних кислот і модифікованих ліпопротеїдів; десенситизація  $\beta$ -рецепторного апарату серця; гіпертрофія міокарда. В експериментальних умовах в зоні ураженого міокарда, спостерігалось також виражене зниження спектра вільних амінокислот крові, зокрема таурину (Тау) та метіоніну (Мет) [59, 64, 82, 115, 105].

Відповідно до сучасних уявлень, кардіальні порушення при ЦД виникають унаслідок метаболічних змін у міокарді і атеросклерозу коронарних артерій, розвитку діабетичної нейропатії і мікроангіопатії. Перераховані процеси приводять до розвитку міокардіодистрофії або ІХС, що нерідко супроводжуються нейропатією серця. Існують деякі свідчення того, що наявність діабетичної автономної нейропатії серця у пацієнтів з ЦД є прогностичним фактором ризику фатальних аритмій та раптової коронарної смерті. Діабетична автономна нейропатія серця обумовлена ураженням центрального і/або периферичного відділів вегетативної нервової системи.

До ранніх клінічних проявів діабетичної автономної нейропатії серця належать відсутність нормальної нічної брадикардії і втрата дихальної аритмії,

що є ознакою ураження вагуса. Надалі розвивається симпатична денервація кардіоваскулярних рефлексів, яка обумовлює погану переносимість фізичних навантажень. Наслідками розвитку гіперчутливості серця до циркулюючих катехоламінів є тахіритмії і можлива раптова коронарна смерть. Гіперчутливість серця також може призводити до безбольового інфаркту міокарда. Показники смертності у хворих з діабетичною автономною нейропатією серця сягають 25% у найближчі 5 років після верифікації діагнозу[59, 82, 115, 117].

Частим симптомом діабетичної автономної нейропатії серця є монотонна тахікардія, яка є причиною швидкого функціонального виснаження серцевого м'яза і розвитку вторинних серцево-судинних порушень. Основне значення у її виникненні має нейропатія парасимпатичних нервів, що виходять із системи блукаючого нерва.

Результати досліджень довели, що вираженість діабетичної автономної нейропатії залежить від тривалості перебігу ЦД та стану вуглеводного обміну. Тривала компенсація ЦД покращує перебіг нейропатії та сприяє різкому зменшенню розвитку ускладнень. На це вказують результати Diabetes Control and Complications Trial (2017): жорстка компенсація ЦД протягом 10 років привела до різкого (на 70%) зменшення частоти нейропатій в обстежених хворих порівняно з контрольною групою, де компенсація ЦД була гіршою [25, 50].

У даній частині роботи наведені дані щодо результатів вивчення порушень серцевого ритму у групах пацієнтів на вихідному етапі дослідження. При проведенні добового моніторингу ЕКГ порушення серцевого ритму виявлені в усіх досліджуваних групах, проте їхній розподіл був неоднорідним.

При проведенні порівняльного аналізу розподілу порушень ритму виявлена достовірно більша частота шлуночкових аритмій у групі хворих з ПКС та ЦД порівняно з пацієнтами з ПКС без ЦД. ШЕ високих градацій достовірно частіше реєструвалися у хворих основної групи, достовірно більшою була і їхня кількість (табл.3.1).

Таблиця 3.1.

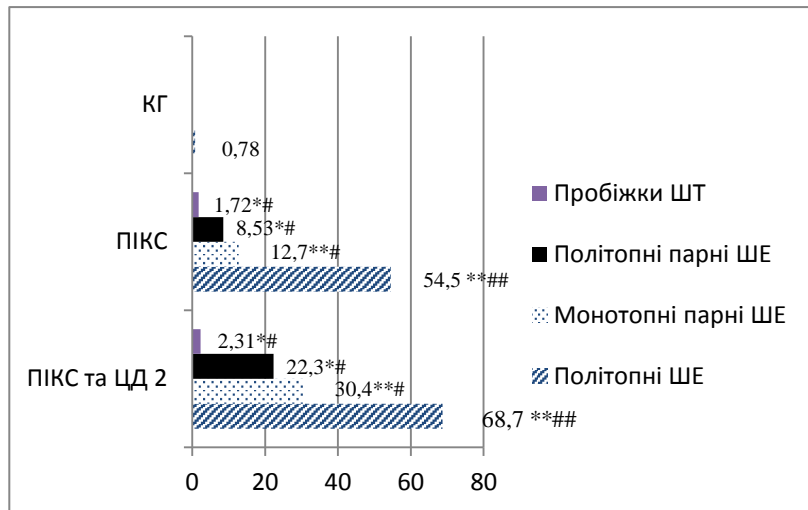
**Порівняльна характеристика частоти та вираженості порушень  
серцевого ритму у обстежених пацієнтів, Me (IQR).**

Показник	Кількість хворих, n (%)			Середня частота, к-ть/добу, Me (IQR)		
	ПКС+ЦД (n=98)	ПКС (n=30)	КГ (n=30)	ПКС+ЦД (n=98)	ПКС (n=30)	КГ (n=30)
Поодинокі НШЕ	75 (76,32)	19 (64,33)	23,33	821,3***## (801-873,3)	624,4** (617,8-641)	207,4 (201,4-213,2)
Парні НШЕ	37 (38,16)	8 (27,33)	3 (10)	59,23***## (57,2-64,67)	39,47** (34,67- 44,7)	0,89 (0,56-0,98)
Пробіжки НШТ	38 (39,32)	6 (20,1)	4(13,33)	22,2***## (19,3-24)	10,21* (9,8-11,5)	0,78 (0,63-0,81)
Пароксизми ФП	12 (12,24)	3 (10)	---	8,1***## (7,2-9,1)	5,4* (4,9-5,7)	-----
Рідкі монотопні ШЕ	45 (46,2)	11 (36,3)	5 (17,1)	3340,2#* (3275,3-3421)	2780** (2634,7- 2821)	215,5 (214,1-217,4)
Часті монотопні ШЕ	18 (18,36)	4 (13,3)	2 (6,7)	2830,4#* (2815,4-2931,2)	2215,4* (2207,2- 2219,3)	157,7 (143,7-159,2)
Політопні ШЕ	33 (33,7)	8 (26,7)	=====	68,7#* (67,3-69,5)	54,5* (53,3-55,5)	-----
Монотопні парні ШЕ	12 (12,2)	3 (10)	-----	30,4***## (27,2-31,5)	12,7* (11,54- 13,43)	-----
Політопні парні ШЕ	13 (13,26)	2 (6,7)	-----	22,3***## (21,4-23,5)	8,53** (7,92-8,76)	-----

Примітки:

1. Різниця показників достовірна порівняно з такими в контрольній групі:  
\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .
2. Різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів з ПКС без ЦД: # -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,001$ .

Було виявлено, що серед пацієнтів основної групи медіанне значення кількості політопних ШЕ протягом доби було на 12,7% ( $p < 0,05$ ), монотопних парних ШЕ- на 42,84% ( $p < 0,001$ ), політопних парних ШЕ – на 46,7% ( $p < 0,001$ ), пробіжок ШТ – на 15,1% ( $p < 0,01$ ) вищим порівняно з особами без ЦД (Рис. 3.1).

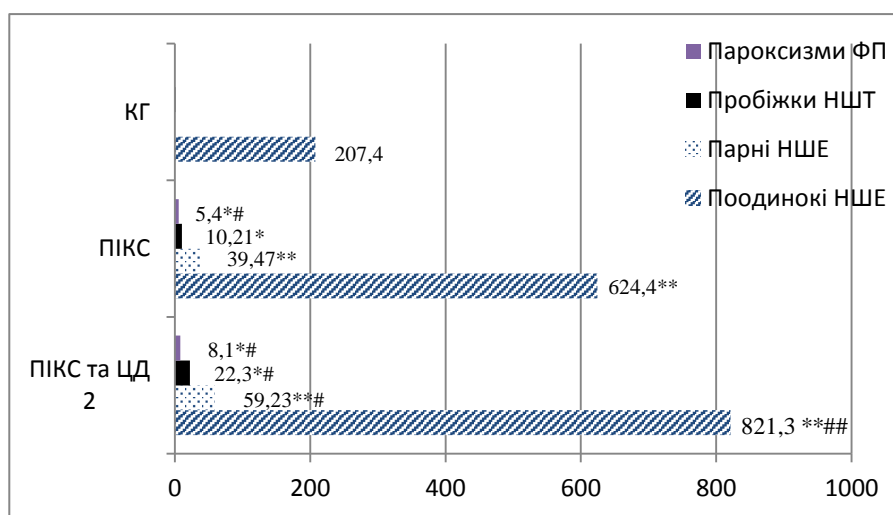


**Рисунок 3.1. Вираженість шлуночкової екстрасистолії високих градацій у пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом та супутнім цукровим діабетом 2 типу, хворих з постінфарктним кардіосклерозом без порушення вуглеводного обміну та в контрольній групі, к-ть/добу, Ме.**

Примітки:

1. Різниця показників достовірна порівняно з такими в контрольній групі:  
\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .
2. Різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів з ПІКС без ЦД: # -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,001$ .

Частота виявлення суправентрикулярних порушень серцевого ритму суттєво не відрізнялась у основній групі та групі порівняння, проте їхнє медіанне значення у хворих з ПІКС та ЦД було достовірно вищим: парних НШЕ – на 34,4% ( $p < 0,01$ ), пробіжок НШТ – на 48,4% ( $p < 0,01$ ), пароксизмів ФП – на 28,7% порівняно із хворими без порушення вуглеводного обміну (рис. 3.2).



**Рисунок 3.2. Вираженість суправентрикулярних порушень серцевого ритму у пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом та супутнім цукровим діабетом 2 типу, хворих з постінфарктним кардіосклерозом без порушення вуглеводного обміну та в контрольній групі, к-ть/добу, Ме.**

Примітки :

1. Різниця показників достовірна порівняно з такими в контрольній групі:  
\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .
2. Різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів з ПІКС без ЦД: # -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,001$ .

Аналіз варіабельності серцевого ритму виявив зниження показників у пацієнтів з ПІКС, більш виражене при супутньому ЦД 2 типу (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Часові показники варіабельності серцевого ритму у досліджуваних  
групах, Ме (IQR).**

Показник	Період визначення	Величина показника (Ме (IQR)) в групах		
		ПКС та ЦД	ПКС	Контрольна група
SDNN, мс	День	36,41***## (35,21-37,2)	47,14* (44,31-51,2)	61,2 (58,1-62,1)
	Ніч	41,13***# (40,36-42,16)	54,11** (56,8-61)	56,3 (54,7-57,2)
RMSSD, мс	День	19,7***# (18,3-21)	24,1* (23,2-25)	30,3 (28,5-33,1)
	Ніч	24,1*# (23,1-26)	31,2* (30,3-34)	38,22 (36,54-39,7)
mRR, мс	День	860,61***# (845,3-871,22)	899,3 (871,1-901,1)	925,8 (917-229,1)
	Ніч	981,1***# (971,1-982,2)	985,43 (973,4-931)	1029,3 (1031,3-1041)
pNN 50,%	День	3,5*# (1,97-2,7)	6,2* (6,1-6,21)	8,5 (7,9-8,72)
	Ніч	4,5*# (4,41-4,7)	8,1** (8,1-8,65)	16,12 (14,54- 17,1)

**Примітки:**

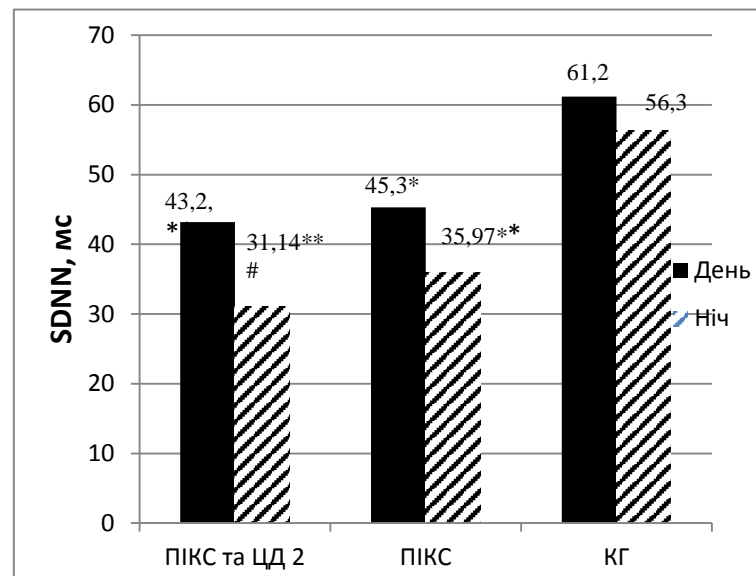
1. Різниця показників достовірна порівняно з такими в КГ:

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .

2. Різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів з ПКС без порушення вуглеводного обміну: # -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,001$ .

У хворих з ПКС та ЦД 2 типу виявлено достовірне зниження одного з найбільш чутливих показників варіабельності серцевого ритму- SDNN, що характеризує сумарний ефект вегетативної регуляції кровообігу, більшою мірою виражене в нічний період спостереження. Величина SDNN на 26,83% ( $p < 0,001$ ) вдень та на 40,34% ( $p < 0,001$ ) вночі була достовірно нижчою порівняно із контрольною групою, та на 20,98% ( $p < 0,05$ ) вдень, на 31,7% ( $p < 0,001$ ) вночі менше порівняно із пацієнтами з ПКС без порушення вуглеводного обміну (рис.3.3).



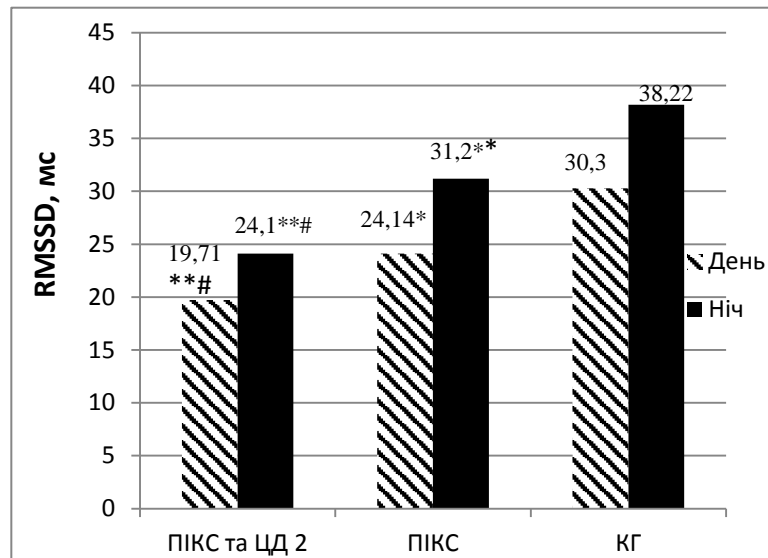


**Рисунок 3.3. Порівняльна оцінка величини SDNN у пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом та супутнім цукровим діабетом 2 типу, хворих з постінфарктним кардіосклерозом без порушення вуглеводного обміну та в контрольній групі, к-ть/добу, Ме.**

Примітки:

1. Різниця показників достовірна порівняно з такими в контрольній групі:  
\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .
2. Різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів з ПІКС без порушення вуглеводного обміну: # -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,001$ .

У пацієнтів з ПІКС та ЦД 2 типу спостерігалось також достовірне зниження RMSSD, що свідчить про зменшення активності парасимпатичної нервової системи, більш виражене в нічний період спостереження: на 34,5% ( $p < 0,05$ ) вдень та на 36,94% ( $p < 0,001$ ) вночі порівняно із особами контрольної групи, на 18,36% ( $p < 0,05$ ) вдень та 20,46% ( $p < 0,05$ ) вночі порівняно із пацієнтами з ПІКС без порушення вуглеводного обміну (рис. 3.4).



**Рисунок 3.4. Порівняльна оцінка величини RMSSD у пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом та супутнім цукровим діабетом 2 типу, хворих з постінфарктним кардіосклерозом без порушення вуглеводного обміну та в контрольній групі, к-ть/добу, Ме**

Примітки:

1. Різниця показників достовірна порівняно з такими в контрольній групі:

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .

2. Різниця показників достовірна порівняно з такими у групі порівняння :

# -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,001$ .

У основній групі спостерігалось також достовірне зниження рNN 50%, що свідчить про зниження парасимпатичної активності, більшою мірою виражене в нічний період спостереження: на 67,58% ( $p < 0,001$ ) вдень та на 73,8% ( $p < 0,001$ ) вночі порівняно із особами контрольної групи. У порівнянні з групою пацієнтів з ПІКС без порушення вуглеводного обміну, зниження рNN 50% було також суттєвішим у нічний період: 25,94% ( $p < 0,05$ ) вдень та 50,3 % ( $p < 0,05$ ) вночі (рис. 3.5).

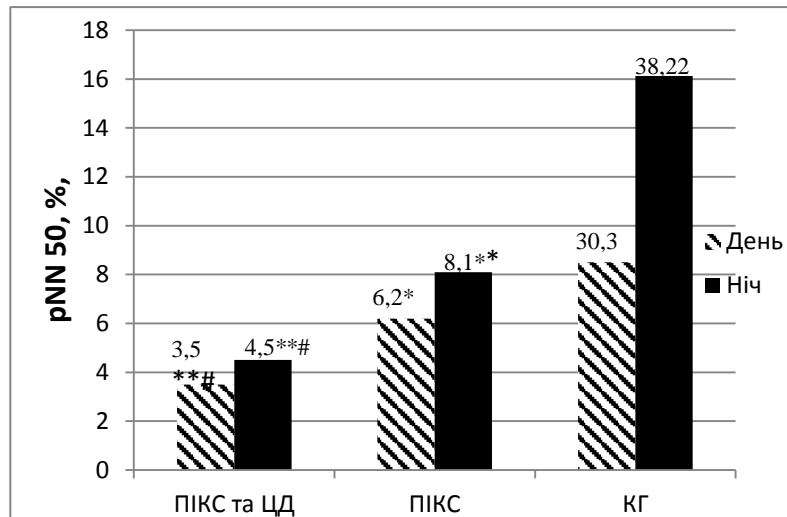


Рисунок 3.5. Значення рNN 50% у пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом та супутнім цукровим діабетом 2 типу, хворих з постінфарктним кардіосклерозом без порушення вуглеводного обміну та в контрольній групі, к-ть/добу, Ме.

Примітки:

1. Різниця показників достовірна порівняно з такими в контрольній групі:

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .

2. Різниця показників достовірна порівняно з такими у групі порівняння :

# -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,001$ .

При дослідженні спектральних показників варіабельності серцевого ритму було виявлено, що при ПІКС та ЦД спостерігається достовірне зниження відносно контрольної групи як загального спектру коливань ритму серця (TP), так і високо-, низько-, дуже низько-, ультранизькочастотних його складових, більшою мірою виражене вночі. У даній групі пацієнтів відмічено достовірне зниження денних TP на 56,85% ( $p < 0,05$ ), HF на 70,5% ( $p < 0,05$ ), LF на 66,3% ( $p < 0,001$ ), VLF на 59,1% ( $p < 0,05$ ), ULF на 44,62% ( $p < 0,001$ ), та нічних TP на 50,75% ( $p < 0,05$ ), HF на 71,5% ( $p < 0,001$ ), LF на 66,7% ( $p < 0,001$ ), VLF на 57,1% ( $p < 0,001$ ), ULF на 43,62% ( $p < 0,05$ ). Зниження TP в денний час за рахунок переважно дуже повільних (VLF) та повільних (LF) хвиль означає зниження активності симпатичної нервової системи та гуморально-метаболічних впливів в цей період доби. Зміни TP вночі були обумовлені

переважно зниженням потужності швидких хвиль HF, що характеризують низьку активність парасимпатичної нервової системи в цей проміжок часу (табл.3.3).

Таблиця 3.3

### Спектральні показники варіабельності серцевого ритму у досліджуваних групах.

Показник	Період Доби	Величина показника ( Ме (IQR)) в групах		
		ПКС та ЦД 2	ПКС	Контрольна група
TP, мс <sup>2</sup>	День	1523,54 *## (1487,6-1525)	1670,43** (1534,21-1671,8)	3530,23 (3452,2-3671,3)
	Ніч	1870,81*## (1756,1-1223)	1910,25* (1786,12-1998,2)	3230,56 (3187,4-3352,4)
VLF, мс <sup>2</sup>	День	705,57*## (703,21-708,91)	855,43* (843,23-861,64)	1732,53 (1715,78-1756,3)
	Ніч	739,76**## (733,14-754,54)	964,54** (954,32-971,75)	1436,51 (1428,4-1467,75)
ULF, мс <sup>2</sup>	День	552,68** (478-565,6)	612,24 (610,71-619,5)	975,53 (974,76-979,53)
	Ніч	407,31 (398,61-415,8)	473,71 (469,17-477,19)	552,67 (551,79-559,14)
HF, мс <sup>2</sup>	День	110,12* (98,61-115,63)	207,12** (205,42-209,17)	373,32 (370,54-375,13)
	Ніч	201,43 ## (178,6-215,65)	262,78** (259,14-265,15)	535,24 (533,41-539,14)
HF,%	День	6,31*## (5,78-6,49)	7,13* (6,45-7,19)	9,54 (8,78-10,12)
	Ніч	9,69*## (9,57-9,81)	12,34* (10,67-13,11)	15,01 (14,35-16,03)
LFмс <sup>2</sup>	День	220,76 ** (198,61-235,6)	384,12* (375,17-395,43)	653,17 (652,1-673,4)
	Ніч	421,49 ## (376,6-515,03)	572,43* (564,9-574,7)	711,34 (708,9-716,1)
LF,%	День	14,13*## (13,2-14,54)	14,18** (13,34-14,98)	18,12 (17,76-19,12)
	Ніч	20,98*## (19,95-21,2)	21,71 (20,86-23,2)	22,3 (21,91-23,5)
LFnorm	День	25,12**## (24,76-26,2)	27,45* (25,83-29,41)	32,12 (31,17-33,54)
	Ніч	46,12*## (45,76-47,19)	37,14 (36,54-38,11)	38,04 (37,76-39,15)
LFnorm, %	День	72,05** (71,86-73,12)	70,09 (69,13-73,11)	68,14 (67,15-69,19)
	Ніч	65,09**## (64,75-67,31)	64,14 (63,87-65,12)	61,19 (57,98-63,5)
HFnorm	День	11,12**## (10,43-12,17)	14,31** (13,34-15,12)	17,09 (16,74-17,45)
	Ніч	24,13**## (23,2-25,07)	23,14* (22,56-27,15)	26,12 (25,14-27,1)
HFnorm, %	День	29,2* (28,32-30,1)	30,15* (29,17-31,23)	33,14 (32,54-35,09)
	Ніч	34,19**## (33,25-36,4)	31,19* (30,45-37,34)	41,56 (40,23-43,3)
LF/HF	День	2,74*## (2,67-2,82)	2,56* (2,49-2,62)	1,99 (1,86-2,15)
	Ніч	2,39*## (2,29-2,41)	2,42** (2,32-2,53)	1,67 (1,58-1,73)

Примітки:

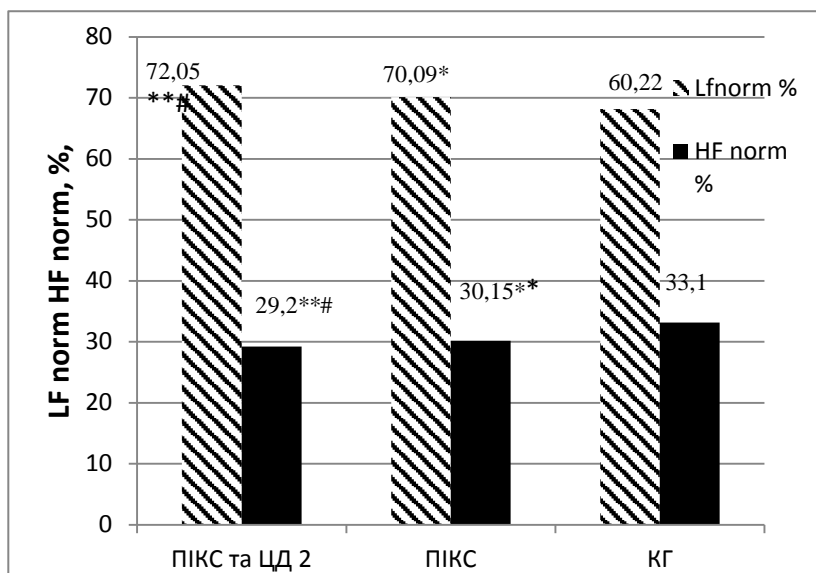
1. Різниця показників достовірна порівняно з такими в контрольній групі :

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .

2. Різниця показників достовірна порівняно з такими у групі порівняння :

# -  $p < 0,05$ ; # # -  $p < 0,001$ .

Поряд із тим, спостерігалася достовірне зростання індексу LF/HF у обстежених хворих порівняно із особами контрольної групи, більшою мірою виражене у денний період спостереження: на 37,87%, ( $p < 0,05$ ) вдень та на 30,67% ( $p < 0,05$ ) вночі, що свідчить про відносно переважання симпатичної нервової системи у хворих на ПКС і ЦД. Це може бути результатом зменшення чутливості синусового вузла до нервової регуляції внаслідок стійкої активації симпатичної нервової системи. При цьому в денний період спостереження показник  $LFnorm\%$  був достовірно вищим порівняно із КГ на 5,67% ( $p < 0,001$ ), тоді як показник  $HFnorm\%$  був достовірно нижчим на 12,12% ( $p < 0,001$ ). Вночі спостерігалася подібна тенденція:  $LFnorm\%$  виявився достовірно вищим порівняно із КГ на 7,27% ( $p < 0,05$ ), тоді як показник  $HFnorm\%$  був достовірно нижчим на 13,06% ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.5, 3.6).



**Рисунок.3.5. Порівняльна оцінка денних LF norm, HF norm% у пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом та супутнім цукровим діабетом 2 типу, хворих з постінфарктним кардіосклерозом без порушення вуглеводного обміну та в контрольній групі, к-ть/добу, Ме.**

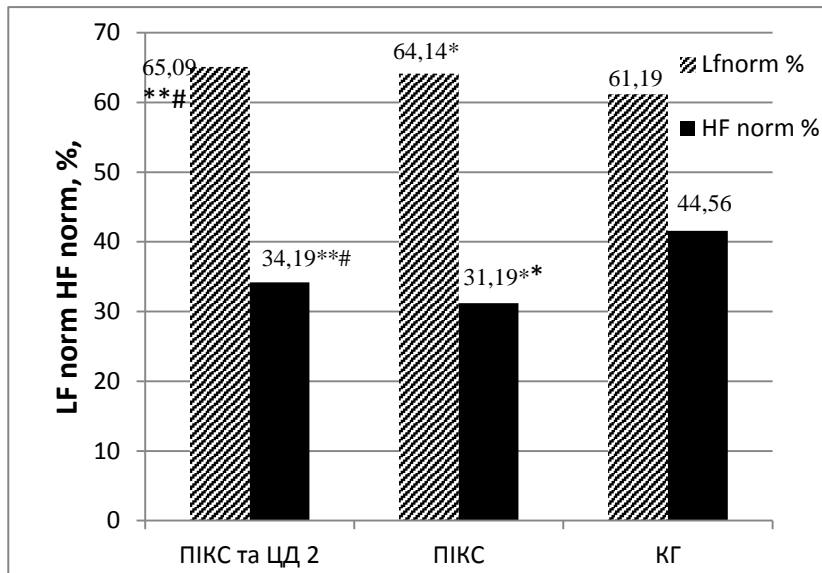
Примітки:

1.Різниця показників достовірна порівняно з такими в контрольній групі :

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .

2.Різниця показників достовірна порівняно з такими у групі порівняння:

# -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,001$ .



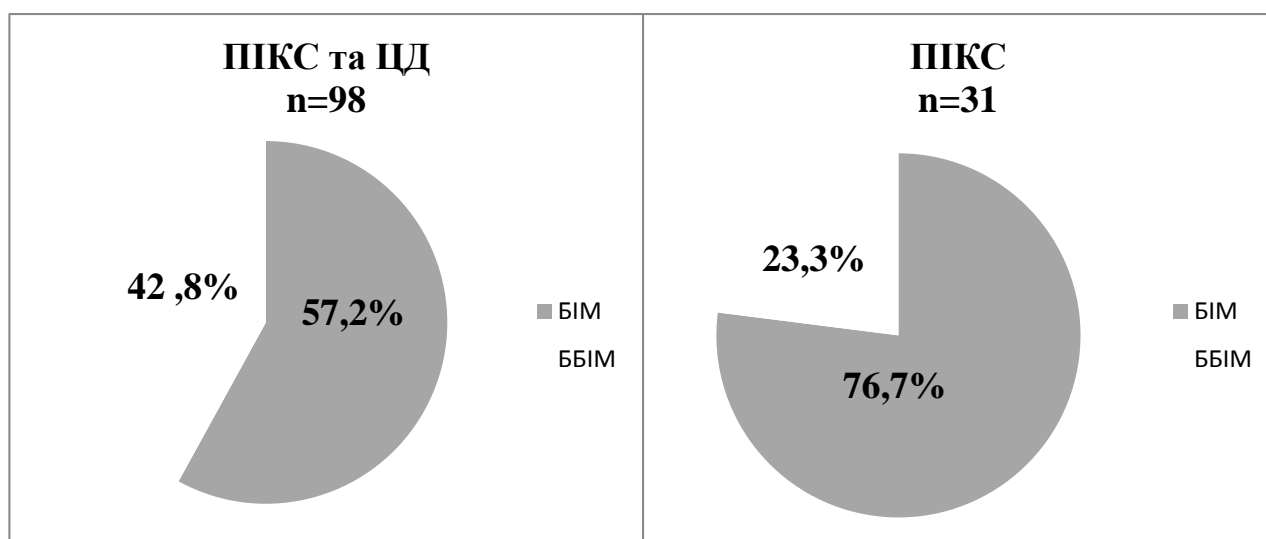
**Рисунок 3.6. Порівняльна оцінка нічних LF norm HF norm% у пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом та супутнім цукровим діабетом 2 типу, хворих з постінфарктним кардіосклерозом без порушення вуглеводного обміну та в контрольній групі, к-ть/добу, Ме.**

Примітки:

1. Різниця показників достовірна порівняно з такими в контрольній групі :  
\* -  $p < 0,05$  ; \*\* -  $p < 0,001$
2. Різниця показників достовірна порівняно з такими у групі порівняння :  
# -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,001$ .

Отже, аналіз варіабельності серцевого ритму встановив у хворих основної групи зниження показників як у порівнянні з контрольною групою, так і з хворими з ПІКС без порушення вуглеводного обміну, що проявилось виснаженням парасимпатичного відділу, зниженням активності симпатичного відділу з відносною симпатикотонією.

У хворих з супутнім ЦД у 42% випадків депресія сегмента ST не супроводжувалась больовими відчуттями ( $n=41$ хв.). У хворих з ПІКС без супутнього ЦД безбольова ішемія міокарда (ББІМ) зустрічалась лише у 23% ( $n=6$ хв) (рис. 3.7).



**Рисунок 3.7. Порівняльна оцінка тривалості безбольової ішемії міокарда та безбольової ішемії міокарда, % від STsum у пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом 2 типу та постінфарктним кардіосклерозом без порушення вуглеводного обміну.**

Глибина депресії сегменту ST (STdepr.) у групі з ЦД достовірно перевищувала значення в групі пацієнтів без ЦД – на 25,1% ( $p < 0,001$ ). ББІМ в групі з ПІКС та ЦД відрізнялася також максимальною тривалістю (STmax.) епізоду ішемії, що достовірно перевищувала значення в групі порівняння – на 68,95% ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.4

**Порівняльний аналіз показників ішемії міокарда у хворих з постінфарктним кардіосклерозом залежно від наявності цукрового діабету, Me (IQR).**

Показник	ПІКС та ЦД 2 (n=98)	ПІКС (n=31)
STdepr., мм	1,75** (1,29-1,81)	1,4 (1,19-1,53)
STsum	43,24* (41,24-45,17)	15,38 (13,97-17,65)
STmax	18, 17* (17,09-19,17)	5,64 (3,79-6,15)



Примітки:

1.Різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів з ПІКС без порушення вуглеводного обміну: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .

Результати досліджень, представлені в розділі 3, опубліковано в роботах :

1. Belikova J. Influence of the complex application of taurine and meldonium on separate indices of electrical instability of myocardium of postinfarction patients with the type2 diabetes / J. Belikova, V. Lizogub. // The scientific heritage (Budapest, Hungary). – 2019. – №36. – С. 9–13.

2. Белікова Ю. О. Роль співвідношення таурин/аланін як предиктора ефективності медикаментозної корекції порушень серцевого ритму у постінфарктних хворих з цукровим діабетом 2 типу / Юлія Олегівна Белікова. // УНММЖ. – 2018. – №3. – С. 25–29

## РОЗДІЛ 4

**ОСОБЛИВОСТІ АМІНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ КРОВІ У  
ХВОРИХ З ПОСТІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ ІЗ  
СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ**

За даними аналізу амінокислотного складу крові було виявлено статистично достовірні ( $p < 0,05$ ) зміни 18 з 21 досліджуваних параметрів. (Табл. 4.1).

Таблиця 4.1.

**Показники амінокислот у пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом 2 типу, з постінфарктним кардіосклерозом без порушення вуглеводного обміну та осіб контрольної гр. (мг/100 мл), Me (IQR).**

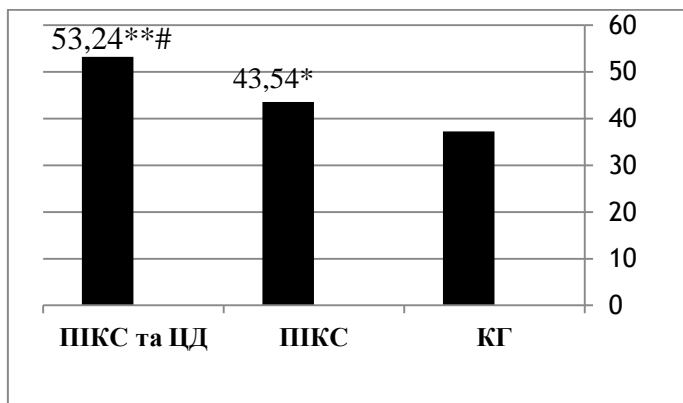
Показник	Пацієнти з ПІКС та ЦД (n=98)	Пацієнти з ПІКС (n=31)	Контрольна група (n=30)
Лізин	2,718*# (2,56-2,89)	2,317** (2,19-2,43)	1,453 (1,33-1,56)
Гістидин	0,914* (0,86-1,12)	1,113 (1,02-1,15)	0,987 (0,71-1,14)
Аргінін	0,19*# (0,12-0,31)	0,28** (0,21-0,32)	1,14 (0,75-1,19)
Орнітин	0,768 (0,63-0,89)	0,764 (0,67-0,92)	0,812 (0,78-1,12)
Таурин	0,186***## (0,145-0,290)	0,229** (0,212-0,262)	0,351 (0,311-0,397)
Треонін	1,345 (1,13-1,43)	1,453 (1,27-1,567)	1,419 (1,34-1,516)
Глутамінова кислота	1,917 (1,61-2,12)	1,576 (1,32-1,71)	1,121 (0,86-1,15)
Гліцин	1,311*# (1,21-1,45)	1,716* (1,32-1,84)	3,212 (2,56-3,42)
Аланін	6,27***## (5,34-7,01)	5,91** (4,32-6,12)	2,741 (2,34-2,98)
Цистин	0,987 (0,75-1,14)	1,121 (0,37-1,19)	1,124 (0,85-1,17)
Валін	2,715 (2,34-2,86)	2,341 (2,21-2,67)	1,876 (1,32-1,92)
Метіонін	0,213***## (0,14-0,31)	0,224** (0,13-0,26)	0,431 (0,31-0,51)
Ізолейцин	0,898***## (0,74-0,92)	0,675** (0,61-0,72)	0,487 (0,41-0,53)
Лейцин	2,412** (2,12-2,65)	1,453** (1,14-1,49)	0,918 (0,71-1,12)
Тирозин	1,616 (1,32-1,87)	1,423 (1,31-1,51)	1,321 (1,24-1,45)
Фенілаланін	1,213** (1,12-1,46)	0,912* (0,76-1,09)	0,871 (0,81-0,92)

Примітки :

1. Різниця показників достовірна порівняно з такими в контрольній групі : \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .

2. Різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів з ПКС без порушення вуглеводного обміну: # -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,001$ .

У пацієнтів з ПКС та ЦД 2 типу виявлено статистично значуще підвищення загальної концентрації АК у порівнянні із контрольною групою – на 74,85% ( $p < 0,05$ ), з групою ПКС без порушення вуглеводного обміну – на 24,91% ( $p < 0,05$ ) (рис. 4.1).



**Рисунок 4.1. Загальна концентрація амінокислот у пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом 2 типу, з постінфарктним кардіосклерозом без порушення вуглеводного обміну та осіб контрольної групи (мг/100 мл), Me (IQR).**

Примітки :

1. Різниця показників достовірна порівняно з такими в контрольній групі:

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .

2. Різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів з ПКС без порушення вуглеводного обміну: # -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,001$ .

Гіпераміноцидемію при ЦД 2 типу пояснюють сповільненням катаболізму АК при гіперінсулінемії. Енергія АТФ, що утворюється при катаболізмі глюкози, витрачається на синтез білка. На рівні утворення та утилізації АТФ проявляється залежність між обміном глюкози та АК, яка полягає в тому, що

при гіперінсулінемії відбувається зниження швидкості синтезу білка внаслідок недостатнього забезпечення анаболічного процесу енергією. В цьому випадку спостерігається зниження величини включення АК у білки та відбувається їхнє накопичення у крові - розвивається гіпераміноцидемія [52, 97, 128].

У пацієнтів з ПКС та ЦД 2 типу виявлено також статистично значуще підвищення концентрації амінокислот з розгалуженим ланцюгом (АРЛ), найбільшою мірою-лейцину, порівняно з особами контрольної групи: ізолейцину - на 28,39% ( $p < 0,001$ ), лейцину - на 43,11% ( $p < 0,001$ ), валіну – на 34,1% ( $p < 0,05$ ) (рис. 4.2).

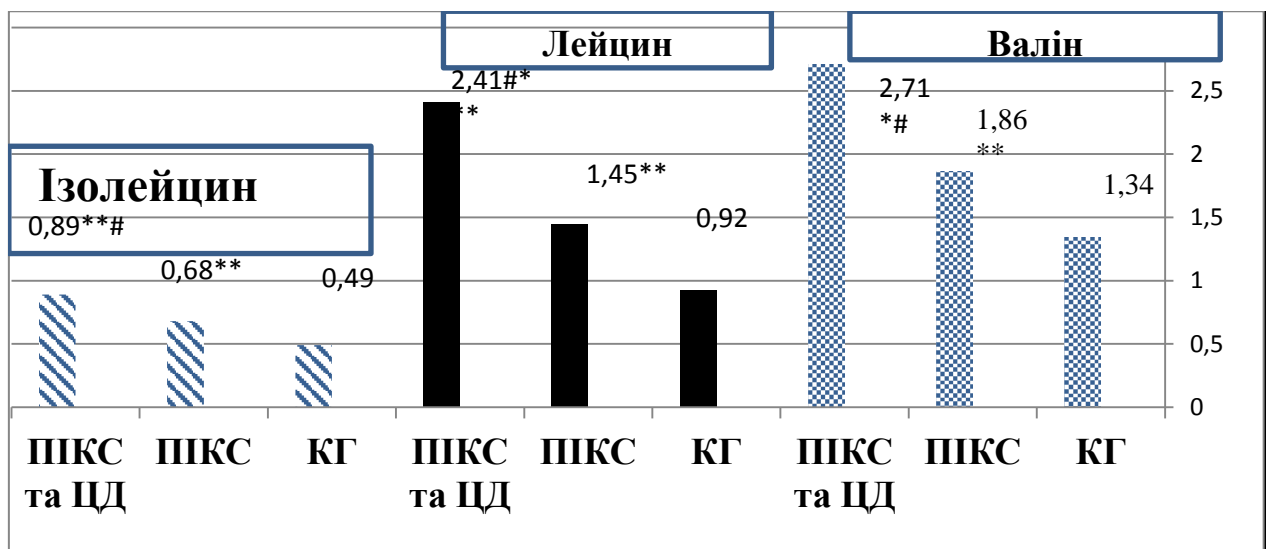


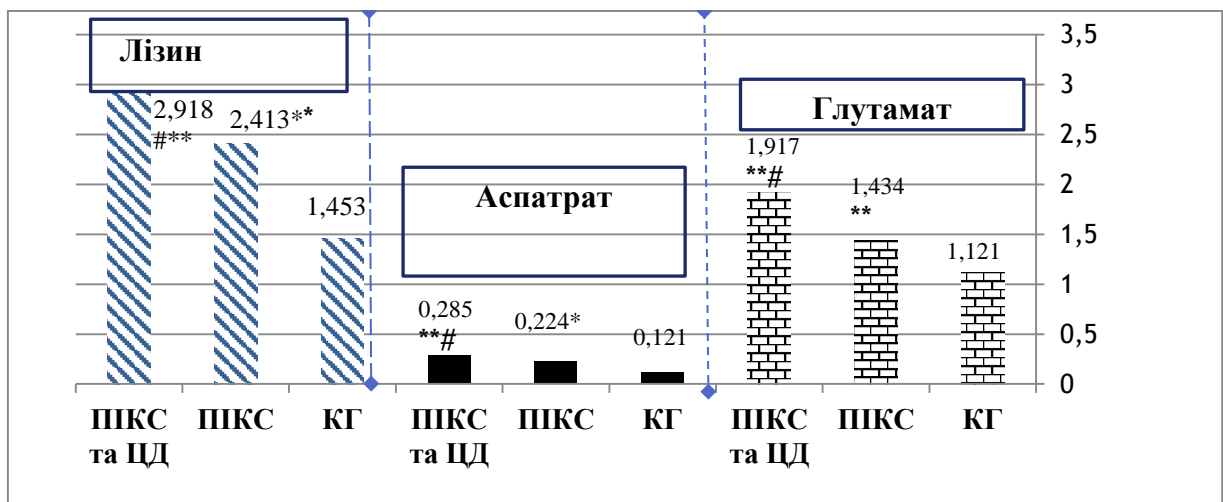
Рисунок 4.2. Порівняльна оцінка значень концентрацій амінокислот з розгалуженим ланцюгом у пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом 2 типу, з постінфарктним кардіосклерозом без порушення вуглеводного обміну та осіб контрольної групи (мг/100 мл), Me (IQR).

Примітки :

1. Різниця показників достовірна порівняно з такими в контрольній групі: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .
2. Різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів з ПКС без порушення вуглеводного обміну: # -  $p < 0,05$ ; # # -  $p < 0,001$ .

АРЛ вважаються метаболічними маркерами високої чутливості у прогнозуванні ІР та кардіоваскулярних ускладнень ЦД. Ці АК відіграють важливу роль у синтезі специфічних нейротрансмітерів, синтезі глікогену, регуляції енергетичного та пластичного обміну, синтезі специфічних нейротрансмітерів. Збільшення рівнів цих амінокислот у хворих з ІР пояснюють активацією глюконеогенезу в печінці [76, 129].

У пацієнтів з ПКС та ЦД виявлено також статистично значуще ( $p < 0,05$ ) підвищення концентрації лізину – на 34,8% ( $p < 0,05$ ), аспартата – на 35,3% ( $p < 0,001$ ), глутамата – на 25,1% ( $p < 0,05$ ) порівняно із показниками у пацієнтів контрольної групи, та на 11,3% ( $p < 0,05$ ), 17,3% ( $p < 0,05$ ), 11,4% ( $p < 0,001$ ) відповідно порівняно з особами з ПКС без порушення вуглеводного обміну (рис. 4.3).



**Рисунок 4.3. Порівняльна оцінка концентрації лізину, аспартату та глутамату у крові пацієнтів з з постінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом 2 типу, з постінфарктним кардіосклерозом без порушення вуглеводного обміну та осіб контрольної групи (мг/100 мл), Me (IQR).**

Примітки :

1. Різниця показників достовірна порівняно з такими в контрольній групі:

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .

2. Різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів з ПКС без порушення вуглеводного обміну: # -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,001$ .

Підвищення концентрації лізину, аспартату, глутамату у крові пацієнтів з ПКС та ЦД 2 типу свідчить про наявність додаткових факторів, що призводять до гіперінсулінемії, оскільки дані амінокислоти потенціюють стимулюючий вплив глюкози на секрецію інсуліну [71, 83].

У пацієнтів основної групи спостерігалось достовірне зниження концентрації таурину (Тау), аргініну, метіоніну (Мет), гліцину: на 35,1% ( $p < 0,05$ ), 61,1% ( $p < 0,05$ ), 29,7% ( $p < 0,001$ ), 40,1% ( $p < 0,01$ ) відповідно у порівнянні з особами та на 11,3% ( $p < 0,05$ ), 18,1% ( $p < 0,05$ ), 7,3% ( $p < 0,05$ ), 10,12% ( $p < 0,01$ ) відповідно у порівнянні з пацієнтами з ПКС без порушення вуглеводного обміну.

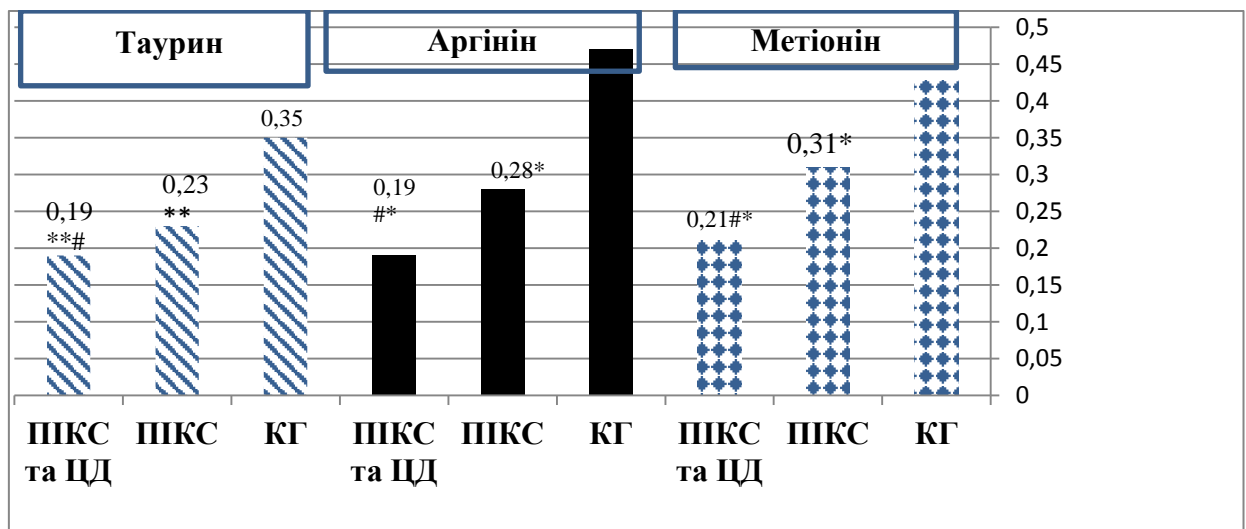


Рисунок 4.4. Порівняльна оцінка концентрації таурину, аргініну та метіоніну у крові пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом 2 типу, з постінфарктним кардіосклерозом без порушення вуглеводного обміну та осіб контрольної групи (мг/100 мл), Me (IQR).

Примітки :

1. Різниця показників достовірна порівняно з такими в контрольній групі: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .
2. Різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів з ПКС без порушення вуглеводного обміну: # -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,001$ .

Зміни рівнів концентрації окремих АК можна пояснити патогенезом ЦД 2 типу та пов'язаної з ним інсулінорезистентності та гіперінсулінемії. Молекула інсуліну, утворена двома поліпептидними ланцюгами, що містять 51 амінокислотний залишок: А-ланцюг складається з 21 АК залишку, В-ланцюг утворений 30 АК залишками. Поліпептидні ланцюги з'єднуються двома дисульфідними містками через залишки цистеїну, третій дисульфідний зв'язок розташований в А-ланцюзі.

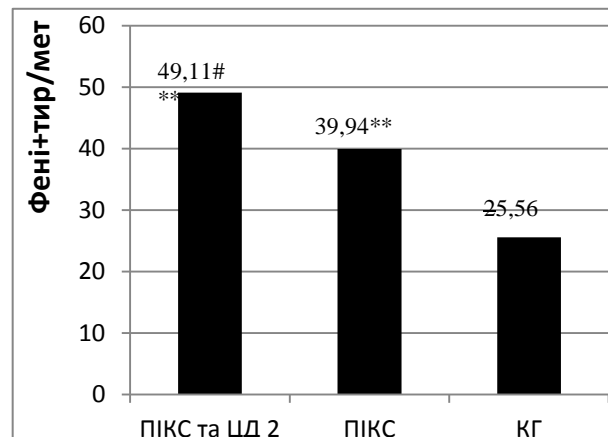
Інсулін відрізняється відносно високим вмістом лізину, аспартата, глутамата, фенілаланіна (Фен), тирозина (Тир), лейцина, ізолейцина, валіна, аланіну (Ала), не містить Тау, Мет, триптофан, має лише 1 АК залишок аргініну [43, 74, 129].

Доведено, що АК конкурують за специфічні ділянки зв'язування білків-переносчиків. Тому швидкість їхнього проникнення у клітини є різною. Метіонін та ароматичні амінокислоти (ААК) є безпосередніми конкурентами за вхід у клітину.

Визначено, що в умовах ішемії ААК не використовуються кардіоміоцитами в якості енергетичного та пластичного субстрату. S-форми Мет, навпаки, активно виступають в якості донаторів метильних груп при ішемічних змінах міокарда. Тому при ПКС на тлі ЦД, враховуючи вищеописане, важливим видається визначення саме співвідношення фенілаланін+тирозин /метіонін (Фен+Тир/Мет).

Нами виявлено статистично значуще ( $p < 0,05$ ) підвищення співвідношення Фен+Тир/Мет у осіб з ПКС та ЦД порівняно з особами контрольної групи -

на 31,48% ( $p < 0,001$ ) та особами групи порівняння – на 16,11% ( $p < 0,05$ ) (табл.4.2, рис.4.5).



**Рисунок 4.5. Порівняльна оцінка співвідношення Тирозин+Фенілаланін/Метіонін, Ме (IQR).**

Примітки :

1.Різниця показників достовірна порівняно з такими в КГ :

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .

2.Різниця показників достовірна порівняно з такими у групі порівняння :

# -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,001$ .

Таблиця 4.2

**Значення Тау/Ала та Фен+Тир/Мет у досліджуваних групах.**

Показник	Пацієнти з ПКС та ЦД (n=98)	Пацієнти з ПКС (n=35)	Контрольна група (n=22)
Фен+Тир/Мет	49,11**## (25,4-32,1)	39,94* (17,4-42,8)	25,56 (16,4-28,8)
Тау/Ала	0,031 **# (0,021-0,040)	0,412 ** (0,23-0,046)	0,841 (0,822-0,983)

Примітки :

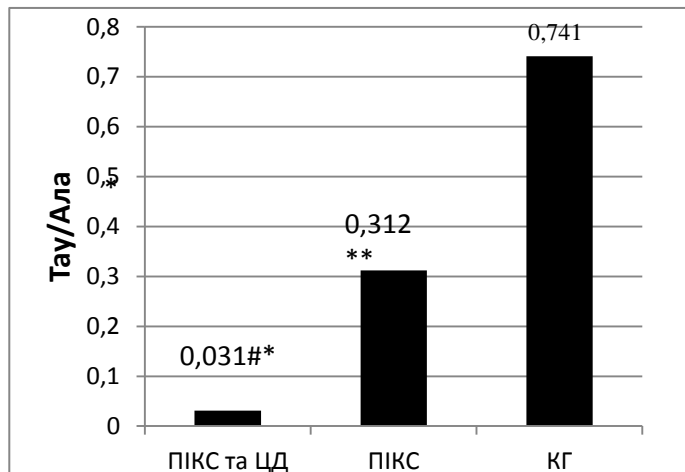
1. Різниця показників достовірна порівняно з такими в контрольній групі:

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .

2. Різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів з ПКС без порушення вуглеводного обміну: # -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,001$ .



У результаті проведеного дослідження у групі пацієнтів з ПІКС та ЦД 2 типу ми відмічали достовірне зниження вмісту в крові Тау/Ала - на 90,81% ( $p < 0,001$ ) відносно контрольної групи. Порівняно з хворими на ПІКС без ЦД значення Тау/Ала у хворих основної групи виявилось нижчим на 91,15% ( $p < 0,05$ ) (табл. 4.2, рис. 4.6).



**Рисунок 4.6. Порівняльна оцінка співвідношення Тау/Ала у пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом 2 типу, з постінфарктним кардіосклерозом без порушення вуглеводного обміну та осіб КГ, Ме (IQR).**

1.Різниця показників достовірна порівняно з такими в контрольній групі :

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .

2.Різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів з ПІКС без порушення вуглеводного обміну: # -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,001$ .

Роль конкурентного гальмування за певними АК у виникненні порушень серцевого ритму показані у ряді попередніх експериментальних та клінічних досліджень. Зниження вмісту Тау у крові асоційоване з електролітними порушеннями у міокарді, його підвищеною збудливістю та, як наслідок, порушеннями серцевого ритму[26, 29, 36, 38, 62, 69, 80, 94, 134].

У дослідженні Framingham Offspring показано, що рівні сірковмісних АК, АРЛ та глюконеогенних АК пов'язані із розвитком інсулінорезистентності та серцево-судинних захворювань [41, 61].

Ала може бути синтезованим з пірувата за допомогою глюкозо-аланінового циклу. Підвищена аланінамінотрансфераза, ключовий фермент глюкозо-аланінового циклу, в якому утворюється Ала, була пов'язана з високим ризиком розвитку ЦД 2 типу. Існує припущення, що Ала також може сприяти розвитку ЦД через гіперінсулінемію, оскільки індукує секрецію інсуліну бета-клітинами підшлункової залози [43, 74].

Результати іншого рандомізованого дослідження свідчать про те, що Ала був значно підвищеним у японців з вісцеральним ожирінням. Окрім того, була розроблена формула, що включала Ала для ідентифікації пацієнтів з високим вмістом вісцерального жиру за допомогою багатомірного аналізу логістичної регресії. Дана формула була тісно пов'язана з відкладенням вісцерального жиру, незалежно від індекса маси тіла [136].

Амінокислотні індекси, що включали Ала, були асоційовані із вмістом інсуліну та концентрацією адипонектину. Відомо, що гіперінсулінемія або гіпоадипонектинемія є факторами ризику ІХС незалежно від рівня глюкози в крові натще. Вищеописані дані вказують на те, що співвідношення між окремими АК крові, так звані амінокислотні індекси, володіють потенційною здатністю оцінювати стан пацієнтів з ЦД 2 типу незалежно від значення глікемічних параметрів.

Іншим біомаркером інсулінорезистентності є вміст Тау у сироватці крові. Рівень екскреції Тау у сечі був обернено пропорційний ризику розвитку ЦД та серцево-судинних захворювань за результатами широкого епідеміологічного дослідження. Було доведено, що Тау змінює експресію генів при ожирінні, метаболізмі ліпідів та ЦД. Окрім того, передбачається, що генетична сприйнятливість взаємодіє з метаболічним статусом, визначаючи ризик захворювання.

В експериментальному дослідженні Takashi et al. ,було показано,що знижений вміст Тау крові викликає зниження утилізації глюкози, незалежно від зменшення рівня інсуліну та маси тіла, що означає погіршення енергетичного обміну тканин [98].

Було виявлено, що транспортер Тау (TauT), який переносить Тау з позаклітинного простору у клітини для підтримки достатнього вмісту позаклітинного Тау, широко експресується у тканинах. При зниженні вмісту транспортеру спостерігається критичне зменшення вмісту Тау у тканинах , особливо виражене у міокарді та скелетних м'язах. В експерименті Тау було залучено у регуляцію мітохондріальної функції опосередковано через модуляцію мітохондріальної передачі РНК, буферну дію та рух кальцію в контексті даних про те, що Тау відіграє важливу роль у регуляції енергетичного обміну [111, 118, 130].

Зменшення вмісту Тау у крові хворих на ЦД можна пояснити накопиченням сорбітолу в тканинах при активації поліолового шляху окислення глюкози в умовах гіперглікемії. Вищезазначене є компенсаторною реакцією, що спрямована на підтримку внутрішньоклітинної осмолярності. Важливою є також підвищена активність ключового фермента сорбітолового шляху альдозоредуктази, що призводить до погіршення утворення глутатіону, який є одним з найважливіших антиоксидантів і знижує кількість вільних радикалів, що надмірно утворюються при оксидативному стресі [48, 55, 59, 92, 107, 135].

Результати досліджень, представлені в розділі 4, опубліковано в роботах :

1. Белікова Ю. О. Роль співвідношення таурин/аланін як предиктора ефективності медикаментозної корекції порушень серцевого ритму у постінфарктних хворих з цукровим діабетом 2 типу / Юлія Олегівна Белікова. // УНММЖ. – 2018. – №3. – С. 25–29
2. Белікова Ю. О. Роль амінокислотного складу плазми крові та його індексів у розвитку аритмічних ускладнень та стратифікації серцево-судинного ризику у пацієнтів із стабільною ішемічною хворобою серця на тлі цукрового діабету 2 типу/ Юлія Олегівна Белікова. // УНММЖ. – 2018. – №2(106). – С. 10–13.
3. Белікова Ю.О. Діагностична та терапевтична цінність амінокислотного складу крові та амінокислотних індексів як маркерів аритмій ішемічного генезу та серцево-судинного ризику у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця на тлі цукрового діабету типу 2/ Юлія Олегівна Белікова. // УНММЖ. – 2018. – №2(103). – С. 10–14.
4. Белікова Ю.О. Діагностична цінність амінокислот крові як маркерів розвитку аритмічних ускладнень у хворих на ішемічну хворобу серця з постінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом типу 2/ Юлія Олегівна Белікова. // УНММЖ. – 2018. – спецвипуск №1(107). – С. 27–28.
5. Белікова Ю.О. Особливості співвідношення Таурин/Аланін у хворих на ішемічну хворобу серця з постінфарктним кардіосклерозом та цукровий діабет типу 2» / Юлія Олегівна Белікова. // Медичний форум. – 2018. – №15(15). – С. 8–14.

## РОЗДІЛ 5

**ПОРУШЕННЯ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ З  
ПОСТІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ ТА ЦУКРОВИМ  
ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ НА ТЛІ ДИСБАЛАНСУ АМІНОКИСЛОТ КРОВІ**

З метою комплексного підходу до вирішення основних завдань дисертаційної роботи виникла необхідність оцінки можливості взаємозв'язку між показниками АК, факторами серцево-судинного ризику, параметрами варіабельності серцевого ритму, порушеннями серцевого ритму у пацієнтів з ПКС на тлі ЦД 2 типу.

В першу чергу нами було проведено кореляційний аналіз між показниками АК та іншими клініко-лабораторними показниками у пацієнтів з ПКС та ЦД на вихідному етапі дослідження (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

**Кореляційні зв'язки значень окремих амінокислот та інших клініко-лабораторних показників у пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом із цукровим діабетом на вихідному етапі дослідження.**

Показник	ІМТ	СРБ	АпоВ/ АпоА1	НЬА1С	Індекс НОМА	Інсулін
Тау	R=-0,33 p>0,05	R= -0,43 p>0,05	R= -0,33 p>0,05	R= -0,55 p<0,05	R= -0,45 p<0,05	R= -0,41 p<0,05
Тау/Ала	R= -0,52 p>0,05	R= -0,57 p<0,05	R= -0,35 p<0,05	R= -0,43 p>0,05	R= -0,62 p<0,05	R= -0,55 p<0,05
АРЛ	R= 0,31 p<0,05	R= -0,23 p>0,05	R= 0,23 p>0,05	R= 0,25 p>0,05	R= 0,56 P<0,05	R= 0,32 p>0,05

За результатами цього аналізу виявлено зворотні кореляційні зв'язки середньої сили між співвідношенням Тау/Ала та СРБ ( $r=-0,57$ ;  $p<0,05$ ), ІМТ( $r=-0,52$ ;  $p>0,05$ ), індексом НОМА( $r=-0,62$ ;  $p<0,05$ ) та вмістом інсуліну ( $r=-0,55$ ;  $p<0,05$ ).

Тау продемонстрував кореляційні взаємозв'язки середньої сили з НЬА1с, ( $r=-0,55$ ;  $p<0,05$ ), індексом НОМА ( $r=-0,45$ ;  $p<0,05$ ), інсуліном ( $r=-0,41$ ;  $p<0,05$ ).

Виявлено кореляційний взаємозв'язок середньої сили АРЛ з індексом НОМА ( $r= 0,56$ ;  $p<0,05$ ) та слабкі кореляційні взаємозв'язки з індексом маси тіла ( $r= 0,31$ ;  $p<0,05$ ) та рівнем глюкози натще ( $r= 0,31$ ;  $p<0,05$ ).

Отримані дані підтверджують значимість дослідження АК та визначення Тау/Ала, Тау у даної категорії пацієнтів, оскільки дані клініко-лабораторні показники є визнаними факторами серцево-судинного ризику. Наявність статистично значущих кореляційних зв'язків АРЛ, Тау та співвідношення Тау/Ала з параметрами, що характеризують ліпідний та вуглеводний обмін, свідчать про їх роль в патогенезі інсулінорезистентності та метаболічного синдрому.

В подальшому було проаналізовано кореляційні зв'язки складових АК та показників варіабельності серцевого ритму (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

**Кореляційні зв'язки амінокислот крові та показників варіабельності серцевого ритму.**

Показники АСК	SDNN	RMSSD	LF	HF
Таурин	R= 0,43 p<0,05	R= 0,33 p<0,05	R= 0,53 p<0,05	R= 0,54 p<0,05
Тау/Ала	R= 0,61 p<0,05	R= 0,54 p>0,05	R= 0,23 p<0,05	R= 0,37 p<0,05

Як видно з таблиці 5.2, найбільш сильні прямі кореляційні зв'язки мали місце між SDNN і RMSSD та співвідношенням Тау/Ала.

LF та HF продемонстрували кореляційні взаємозв'язки середньої сили з рівнем Тау.

Наявність статистично значущих кореляційних зв'язків Тау та співвідношення Тау/Ала з параметрами, що характеризують загальну ВСР (SDNN), стан системи парасимпатичної регуляції (RMSSD), хвиль високої (HF) та низької (LF) частоти, свідчать про їх роль в патогенезі змін активності

симпатичної та парасимпатичної іннервації та розвитку діабетичної автономної нейропатії серця.

Наступним кроком був проведений аналіз кореляційних зв'язків між величинами АК сироватки крові та кількістю ШЕ високих градацій і епізодів ББІМ у пацієнтів з ПКС та ЦД на вихідному етапі дослідження (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

**Кореляційні зв'язки значень окремих амінокислот та шлуночкової екстрасистолії високих градацій та епізодами безбольової ішемії міокарда у пацієнтів з постінфарктним кардісклерозом та цукровим діабетом 2 типу на вихідному етапі дослідження.**

Показники АК	ШЕ високих градацій	ББІМ
Таурин	R= -0,69; p<0,05	R= -0,41; p<0,05
Таурин/Аланін	R= -0,55; p<0,05	R= -0,59; p<0,05
Тирозин+Фенілаланін/Метіонін	R= 0,61; p<0,05	R= 0,53; p<0,05
АРЛ	R= 0,67; p<0,05	R= 0,39; p<0,05

Як видно з таблиці 6.3, найбільший вплив на кількість шлуночкових екстрасистол високих градацій мали вміст Тау та значення Тау/Ала, АРЛ, Фен+Тир/Мет. Отримані дані підтверджують значимість дослідження АК та визначення вмісту Тау та значення Тау/Ала у пацієнтів з ПКС та ЦД 2 для комплексної оцінки серцево-судинних захворювань. Окрім того, враховуючи отримане зниження Тау та Тау/Ала у основній групі, це визначає можливість їхнього застосування в якості додаткового до основної терапії напрямку лікування.

З метою визначити діагностичну цінність Тау, Тау/Ала, Фен+Тир/Мет, АРЛ як маркерів шлуночкових аритмій високих градацій та серцево-судинного ризику у пацієнтів з ПІКС на тлі ЦД 2 типу, проведено ROC –аналіз та розрахунок СОР (cut-of-point – точка розподілу) АUC, та інших операційних характеристик даних моделей (табл.5.4).

Таблиця 5.4

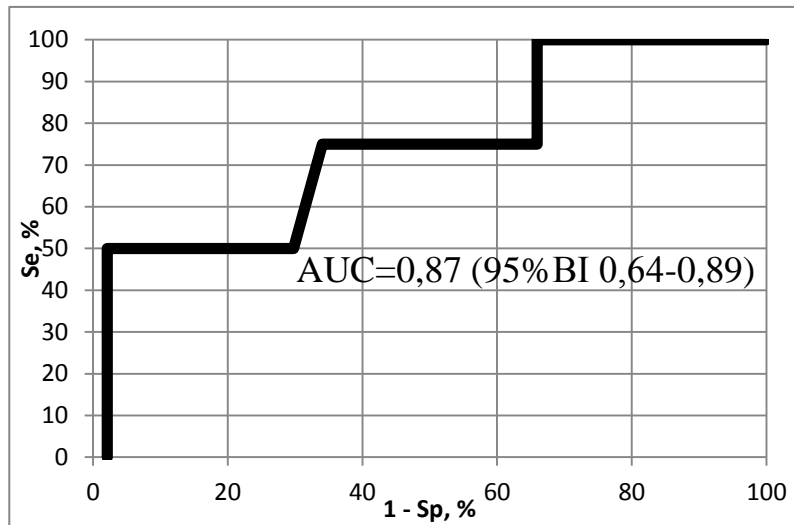
**Результати логістичного регресійного і ROC-аналізу розвитку шлуночкових аритмій високих градацій у хворих на постінфарктний кардіосклероз та цукровий діабет 2 типу залежно від вихідних амінокислот сироватки крові.**

Показник	СОР	AUC	Se, %	Sp,%	PPV,%	NPV,%
Тау	<0,252	0,89 (0,64-0,97)	89,9 (71-91)	70,0 (33,2-46)	67,2 (31,5-38,3)	84,6 (79-86,6)
Тау/Ала	<0,048	0,91 (0,84-0,99)	63,1 (34-44)	94 (88,1-97)	93,9 (73-99,5)	47,3 (31-41,2)
Фен+Тир/Мет	>34,41	0,66 (0,58-0,86)	61,1 (34-40)	92 (86-93,1)	95,1 (90,2-97,3)	55,1 (30,4-38)
АРЛ	>7,4	0,85 (0,59-0,93)	86,7 (83-89)	48,1 (31,6-41)	59,1 (33,2-44,2)	86,5 (82-88,5)

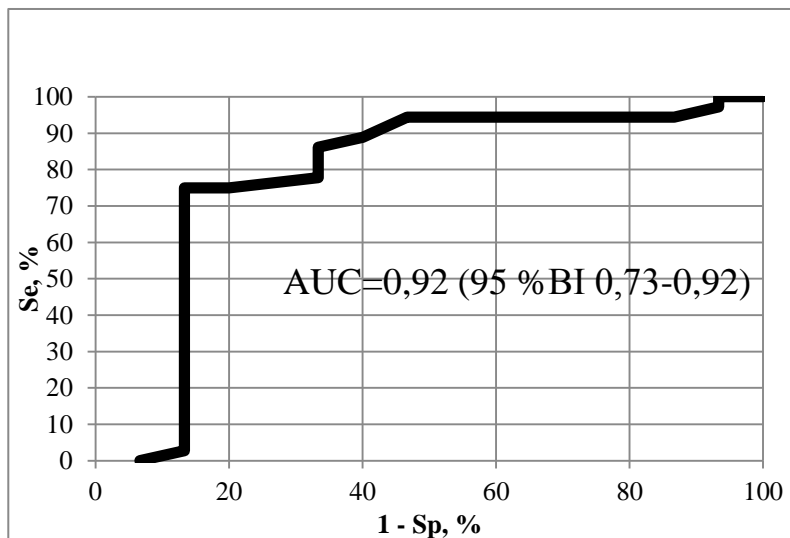
Виявлено, що індекси Тау/Ала та Фен+Тир/Мет володіють високими специфічністю та позитивною прогностичною цінністю при помірних чутливості та негативній прогностичній цінності. Тау та АРЛ проявили помірні специфічність та позитивну прогностичну цінність при високій чутливості та негативній прогностичній цінності. Отже, значення АК потрібно застосовувати у відповідності до етапу дослідження: Тау та АРЛ найбільш прийнятний із скринінговою метою, Тау/Ала та Фен+Тир/Мет



доцільніше застосовувати з метою цільового призначення терапії та в якості контролю лікування (рис. 5.1, 5.2, 5.3, 5.4).



**Рисунок 5.1. ROC-крива тесту прогнозування ризику шлуночкових аритмій високих градацій залежно від вихідної концентрації таурину у крові.**



**Рисунок 5.2. ROC-крива тесту прогнозування ризику шлуночкових аритмій високих градацій залежно від вихідної суми концентрацій амінокислот з розгалуженим ланцюгом.**

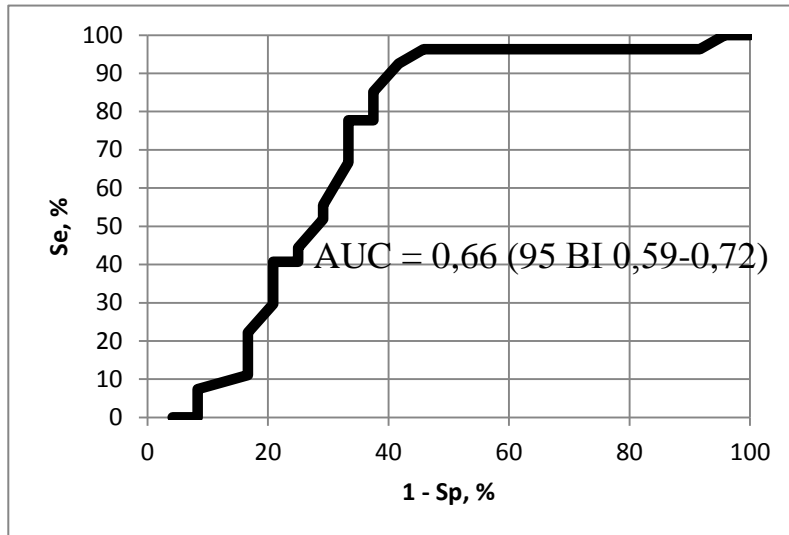


Рисунок 5.3. ROC-крива тесту прогнозування ризику шлуночкових аритмій високих градацій залежно від вихідного значення фенілаланін+тирозин/метіонін.

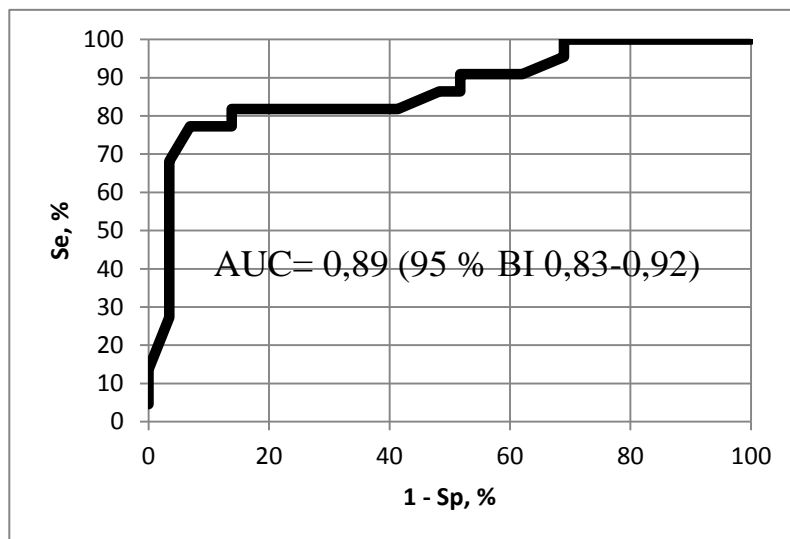


Рисунок 5.4. ROC-крива тесту прогнозування ризику шлуночкових аритмій високих градацій залежно від вихідного значення таурин/аланін.

Результати досліджень, представлені в розділі 5, опубліковано в роботах :

1. Белікова Ю. О. Роль співвідношення таурин/аланін як предиктора ефективності медикаментозної корекції порушень серцевого ритму у постінфарктних хворих з цукровим діабетом 2 типу / Юлія Олегівна Белікова. // УНММЖ. – 2018. – №3. – С. 25–29.
2. Белікова Ю. О. Роль амінокислотного складу плазми крові та його індексів у розвитку аритмічних ускладнень та стратифікації серцево-судинного ризику у пацієнтів із стабільною ішемічною хворобою серця на тлі цукрового діабету 2 типу/ Юлія Олегівна Белікова. // УНММЖ. – 2018. – №2(106). – С. 10–13.
3. Белікова Ю.О. Діагностична та терапевтична цінність амінокислотного складу крові та амінокислотних індексів як маркерів аритмій ішемічного генезу та серцево-судинного ризику у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця на тлі цукрового діабету типу 2/ Юлія Олегівна Белікова. // УНММЖ. – 2018. – №2(103). – С. 10–14.
4. Белікова Ю.О. Діагностична цінність амінокислот крові як маркерів розвитку аритмічних ускладнень у хворих на ішемічну хворобу серця з постінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом типу 2/ Юлія Олегівна Белікова. // УНММЖ. – 2018. – спецвипуск №1(107). – С. 27–28.
5. Белікова Ю.О. Особливості співвідношення Таурин/Аланін у хворих на ішемічну хворобу серця з постінфарктним кардіосклерозом та цукровий діабет типу 2» / Юлія Олегівна Белікова. // Медичний форум. – 2018. – №15(15). – С. 8–14.

## РОЗДІЛ 6

### ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ВПЛИВУ ПРЕПАРАТІВ МЕТАБОЛІЧНОЇ ДІЇ НА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ПОСТІНФАРКТНИМ КАРДІОСКЛЕРОЗОМ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

#### 6.1 Порівняльна оцінка медикаментозного впливу на показники ектопічної активності та ішемії міокарда

Симпатико-вагусний дисбаланс, діабетична автономна нейропатія серця є особливо вираженими при супутньому постінфарктному кардіосклерозі на тлі цукрового діабету 2 типу та є підґрунтям виникнення загрозливих для життя порушень серцевого ритму. Останні є причиною раптової смерті таких хворих майже у половині випадків [20, 29, 36]. Цей показник майже втричі перевищує такий у загальній популяції та має тенденцію до зростання, не зважаючи на вплив на визначені традиційні фактори ризику [57, 62]. Саме тому особливо актуальним видається завдання пошуку і впливу на певні нові специфічні показники, які слід враховувати разом із загальноновизнаними, при лікуванні хворих з постінфарктним кардіосклерозом та супутнім цукровим діабетом 2 типу [113]. Слід зазначити, що спектр вибору серед антиаритмічних засобів, рекомендованих для такої групи хворих, є доволі вузьким. Збільшення виживаності доведено лише щодо аміодарону та бета-блокаторів. Застосування ж антиаритмічних засобів І класу для лікування шлуночкових аритмій високих градацій продемонструвало вищу летальність серед таких пацієнтів, порівняно із групою, що не отримувала ці препарати. Це засвідчують дані багатьох центрових досліджень, зокрема CAST I та CAST II [93]. Бета-блокатори та аміодарон, не зважаючи на їхню доведену ефективність, мають проаритмогенний ефект, низку побічних ефектів та протипоказань.

Недостатня ефективність медикаментозної корекції порушень серцевого ритму у таких пацієнтів потребує оптимізації терапії, особливої уваги у цьому

контексті заслуговують засоби, що впливають на метаболізм ішемізованого міокарда [21].

Таурин є сульфовмісною амінокислотою, що виявляється у більшості клітин організму, з особливо високими рівнями в збудливих тканинах.

Поєднане застосування мельдонію і таурину не відображене у попередніх дослідженнях, проте накопичена значна кількість даних щодо їхнього ізольованого впливу на ектопічну активність міокарда та ішемічні процеси в ньому, парасимпатичну та симпатичну регуляцію серцевого ритму [4, 13, 24, 61, 92, 94, 106, 111, 113].

Одним з найбільш важливих серцево-судинних ефектів таурину є його антиаритмічна дія. Цей ефект, ймовірно, пов'язаний з модуляцією  $[K^+]$ ,  $[Na^+]$  і  $[Ca^{2+}]$ -каналів. Згідно клінічного звіту, пероральне введення таурину і L-аргініну різко знижувало аритмічну активність міокарда у пацієнтів. Доведено, що таурин складає понад 50% всього амінокислотного пулу серця. Антиаритмічні, хронотропні та інотропні ефекти таурину пояснюють в основному його антагоністичним відношенням до кальцію, специфічним впливом на фосфоліпиди та мембраностабілізуючими властивостями, описаними вище [61, 111].

Перехід нормального метаболізму на анаеробний шлях в умовах ішемії, а також накопичення вільних жирних кислот (ЖК) у клітинах міокарда, сприяють ряду патохімічних та патофізіологічних змін, що призводять до порушень біоелектричної активності кардіоміоцитів та розвитку життєзагрожуючих порушень серцевого ритму. Можливість корекції вищеописаних патологічних змін була описана в ряді досліджень, присвячених вивченню антиаритмічного ефекту мельдонію [5, 13, 8, 9, 31].

Мельдоній є структурним аналогом  $\gamma$ -бутиробетаїну, і тому може інгібувати фермент  $\gamma$ -бутиробетаїнгідроксилазу, відповідальний за синтез карнітину. Як наслідок, в організмі зменшується концентрація карнітину і сповільнюється процес переносу ЖК через мітохондріальні мембрани клітин серця (карнітин виступає в цьому процесі як переносник ЖК). Таке

уповільнення є надзвичайно важливим в умовах гіпоксії, оскільки при нормальному надходженні ЖК у міокард і нестачі кисню відбувається неповне окислення ЖК. При цьому накопичуються проміжні продукти, що здійснюють ушкоджуючий ефект на міокард, блокуюючи доставку АТФ до органел [4].

Одночасно з уповільненням метаболізму ЖК збільшується швидкість гліколізу, реалізується цитопротекторна дія, утворення АТФ стає більш ефективним, оскільки при окисненні вуглеводів витрачається менше кисню в розрахунку на одну молекулу АТФ, ніж при окисненні ЖК. Мельдоній також сприяє активації гліколізу, посилюючи експресію гексокінази, що каталізує перетворення глюкози в глюкозо-6-фосфат [13].

Цей розділ присвячено вивченню динаміки показників електричної нестабільності та ішемії міокарда, спектральних та часових показників варіабельності серцевого ритму у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та супутнім цукровим діабетом 2 типу, на фоні додаткового до базової терапії комплексного застосування таурину та мельдонію протягом 12 тижнів спостереження.

Виявлено достовірно ефективний вплив додаткового до базової терапії застосування мельдонію і таурину на кількість шлуночкових екстрасистол (ШЕ) високих градацій ( $p < 0,001$ ) за критерієм Крускала-Уолліса).

Досліджено, що комбіноване лікування таурином та мельдонієм сприяє достовірному зниженню кількості ШЕ високих градацій. Найбільш виражене зниження порівняно із вихідним етапом дослідження спостерігалось у числі політопних ШЕ - на 20,1% ( $p < 0,001$ ) (рис. 6.1).

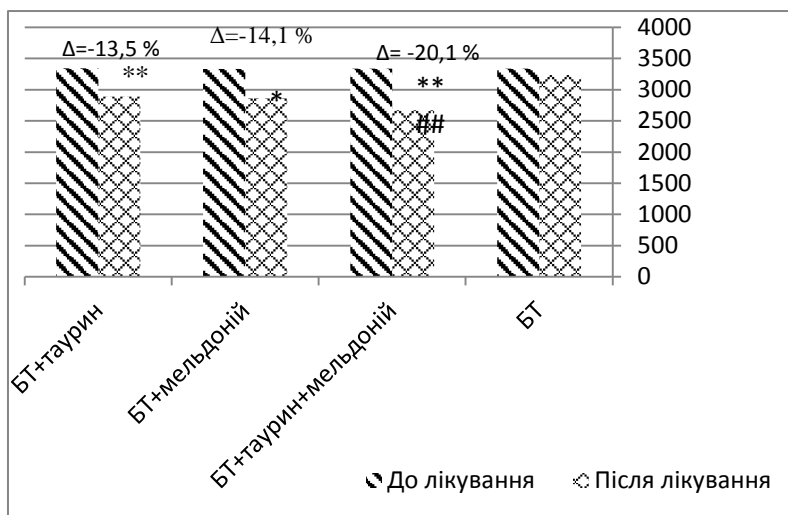


Рисунок 6.1. Динаміка політопних шлуночкових екстрасистол на фоні прийому таурину та мельдонію, к-ть/добу.

Примітки:

1. Різниця показників достовірна порівняно з такими до лікування :

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .

2. Різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів на базовій терапії: # -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,001$ .

При аналізі добової кількості політопних ШЕ, виявлено також достовірні зміни значень у підгрупах монотерапії, додаткової до базового лікування. Так, у підгрупі таурину (підгрупа 1) відмічалось зниження числа політопних ШЕ на 13,5% ( $p < 0,001$ ). Статистично значуще зменшення кількості політопних ШЕ виявлено і у підгрупі мельдонію (підгрупа 2) - на 14,1% ( $p < 0,05$ ). Статистично значущих змін добової кількості політопних ШЕ на фоні проведеного лікування у підгрупі базової терапії не виявлено ( $p > 0,05$ ) (рис. 6.1).

Отже, поєднане застосування таурину та мельдонію сприяє достовірно більшому ( $p < 0,001$  за критерієм Крускала-Уолліса) зниженню кількості політопних ШЕ як у порівнянні з підгрупами монотерапії, так і з підгрупою базового лікування (рис. 6.1).

Однаковою мірою у підгрупі комбінованої терапії достовірно зменшилася добова кількість монотопних та політопних парних ШЕ – на 19,2 % ( $p < 0,001$ ) та 19,7 % ( $p < 0,05$ ) відповідно (рис. 6.2, 6.3).

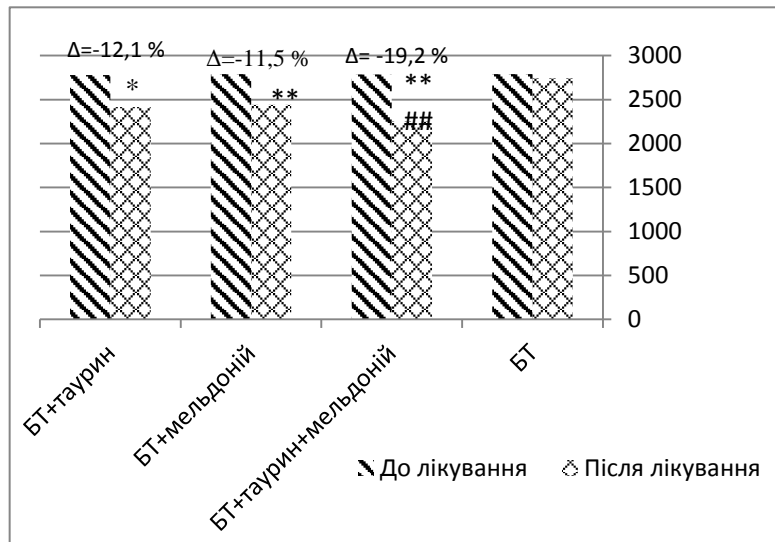


Рисунок 6.2. Динаміка монотопних парних шлуночкових екстрасистол на фоні прийому таурину та мельдонію, к-ть/добу.

Примітки:

1.Різниця показників достовірна порівняно з такими до лікування :

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .

2.Різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів на базовій терапії :# -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,001$ .



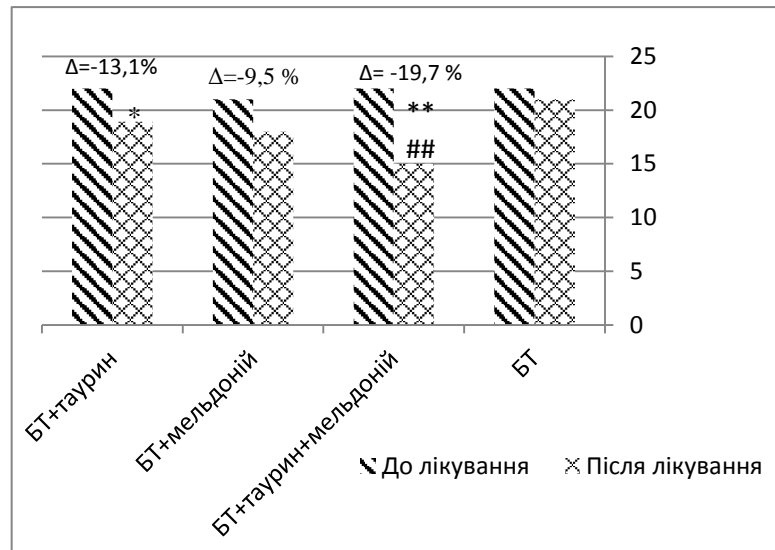


Рисунок 6.3. Динаміка політопних парних шлуночкових екстрасистол на фоні прийому таурину та мельдонію, к-ть/добу.

Примітки:

1.Різниця показників достовірна порівняно з такими до лікування :

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .

2.Різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів на базовій терапії :# -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,001$ .

При аналізі добової кількості монотопних парних ШЕ виявлено також достовірні зміни у підгрупах монотерапії, додаткової до базового лікування. У підгрупі 1 відмічалось зниження числа монотопних парних ШЕ на 12,1% ( $p < 0,05$ ). Статистично значуще зменшення кількості монотопних парних ШЕ відмічалось і у підгрупі 2 - на 11,5% ( $p < 0,001$ ). Достовірних змін добової кількості монотопних парних ШЕ на фоні проведеного лікування у підгрупі базової терапії не виявлено ( $p > 0,05$ ) ( рис. 6.2).

Таким чином, комбіноване застосування таурину та мельдонію додатково до базової терапії сприяє достовірно більшому ( $p < 0,001$  за критерієм Крускала-Уолліса) зниженню кількості монотопних парних ШЕ як у порівнянні з підгрупами монотерапії, так і з підгрупою базового лікування ПКС та ЦД 2 типу (рис. 6.2).

Оцінка добової кількості політопних парних ШЕ виявила також достовірні зміни у підгрупі 1. На фоні проведеного лікування у підгрупі таурину відмічалось достовірне зниження числа політопних парних ШЕ на 13,1% ( $p < 0,05$ ). Зменшення кількості політопних парних ШЕ визначено і у підгрупі 2 - на 9,5% ( $p < 0,001$ ), проте ці зміни були недостовірними ( $p > 0,05$ ). Статистично значущих змін числа політопних парних ШЕ на фоні проведеного лікування у підгрупі базової терапії також не виявлено ( $p > 0,05$ ) (рис. 6.3).

Вищезазначені дані свідчать про те, що поєднане призначення таурину та мельдонію додатково до базової терапії сприяє достовірно більшому ( $p < 0,05$  за критерієм Крускала-Уолліса) зменшенню числа політопних парних ШЕ у порівнянні з іншими підгрупами (рис. 6.3).

Дещо в меншій ступені комбіноване лікування підгрупи 3 сприяло достовірному зменшенню кількості пробіжок ШТ протягом доби - на 16,5% ( $p < 0,001$ ) (рис. 6.4).

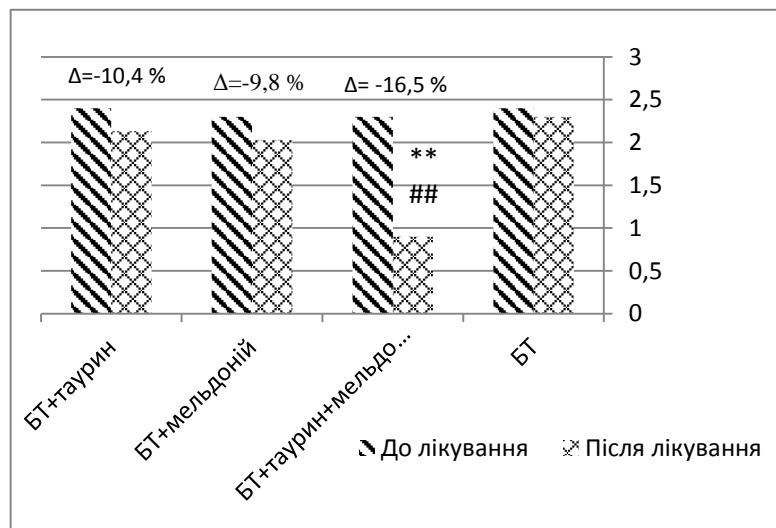


Рисунок 6.4. Динаміка пробіжок шлуночкової тахікардії на фоні прийому таурину та мельдонію, к-ть/добу.

Примітки:

1.Різниця показників достовірна порівняно з такими до лікування :

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .

2.Різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів на базовій терапії :

# -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,001$ .

Статистично значущих змін кількості пробіжок ШТ на фоні проведеного лікування в підгрупах монотерапії та у підгрупі базової терапії, не виявлено ( $p > 0,05$ ).

При оцінці впливу додаткового до базової терапії лікування на кількість надшлуночкових аритмій у хворих з ПКС та ЦД 2 типу, нами було виявлено, що кількість надшлуночкових аритмій у підгрупі комбінованого застосування таурину та мельдонію достовірно знизилася, порівняно із застосуванням монотерапії додатково до базової терапії у підгрупах 1 та 2 та базової терапії без додаткового лікування у підгрупі 4 ( $p < 0,001$  за критерієм Крускалла-Уолліса). При аналізі поєднаного впливу таурину та мельдонію на кількість надшлуночкових аритмій, було виявлено, що найбільшою мірою зменшилася добова кількість парних надшлуночкових екстрасистол - на 22,5% ( $p < 0,001$ ) (рис. 6.5).

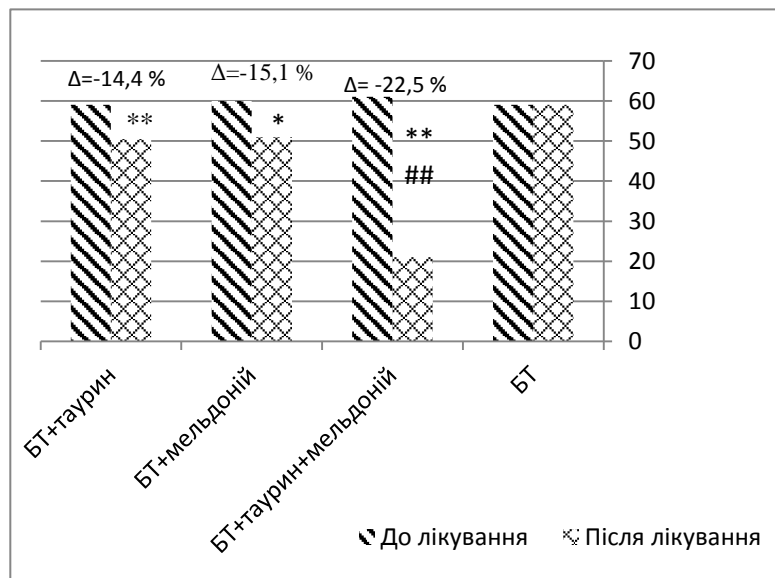


Рисунок 6.5. Динаміка парних надшлуночкових екстрасистол на фоні прийому таурину та мельдонію, к-ть/добу.

Примітки:

1. Різниця показників достовірна порівняно з такими до лікування :

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .

2. Різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів на базовій терапії: # -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,001$ .

Виявлено також достовірні зміни у підгрупах монотерапії, додаткової до базового лікування. У підгрупі таурину відмічалось зниження кількості парних надшлуночкових екстрасистол на 14,4% ( $p < 0,001$ ). Статистично значуще зменшення кількості парних надшлуночкових екстрасистол відмічалось і у підгрупі мельдонію - на 15,1% ( $p < 0,05$ ). Достовірних змін добової кількості парних надшлуночкових екстрасистол на фоні проведеного лікування у підгрупі базової терапії не виявлено ( $p > 0,05$ ) (рис. 6.5).

Отже, поєднане застосування таурину та мельдонію сприяє достовірно більшому ( $p < 0,001$  за критерієм Крускала-Уолліса) зниженню числа парних надшлуночкових екстрасистол як у порівнянні з підгрупами монотерапії, так підгрупою базового лікування (рис. 6.5).

Дещо в меншій ступені на фоні комбінованого впливу таурином та мельдонієм знизилася добова кількість пробіжок надшлуночкової тахікардії у підгрупі 3 – на 17,1% ( $p < 0,001$ ) (рис. 6.6).

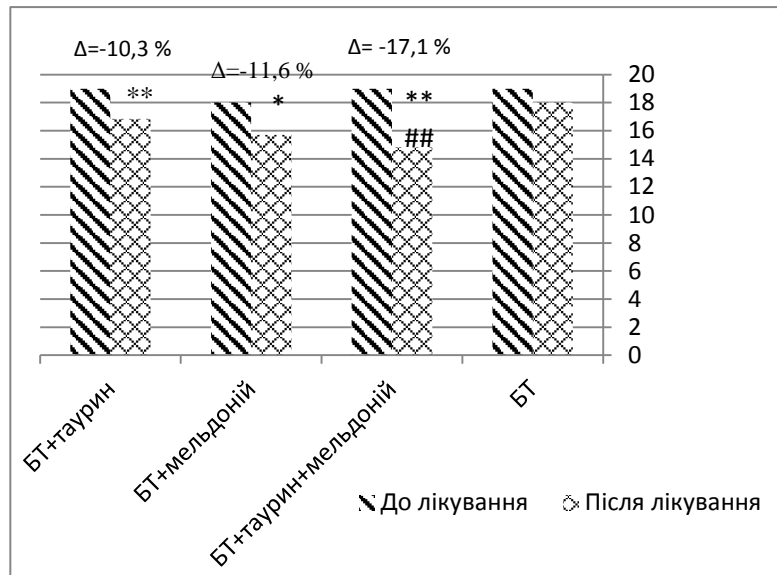


Рисунок 6.6. Динаміка пробіжок надшлуночкової тахікардії на фоні прийому таурину та мельдонію, к-ть/добу.

Примітки:

1. Різниця показників достовірна порівняно з такими до лікування:

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .

2. Різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів на базовій терапії: # -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,001$ .

Достовірні зміни добової кількості пробіжок НШТ на фоні проведеного лікування виявлені також у підгрупах монотерапії. У підгрупі таурину відмічалось зниження числа пробіжок НШТ на 10,3% ( $p < 0,001$ ). Статистично значуще зменшення кількості пробіжок НШТ виявлено і у підгрупі мельдонію - на 11,6% ( $p < 0,05$ ). Достовірних змін добової кількості пробіжок НШТ на фоні проведеного лікування у підгрупі базової терапії не виявлено ( $p > 0,05$ ) (рис. 6.6).

Порівняно із початковим етапом нашого дослідження визначено також достовірне зменшення пароксизмів фібриляції передсердь у підгрупі 3 - на 15,4% ( $p < 0,05$ ) (рис. 6.7).

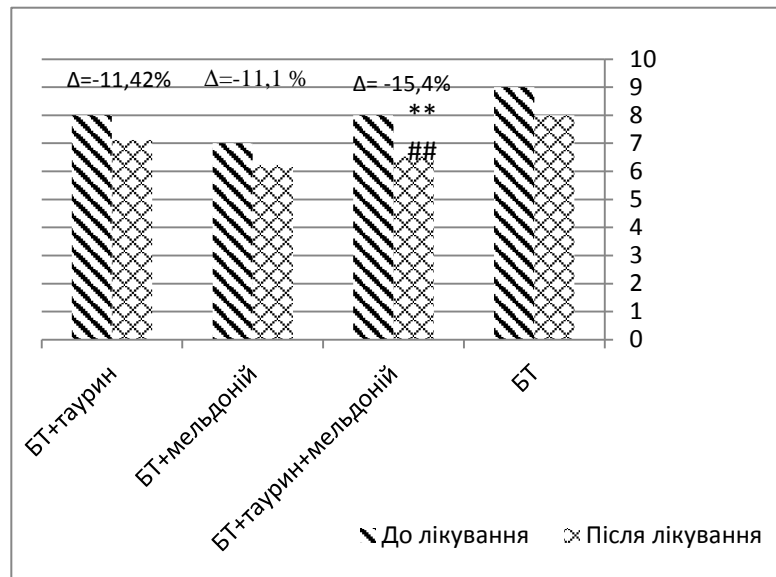


Рисунок 6.7. Динаміка пароксизмів фібриляції передсердь на фоні прийому таурину та мельдонію , к-ть/добу.

Примітки:

1. Різниця показників достовірна порівняно з такими до лікування :

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .

2. Різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів на базовій терапії: # -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,001$ .

Статистично значущих змін числа пароксизмів фібриляції передсердь протягом доби в процесі лікування у підгрупах монотерапії та підгрупі базової терапії не виявлено ( $p > 0,05$ ) (рис.6.7).

При аналізі результатів дослідження, нами виявлено достовірно ефективний вплив додаткового до базової терапії поєднаного застосування мельдонію і таурину на часові показники варіабельності серцевого ритму ( $p < 0,001$  за критерієм Крускалла-Уолліса).

Зокрема, було виявлено, що лікування підгрупи 3 порівняно із лікуванням підгруп, що перебували на монотерапії та на ізольованій базовій терапії, сприяло достовірному підвищенню одного з найбільш чутливих показників варіабельності серцевого ритму- SDNN, що характеризує сумарний ефект вегетативної регуляції кровообігу. Особливо виражене підвищення SDNN зафіксоване в нічний період. Порівняно із вихідним етапом дослідження, у

підгрупі комбінованого лікування мельдонієм і таурином спостерігалось достовірне зростання SDNN вночі на 21,7% (рис. 6.8, табл. 6.1).

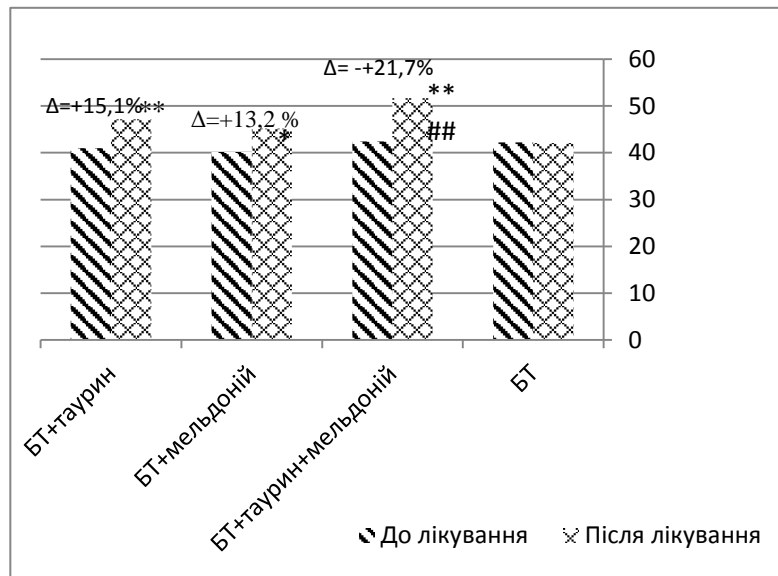


Рисунок 6.8. Динаміка нічних показників SDNN у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом 2 типу на фоні прийому таурину та мельдонію (Me (IQR)).

Примітки:

1. Різниця показників достовірна порівняно з такими до лікування :

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .

2. Різниця показників достовірна порівняно з такими у підгрупі базової терапії після 12 тижнів лікування :

# -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,001$ .

На фоні проведеного лікування виявлено також достовірні зміни у підгрупі 1. Визначено, що застосування таурину додатково до базової терапії сприяє достовірному зростанню SDNN на 14,4% ( $p < 0,001$ ). Статистично значуще підвищення SDNN відмічалось і у підгрупі мельдонію - на 13,2% ( $p < 0,05$ ). Достовірних змін SDNN на фоні проведеного лікування у підгрупі базової терапії не виявлено ( $p > 0,05$ ) (рис. 6.8).

Таким чином, лікування підгрупи 3 сприяє достовірно більшому ( $p < 0,05$  за критерієм Крускала-Уолліса) зростанню SDNN як у порівнянні з підгрупами монотерапії, так підгрупою базового лікування (Рис. 6.8).

Таблиця 6.1.

**Динаміка часових показників варіабельності серцевого ритму у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом 2 типу на фоні прийому таурину та мельдонію (Me (IQR)).**

Показник		Підгрупа 1 БТ+ТН (n=24)		Підгрупа 2 БТ+МЕ (n=22)		Підгрупа 3 БТ+МЕ+ТН (n=25)		Підгрупа 4 БТ (n=27)	
		1	2	1	2	1	2	1	2
mRR, мс	День	860,6 (845-871)	887,4 (865-891)	854,3 (842-861)	873,2 (868-881)*	864,3 (859-867)	910,2 (907-914)	843,2 (831-856)	846,2 (841-852)
	Ніч	951 (931-972)	961,1 (915-971)*	873,2 (861-881)	961,4 (951-971)*	957,2 (951-959)	997,2 (992-998)	953,1 (952-961)	955,1 (947-957)
SDNN, мс	День	36,41 (35-37,2)	37,45 (32-39,1)	36,33 (35-37,9)	38,11 (37,8-41,1)*	35,12 (34,6-37,2) #	41,11 (40,54-42,3) *##	35,34 (34,9-36,7)	35,58 (32-38,9)
	Ніч	41,13 (40-42,2) #	47,2 (41-43,1)	40,2 (40,1-41) #	45,3 (40,34-42) #	42,4 (41,5-45) #	51,3 (44,2-44) * ##	42,1 (41,1-43) #	42,2 (42,4-44)
RMSSD, мс	День	19,7 (18,3-21)	21,3 (20,1-22)	24,01 (23-25,2)	25,1 (24,4-27)	20,3 (19,9-24)	23,1 (22,1-25) *#	20,2 (18,9-22)	21,2 (19,9-21)
	Ніч	26,7 (23,1-26)	29,7 (23-27,2)	27,1 (28,2-34)	29,5 (33,1-35)	26,2 (25,3-27)	31,1 (31,2-34) *#	26,5 (29,2)	26,7 (34,1-37)
pNN 50, %	День	2,5 (1,97-2,7)	2,9 (2,34-2,8)	2,4 (2,21-2,6)	2,7 (2,23-2,7)	2,5 (2,54-2,9)	3,1 (3,97-4,13)*#	2,6 (2,87-3,12)	2,7 (3,1-3,7)
	Ніч	4,5 (4,4-4,7)	4,7 (4-4,8)	4,7 (5,9-6)	6,2 (6,1-6,2)	4,7 (4,7-5)	6,12 (6,1-6,2)	4,8 (4,6-5)	4,9 (5-5,2)

Примітки:

1-до лікування, 2-після 12 тижнів лікування

Різниця показників достовірна порівняно з такими до лікування :

\* -  $p < 0,05$  ; \*\* -  $p < 0,001$ .

Різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів ПГ4 після 12 тижнів лікування :

# -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,001$ .



При аналізі результатів лікування підгрупи 3 також виявлено зростання активності парасимпатичної складової регуляції серцевого ритму, що відобразилось у достовірному збільшенні рNN 50%, особливо виражене в денний період спостереження - на 21,1% ( $p < 0,001$ ) (рис. 6.8).

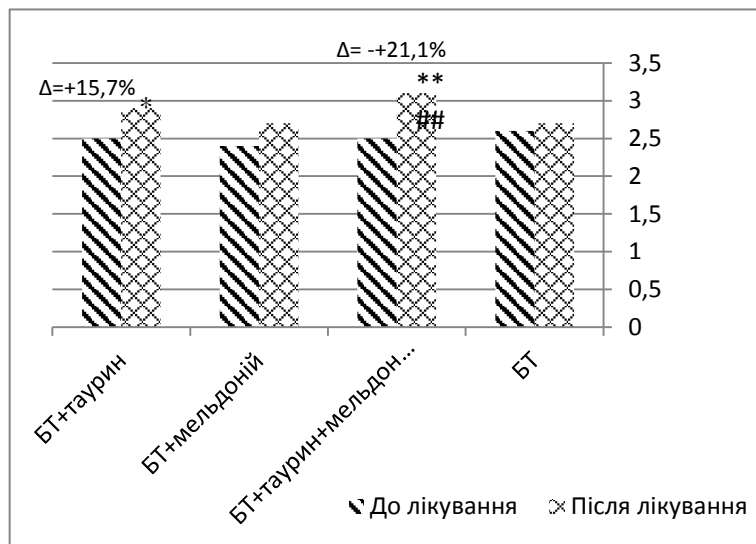


Рисунок 6.9. Динаміка денних показників рNN50 % у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом 2 типу на фоні прийому таурину та мельдонію (Me (IQR)).

Примітки:

1.Різниця показників достовірна порівняно з такими до лікування :

\* -  $p < 0,05$  ; \*\* -  $p < 0,001$ .

2.Різниця показників достовірна порівняно з такими у підгрупі 4 після 12 тижнів лікування :

# -  $p < 0,05$  ; ## -  $p < 0,001$ .

Достовірні зміни рNN 50% на фоні проведеного лікування виявлені також у підгрупі 1. Призначення таурину додатково до базової терапії сприяло підвищенню рNN 50% на 15,7% ( $p < 0,05$ ).

Статистично значущих змін рNN 50 % на фоні проведеного лікування у підгрупі мельдонію та підгрупі базової терапії не виявлено ( $p > 0,05$ ) (рис. 6.9).

Підвищення тонусу парасимпатичної нервової системи на фоні комбінованого лікування таурином та мельдонієм відобразилося і у зростанні значення RMSSD, більш вираженим в нічний період спостереження. У порівнянні із початковим етапом дослідження відмічено достовірне підвищення RMSSD вночі на 14,7% ( $p < 0,05$ ). Статистично значущих змін нічних RMSSD на фоні проведеного лікування у підгрупах 1, 2, 4 не виявлено ( $p > 0,05$ ) (рис. 6.9).

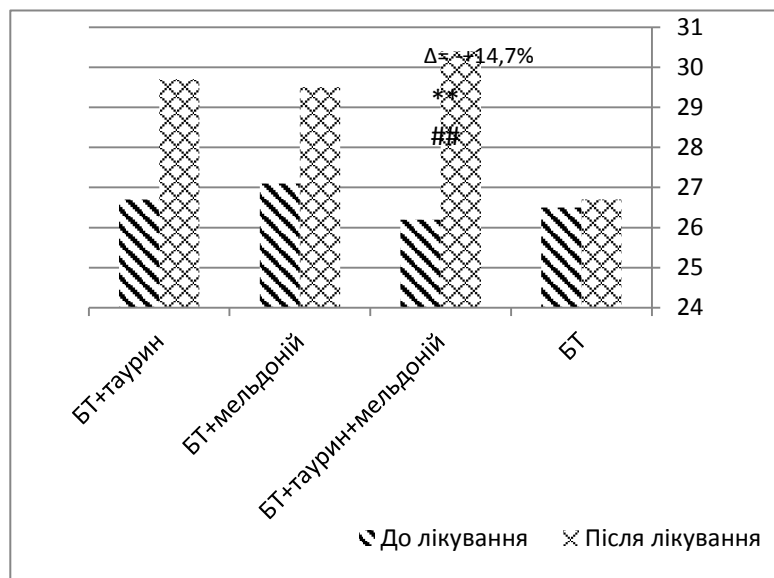


Рисунок. 6.10. Динаміка нічних показників RMSSD у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом 2 типу на фоні прийому таурину та мельдонію (Me (IQR)).

Примітки:

1. Різниця показників достовірна порівняно з такими до лікування :

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .

2. Різниця показників достовірна порівняно з такими у ПГ 4 після 12 тижнів лікування: # -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,001$ .

Надалі нами був проведений порівняльний аналіз спектральних показників варіабельності серцевого ритму до та після проведеного лікування. На вихідному етапі дослідження всі підгрупи були співставні за значеннями відповідних спектральних показників.

Досліджено, що комбіноване застосування мельдонію і таурину сприяє достовірному зменшенню вkladу симпатичної нервової системи та зростанню активності парасимпатичної нервової системи у регуляції серцевого ритму.

У порівнянні із періодом до призначення мельдонію і таурину, у підгрупі 3 найбільшою мірою змінилися значення HF вночі, що свідчить про підвищення на фоні лікування активності парасимпатичної нервової системи в цей період спостереження. Виявлено достовірне підвищення нічних показників HF на 19,85% ( $p < 0,001$ ).

При аналізі показників нічної активності парасимпатичної складової регуляції серцевого ритму, виявлено достовірні зміни значень HF у підгрупах монотерапії, додаткової до базового лікування. Так, у підгрупі таурину було зафіксовано зростання HF вночі на 13,82% ( $p < 0,001$ ). Статистично значуще підвищення активності парасимпатичної складової регуляції серцевого ритму виявлено і у підгрупі мельдонію (підгрупа 2). Визначено достовірне зростання HF у підгрупі 2 в нічний період спостереження на 6,5% ( $p < 0,05$ ). Статистично значущих змін нічних значень HF у підгрупі базової терапії не виявлено ( $p > 0,05$ ) (табл. 6.2, рис. 6.11).

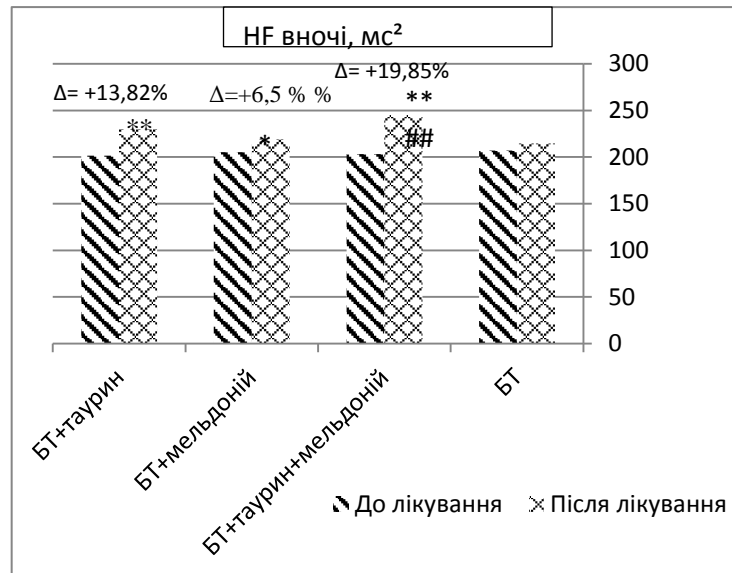


Рисунок 6.11. Динаміка нічних показників HF у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом 2 типу на фоні прийому таурину та мельдонію Me (IQR)).

Примітки:

1. Різниця показників достовірна порівняно з такими до лікування :

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .

2. Різниця показників достовірна порівняно з такими у підгрупі 4 після 12 тижнів лікування: # -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,001$ .

Дещо в меншій мірі змінилися значення показників активності парасимпатичної нервової системи вдень. На фоні комбінованого застосування таурину та мельдонію додатково до базової терапії, відмічалось достовірне зростання денних значень HF – на 17,93% ( $p < 0,001$ ), та HF% – на 17,81% ( $p < 0,05$ ) (рис.6.12).

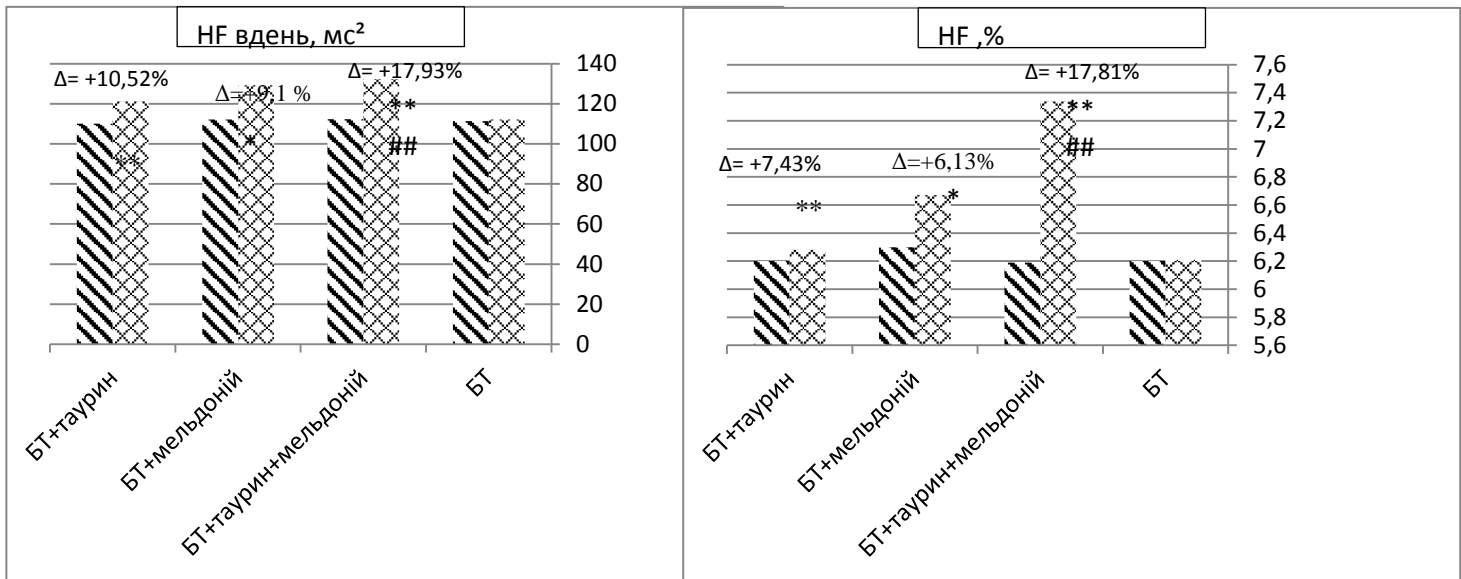


Рисунок 6.12. Динаміка денних показників HF та HF,% у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом 2 типу на фоні прийому таурину та мельдонію (Me (IQR)).

Примітки:

1. Різниця показників достовірна порівняно з такими до лікування :

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .

2. Різниця показників достовірна порівняно з такими у підгрупі 4 після 12

тижнів лікування: # -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,001$ .

При оцінці показників денної активності парасимпатичної нервової системи до та після проведеного лікування, виявлено достовірні зміни значень HF та HF% у підгрупах монотерапії, додаткової до базового лікування. Так, у підгрупі таурину (підгрупа 1) було зафіксовано зростання денних значень HF та HF% на 10,52% та 7,43% відповідно ( $p < 0,001$ ). Статистично значуще підвищення активності парасимпатичної складової регуляції серцевого ритму виявлено і у підгрупі мельдонію (підгрупа 2). Визначено достовірне зростання HF та HF% в денний період спостереження на 9,1% та 6,13% відповідно ( $p < 0,001$ ). Достовірних змін значень денних HF та HF % у підгрупі базової терапії не виявлено ( $p > 0,05$ ) (табл. 6.2, рис. 6.12).

Таким чином, лікування підгрупи 3 сприяє достовірно більшому ( $p < 0,001$ ) за критерієм Крускала-Уолліса) зростанню активності парасимпатичної складової регуляції серцевого ритму як у порівнянні з підгрупами монотерапії, так і з підгрупою базового лікування.

Аналіз результатів лікування підгрупи 3 виявив також зменшення надмірної активності симпатичної ланки регуляції серцевого ритму у хворих з ПКС та ЦД 2 типу. Поєднане застосування таурину та мельдонію додатково до базової терапії сприяло достовірному зниженню нічних значень LF norm – на 22,68% ( $p < 0,05$ ) (табл. 6.2).

Дещо меншою мірою в нічний період спостереження змінилися значення LF norm% - показника, що характеризує відсотковий вклад симпатичної нервової системи у регуляції серцевого ритму. Порівняно із періодом до призначення додаткового до базової терапії лікування, нічні показники LF norm% у підгрупі 3 достовірно зменшилися - на 15,93% ( $p < 0,05$ ).

Оцінка показників симпатичної регуляції серцевого ритму вночі виявила достовірні зміни значень LF% у підгрупах монотерапії, додаткової до базового лікування. У підгрупі 1 зафіксовано збільшення нічних LF% на 13,82% ( $p < 0,001$ ). Статистично значуще підвищення активності парасимпатичної складової регуляції серцевого ритму на фоні проведеного лікування виявлено і у підгрупі 2 - на 6,5% ( $p < 0,001$ ). Достовірних змін значень денних LF% у підгрупі базової терапії не виявлено ( $p > 0,05$ ) (табл. 6.2).

Денні показники симпатичної складової регуляції серцевого ритму також зазнали достовірних змін в процесі лікування, проте дещо в меншому ступені, ніж у нічний період спостереження. Виявлено, що комбіноване призначення таурину та мельдонію сприяло достовірному зниженню LF% вдень на 14,28% ( $p < 0,05$ ) порівняно із початковим етапом дослідження (табл. 6.2).

Отже, комплексне застосування таурину та мельдонію сприяє достовірно більшому ( $p < 0,05$  за критерієм Крускала-Уолліса) зниженню показників симпатичної регуляції серцевого ритму у порівнянні з підгрупами 1, 2, 4.

Таблиця 6.2

**Спектральні показники варіабельності серцевого ритму на фоні прийому таурину та мельдонію (Me (IQR)).**

Показник	Період Доби	Підгрупа 1 (n=24)		Підгрупа 2 (n=22)		Підгрупа 3 (n=25)		Підгрупа 4 (n=27)	
		1	2	1	2	1	2	1	2
TP, мс <sup>2</sup>	День	1560,61 (1445,3-1871,22)	1587,4 (1465,2-1691,1)*	1554,3 (1442,1-1561)	1573,22 (1368,1-1481,3*	1564,3 (1459-1867)	1800,2 (1907-2014)*#	1553,2 (1531,1-1616)	1555,2 (1549-1612,1)
	Ніч	1951,1 (1931,1-1972,2)	1961,1 (1915,1-1971,1)*	1953,2 (1947-1981,1)	1961,4 (1951,1-1971,2)*	1953,2 (1951,1-1959)	2194,2 (992-998)*##	1953,1 (1952,6-1961)	1955,1 (1947,2-1957)
VLF, мс <sup>2</sup>	День	700,41 (635,21-737,2)	717,45 (32,65-39,1)	716,33 (635,7-738)	728,11 (637,87-741,1)*	705,12 (634,67-737,2)	741,11 (640,54-742,3) *#	705,34 (634,32-736,78) #	705,58 (632,12-738,91)
	Ніч	941,13 (840,36-942,16)	942,2 (841,65-943,1)*	940,2 (840,1-941)	941,3 (840,34-942)*	942,4 (841,5-945)	965,03 (844,2-974)*#	942,1 (841,1-943)	943,2 (942,4-944)
VLF, %	День	39,7 (38,3-41)	37,3 (30,1-42)	38,01 (33-43,2)	37,1 (34,4-37)	37,3 (29,9-44)	33,1 (32,1-35) *#	38,2 (28,9-22)	38,1 (29,9-41)
	Ніч	46,7 (43,1-48)	44,9 (41-47,2)	47,1 (46,2-49)	45,1 (43-47)*	46,2 (45,3-47)	42,1 (41,2-47) *	46,5 (43-49,2)	46,4 (44,1-47)
HF, мс <sup>2</sup>	День	110,12 (98-1115)	121,2 (112-136)	112,2 (1,1-113)	129,2 (137,1-142)	112,1 (11,3-113)	132,3 (187-201)	110,2 (108-111)	123,6 (111-147)
	Ніч	201,43 * (178,6-215,65)	230,1 (221-235)	205,3 (201-207)	217,3 (213-224,7)*	203,1 (202-205)	245,3 (226-302)***#	207,1 (25-2111,3)	214,5 (212-216)
HF, %	День	6,2 (5,5-6,4)	6,28 (5,8-6,4)	6,3 (6,1-6,7)	6,67 (6,2-7)*	6,19 (6,1-7,1)	7,34 (7,1-7,7)*#	6,2 (7,8-9,3)	6,21 (9-11,8)
	Ніч	10,1 (7,6-12,2)	10,2 (9,7-13)	10,3 (10,1-12)	10,32 (16,7-19)*	10,5 (9,3-12,3)	11,2 (10,1-12)*#	10,5 (10,2-11,3)	10,5 (10-12)
LFmс <sup>2</sup>	День	220,76 (198,61-235,6)	241,3 (223-256,1)	223,12 (221-225,2)	236,3 (234-237,2)**	231,2 (230-234,2)	291,3 (287-295,1)***#	223,3 (221-225)	227,2 (224-231)
	Ніч	421,49 (376,6-515,03)	441,2 (438,1-445)*	421,2 (419-423,2)	441,3 (437-445,2)**	420,3 (427-432,5)	450,2 (457,1-463)*#	421,3 (418,1-427)	422,2 (418,1-441,1)
LF, %	День	13,91 (13-14)	14,11 (13,5-14)	14,1 (13,1-15)	14,2 (12,7-15)	13,72 (13,4-14)	15,21 (14,2-15,6)	14,17 (13,1-16)	14,18 (13,1-15)
	Ніч	21,3 (19,4-22,3)	21,2 (19,1-22,4)	21,1 (19,1-22,3)	21,3 (19,1-22,3)	21,1 (19,1-22,3)	21,8 (18,7-22)	21,1 (19,1-22,3)	21,15 (19,2-22,4)
LF norm	День	25,2 (24-26)	28,2 (19-24)	25,3 (24-26)	27,3* (19-24)	25,1 (23-26)	30,1 *# (19,4-23)	25,1 (23-26)	24,8 (23-26)
	Ніч	44,2 (41-45)	40,2 (64,4-67)	43,9 (41-44)	41,2 (64,4-67)	44,2 (41-45)	34,1 (31-45)	44,3 (41-45)	44,2 (40-45)

Примітки:

1-до лікування,2-після 12 тижнів лікування

Різниця показників достовірна порівняно з такими до лікування :

\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,001$ .

Різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів ПГ4 після 12 тижнів лікування : # -  $p < 0,05$ , ## -  $p < 0,001$ .

Надалі було проведено оцінку впливу додаткового до базової терапії застосування мельдонію і таурину на показники ішемії міокарда.

Досліджено, що лікування підгрупи 3 сприяє достовірному зниженню загальної та максимальної тривалості епізодів ішемії за даними ХМ ЕКГ. Порівняно із вихідним етапом дослідження на фоні поєднаного застосування таурину та мельдонію спостерігалось зниження  $ST_{sum}$ – на 20,5% ( $p<0,001$ ) та  $ST_{max}$ - 15,13% ( $p<0,001$ ).

При оцінці показників ішемії міокарда виявлено достовірні зміни значень у підгрупах монотерапії, додаткової до базового лікування. У підгрупі 1 зафіксовано достовірне зниження  $ST_{sum}$ – на 10,42% та  $ST_{max}$ - на 11,32% ( $p<0,001$ ). У підгрупі 2 на фоні проведеного лікування виявлено статистично значуще зменшення  $ST_{sum}$ – на 14,1% та  $ST_{max}$ - на 15,1% ( $p<0,05$ ). Достовірних змін значень загальної та максимальної тривалості епізодів ішемії у підгрупі базової терапії не виявлено ( $p>0,05$ ) (рис. 6.13).

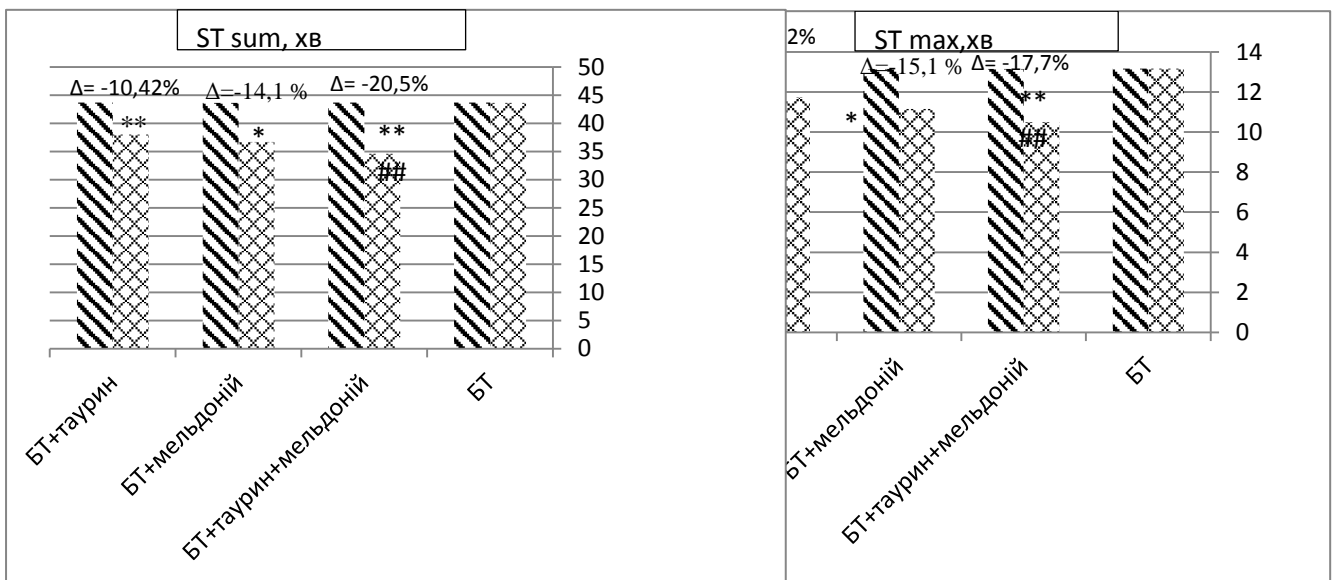


Рисунок. 6.13. Динаміка  $ST_{sum}$ ,  $ST_{max}$  у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом 2 типу на фоні прийому таурину та мельдонію дигідрату (Me (IQR)).

Примітки :

1-до лікування,2-після 12 тижнів лікування.



Різниця показників достовірна порівняно з такими до лікування :

\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,001$ .

Різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів ПГ4 після 12 тижнів лікування : # -  $p < 0,05$ , ## -  $p < 0,001$ .

## **6.2. Порівняльна оцінка медикаментозного впливу на параметри амінокислотного, ліпідного та вуглеводного обміну**

Результати масштабних епідеміологічних досліджень свідчать про існування зв'язку між рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), ризиком розвитку серцево-судинних захворювань та летальним виходом захворювання. Доведено, що при збільшенні рівня глікозильованого гемоглобіну на 1% ризик серцево-судинних захворювань зростає на 10%, а компенсація цукрового діабету покращує перебіг діабетичної автономної нейропатії та сприяє різкому зменшенню розвитку ускладнень [14, 25, 48, 35].

Інсулінорезистентність та гіперінсулінемія супроводжуються розвитком дисліпідемії, що характеризується підвищенням концентрації тригліцеридів та зниженням концентрації ліпопротеїдів високої щільності в плазмі крові [42]. Частинки ліпопротеїдів дуже низької щільності характеризуються меншим розміром, мають ядро холестерину, більше за щільністю, відповідні рецептори активніше захоплюють їх з кровотоку. Як результат, вони характеризуються дуже високою атерогенністю. Гіперінсулінемія також стимулює катаболізм ліпопротеїдів високої щільності [27].

Гіпераміноцидемія, характерна для цукрового діабету 2 типу, є результатом зміненого катаболізму амінокислот в умовах інсулінорезистентності. Енергія АТФ, що утворюється при катаболізмі глюкози, витрачається на синтез білка. Як результат недостатнього забезпечення процесу синтезу білка енергією, при гіперінсулінемії спостерігається зниження величини включення амінокислот у білки та

відбувається їхнє накопичення у крові хворих на цукровий діабет 2 типу [52, 97, 128].

Існує значна кількість переконливих доказів, що підтверджують антиатерогенний та гіпоглікемічний ефекти мельдонію і таурину [34, 53, 76]. Поряд із тим, результати дії комплексного призначення мельдонію і таурину та їхній вплив на амінокислотний склад крові не вивчалися.

Метою даного розділу є оцінка динаміки параметрів амінокислотного, ліпідного та вуглеводного метаболізму у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та супутнім цукровим діабетом 2 типу, на фоні додаткового до базової терапії комплексного застосування таурину та мельдонію протягом 12 тижнів спостереження.

Виявлено, що комплексне застосування таурину та мельдонію сприяє достовірному зниженню концентрації амінокислот з розгалуженим ланцюгом, найбільшою мірою – лейцину. Порівняно із періодом до призначення додаткового лікування, концентрація лейцину у підгрупі 3 зменшилася на 44% ( $p < 0,001$ ).

На фоні проведеного лікування зменшилася також концентрація лейцину у підгрупі 1. Визначено, що додаткове призначення таурину сприяє достовірному зниженню концентрації лейцину на 18,5% ( $p < 0,001$ ). Статистично значущих змін вмісту лейцину у підгрупах 2 та 4 не виявлено ( $p > 0,05$ ) (табл. 6.3, рис.6.14).

Таблиця 6.3.

**Динаміка концентрації амінокислот на фоні прийому таурину та мільдонію, мг/100 мл (Me (IQR))**

Показник	Підгрупа 1 n=24		Підгрупа 2 n=22		Підгрупа 3 n=25		Підгрупа 4 n=27	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Лізин	2,718 (2,54-2,86)	2,453 (2,32-2,61)	2,520 (2,44-2,96)	2,518 (2,53-2,86)	2,418 (2,34-2,86)	2,618 (2,54-2,86)	2,718 (2,54-2,86)	2,718 (2,54-2,86)
Гістидин	0,914 (0,75-1,12)	0,917 (0,69-1,14)	0,915 (0,92-1,12)	0,916 (0,87-1,14)	0,912 (0,79-1,12)	0,910 (0,87-1,01)	0,912 (0,73-1,0)	0,917 (0,69-1,1)
Аргінін	0,19 (0,13-0,22)	0,27 (0,23-0,3)	0,18 (0,15-0,33)	0,31 (0,15-0,39)	0,21 (0,13-0,24)	0,35 (0,17-0,41)	0,19 (0,13-0,22)	0,2 (0,15-0,22)
Таурин	0,186 (0,15-0,3)	0,278 (0,24-0,3)	0,189 (0,2-0,262)	0,26 (0,25-0,4)	0,184 (0,17-0,2)	0,35 (0,27-0,4)	0,19 (0,17-0,3)	0,18 (0,17-0,2)
Аспарагін	0,271 (0,19-0,31)	0,272 (0,18-0,34)	0,268 (0,2-0,35)	0,27 (0,18-0,35)	0,27 (0,15-0,31)	0,271 (0,17-0,34)	0,26 (0,19-0,31)	0,27 (0,18-0,35)
Треонін	1,345 (1,32-1,36)	1,37 (1,31-1,39)	1,31 (1,3-1,37)	1,32 (1,3-1,38)	1,34 (1,3-1,39)	1,41 (1,3-1,42)	1,29 (1,3-1,38)	1,31 (1,3-1,37)
Серин	1,421 (1,32-1,45)	1,45 (1,3-1,49)	1,37 (1,2-2,1)	1,43 (1,33-1,45)	1,405 (1,0-1,7)	1,39 (1,2-2,1)	1,37 (1,2-2,1)	1,45 (1,33-1,45)
Глутамінова кислота	1,917 (1,3-1,934)	1,89 (1,1-2,14)	1,876 (1,7-1,91)	1,92 (1,5-2,14)	1,85 (1,23-1,3)	1,75 (1,64-1,91)	1,89 (1,1-2,2)	1,87 (1,81-1,9)
Пролін	1,715 (1,56-1,65)	1,727 (1,56-1,85)	1,675 (1,43-1,98)	1,69 (1,43-1,98)	1,653 (1,64-1,71)	1,69 (1,64-1,71)	1,69 (1,6-1,7)	1,76 (1,64-1,71)
Гліцин	1,311 (1,2-1,34)	1,29 (1,2-1,4)	1,301 (1,2-1,34)	1,31 (1,2-1,4)	1,31 (1,2-1,35)	1,24 (1,1-1,9)	1,309 (1,2-1,34)	1,3 (1,2-1,4)
Аланін	6,27 (6,11-6,34)	6,24 (6,18-6,27)	6,25 (6,11-6,38)	6,23 (6,19-6,27)	6,24 (6,11-6,34)	2,24 (2,18-3,27)	6,27 (6,17-6,27)	6,26 (6,18-6,27)
Цистин	0,987 (0,93-1,0)	0,95 (0,93-1,0)	1,121 (1,1-1,7)	1,15 (1,1-1,7)	1,124 (1,19-1,34)	1,121 (1,1-1,7)	0,987 (0,93-1,0)	0,95 (0,93-1,0)
Валін	2,715 (2,33-2,82)	2,33*# (2,24-2,71)	2,641 (1,98-2,56)	2,42*# (2,11-2,49)	2,615 (2,23-2,85)	1,63***## (1,24-2,51)	2,702 (2,35-2,82)	2,7 (2,24-2,71)
Метіонін	0,213 (0,14-0,25)	0,375 (0,24-0,4)	0,224 (0,221-0,5)	0,324 (0,17-0,36)	0,221 (0,18-0,245)	0,535 (0,17-0,61)	0,215 (0,14-0,27)	0,217 (0,2-0,4)
Ізолейцин	0,898 (0,76-0,95)	0,785*# (0,73-0,84)	0,876 (0,77-0,89)	0,791*# (0,75-0,85)	0,991 (0,73-0,89)	0,494***## (0,73-0,89)	0,897 (0,76-0,95)	0,892 (0,79-0,88)
Лейцин	2,412 (2,35-2,44)	1,16*# (0,98-1,25)	2,357 (2,35-2,44)	1,15*# (0,98-1,45)	2,415 (2,35-2,44)	0,93*# (0,78-1,14)	2,421 (2,05-2,44)	2,38 (2,11-2,5)
Тирозин	1,616 (1,59-1,73)	1,58 (1,34-1,72)	1,623 (1,27-1,86)	1,617 (1,613-1,7)	1,617 (1,54-1,83)	0,65 (0,45-0,82)	1,614 (1,612-1,624)	1,608 (1,6-1,63)
Фенілаланін	1,213 (1,17-1,25)	1,19 (1,17-1,24)	1,25 (1,21-1,29)	1,18 (1,12-1,27)	1,23 (1,14-1,33)	0,69 (0,45-0,78)	1,24 (1,16-1,33)	1,21 (1,18-1,27)
Глутамін	9,518 (9,31-9,63)	9,452 (9,12-9,62)	9,123 (9,15-9,14)	9,126 (9,15-9,17)	9,452 (9,12-9,62)	9,47 (9,12-9,62)	9,49 (9,12-9,62)	9,53 (9,12-9,62)
Аміак	0,817 (0,78-0,84)	0,814 (0,812-0,85)	0,679 (0,65-0,69)	0,667 (0,64-0,68)	0,391 (0,37-0,42)	0,412 (0,38-0,45)	0,397 (0,37-0,43)	0,354 (0,32-0,37)
Сума	53,235 (52,4-54,1)	49,24 (42,4-52,1)	52,21 (50,4-55,1)	48,75 (43,4-52,6)	52,28 (50,4-55,1)	44,1 (43,2-46,1)	53,22 (52,4-54,1)	52,96 (50,4-57,1)

Примітки:

1-до лікування, 2-після 12 тижнів лікування

Різниця показників достовірна порівняно з такими до лікування :

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .

Різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів ПГ4 після 12 тижнів лікування :# -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,001$ .

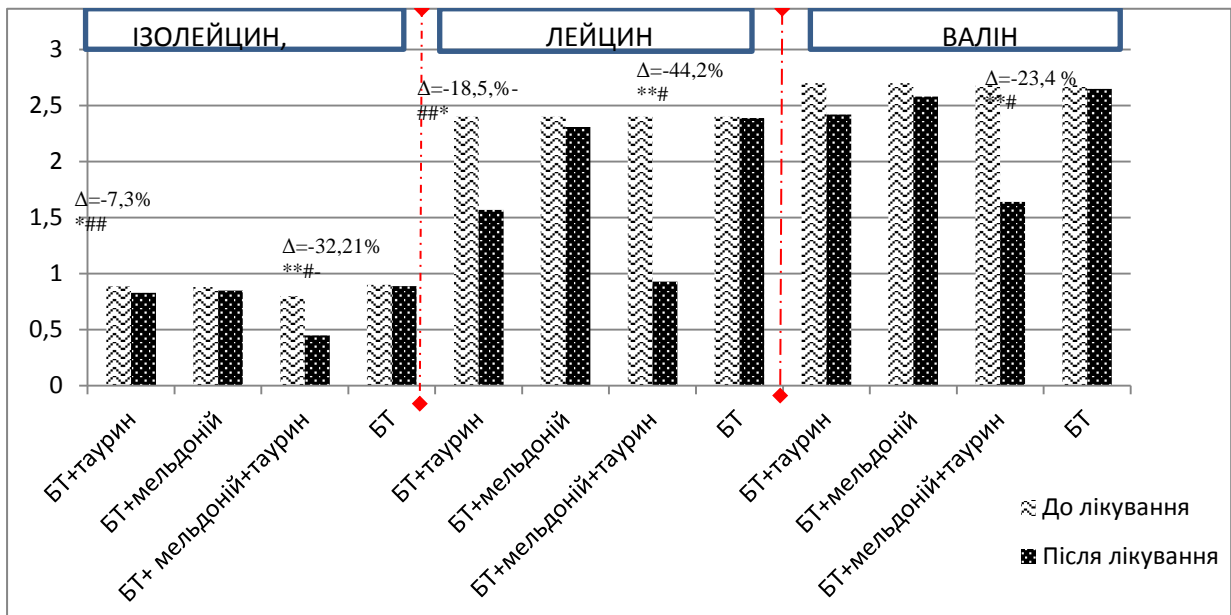


Рисунок 6.14. Динаміка концентрації амінокислот з розгалуженим ланцюгом у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом 2 типу на фоні прийому таурину та мельдонію (Me (IQR)), мг/100 мл (Me (IQR)).

Примітки:

1. Різниця показників достовірна порівняно з такими до лікування :

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .

2. Різниця показників достовірна порівняно з такими у підгрупі 4 після 12 тижнів лікування :

# -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,001$ .

Дещо в меншому ступені на фоні поєднаного призначення таурину та мельдонію достовірно зменшилася концентрація ізолейцину – на 32,21% ( $p < 0,05$ ). Монотерапія таурином сприяла достовірному зниженню вмісту ізолейцину на 7,3%, мельдонієм – на 3,84% ( $p < 0,05$ ). Статистично значущих змін вмісту лейцину у підгрупах 2 та 4 не виявлено ( $p > 0,05$ ) (табл.6.3, рис.6.14).

Визначено також зниження вмісту валіну у підгрупі комбінованої терапії – на 23,4% ( $p < 0,001$ ). Статистично значущих змін концентрації валіну на фоні проведеного лікування у підгрупах монотерапії та підгрупі базової терапії не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Порівняно із вихідним етапом дослідження, концентрація таурину достовірно зросла у підгрупі 3 на 35,47 % ( $p < 0,001$ ). Статистично значуще підвищення вмісту таурину виявлено і у підгрупі 1 – на 8,7% ( $p < 0,05$ ).

Тобто, поєднане застосування таурину та мельдонію сприяє достовірно більшому зростанню вмісту таурину у порівнянні із монотерапією таурином ( $p < 0,001$  за критерієм Крускала-Уолліса). Достовірних змін концентрації таурину на фоні проведеного лікування у підгрупах 2, 4 не виявлено ( $p > 0,05$ ).

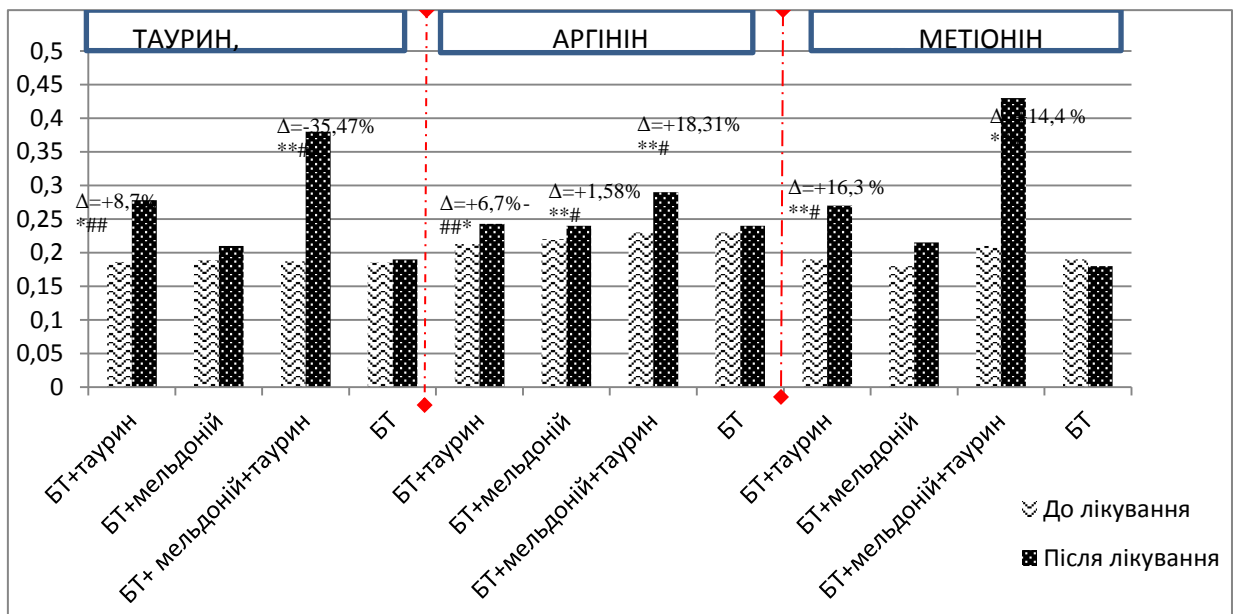


Рисунок 6.15. Динаміка концентрації таурину, аргініну та метіоніну, мг/100 мл у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом 2 типу на фоні прийому таурину та мельдонію (Me (IQR)).

Примітки:

1.Різниця показників достовірна порівняно з такими до лікування:

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .

2.Різниця показників достовірна порівняно з такими у підгрупі 4 після 12 тижнів лікування: # -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,001$ .

Досліджено, що на фоні лікування підгрупи 3 достовірно зросла також концентрація іншої сірковмісної амінокислоти – метіоніну. Виявлено, що комбіноване призначення таурину та мельдонію сприяє статистично значущому підвищенню концентрації метіоніну на 32,3% ( $p < 0,05$ ).

Статистично значуще підвищення вмісту метіоніну виявлено і в результаті застосування таурину додатково до базової терапії – на 16,3% ( $p < 0,001$ ). Достовірних змін концентрації метіоніну у підгрупах монотерапії мельдонієм та базової терапії не виявлено ( $p > 0,05$ ) (рис. 6.15, табл. 6.4).

Порівняно із періодом до початку лікування, відмічалось достовірне зростання концентрації аргініну – аліфатичної основної амінокислоти як у підгрупі комбінованої терапії, так і у підгрупі монотерапії таурином. Вміст аргініну статистично значуще зріс у підгрупі 3 на 18,31% ( $p < 0,001$ ). Меншою мірою значення аргініну достовірно збільшилися у підгрупі 1 – на 6,7% ( $p < 0,05$ ). Достовірних змін концентрації аргініну на фоні проведеного лікування у підгрупі базової терапії та не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, поєднане застосування таурину та мельдонію сприяє достовірно більшому зростанню вмісту сірковмісних та аліфатичних основних амінокислот у порівнянні із монотерапією таурином ( $p < 0,05$  за критерієм Крускала-Уолліса).

Надалі було проаналізовано вплив додаткового до базової терапії лікування мельдонієм та таурином на визначені в процесі дослідження показники вуглеводного обміну. На вихідному етапі дослідження всі підгрупи були співставні за значеннями за значеннями відповідних показників.

В результаті оцінки визначених параметрів вуглеводного обміну, було виявлено вплив комбінованого лікування таурином та мельдонієм на показники інсулінорезистентності у підгрупі 3. Значення індексу НОМА на фоні проведеного лікування зменшилися у цій підгрупі найбільшою мірою, порівняно із іншими показниками вуглеводного метаболізму – на 20,4% ( $p < 0,001$ ). Дещо меншою мірою у підгрупі мельдонію та таурину достовірно знизилися значення глюкози натще - на 18,3% ( $p < 0,001$ ) та глікованого гемоглобіну - на 17,1% ( $p < 0,05$ ).

Через 12 тижнів лікування спостерігалось зниження показників вуглеводного обміну і у підгрупі таурину: індекса НОМА – на 7,41%, глюкози натще - на 3,7%, глікованого гемоглобіну - на 6,9%, проте ці зміни були

недостовірними. У підгрупі мeldonію визначено зниження індекса НОМА – на 4,7% ( $p < 0,001$ ), глюкози натще - на 2,7%, глікованого гемоглобіну - на 3,3% ( $p > 0,05$ ). Достовірних змін параметрів вуглеводного обміну на фоні проведеного лікування у підгрупі базової терапії також не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, поєднане застосування таурину та мeldonію сприяє достовірно більшому зниженню параметрів вуглеводного обміну у порівнянні із монотерапією та ізольованою базовою терапією ПКС та ЦД 2 типу ( $p < 0,05$ ) за критерієм Крускала-Уолліса).

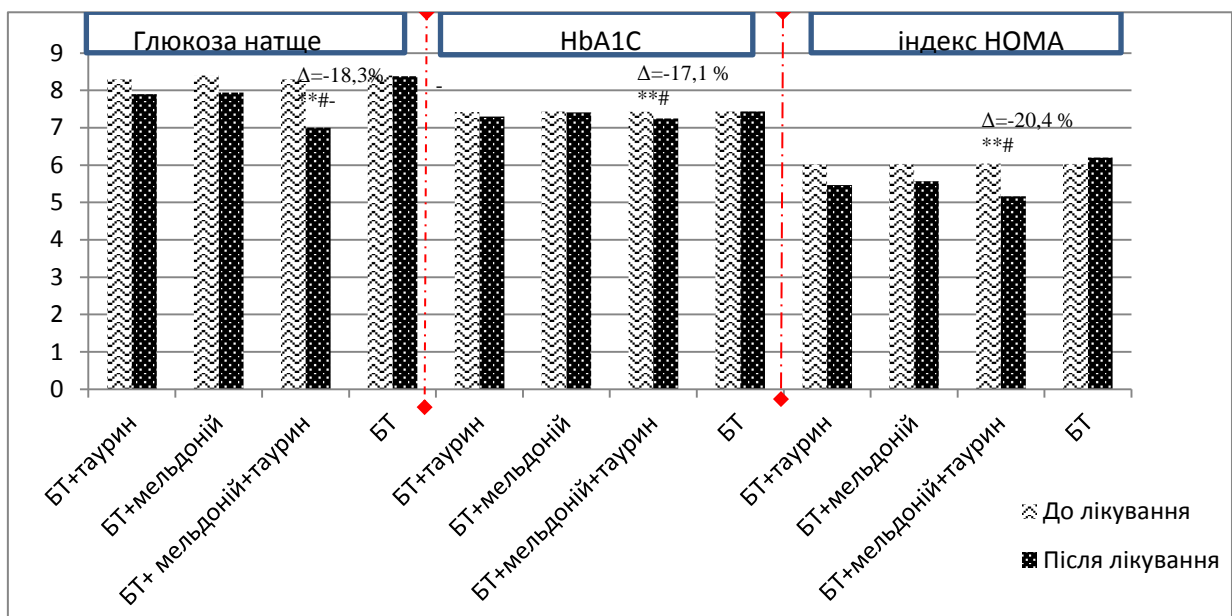


Рисунок 6.16. Динаміка показників вуглеводного обміну у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом 2 типу на фоні прийому таурину та мeldonію (Me (IQR)).

Примітки:

1.Різниця показників достовірна порівняно з такими до лікування :

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .

2.Різниця показників достовірна порівняно з такими у підгрупі 4 після 12 тижнів лікування :

# -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,001$ .

Отримані нами дані узгоджуються з результатами попередніх досліджень. Вважають, що тауринзалежне зниження рівня глюкози у крові хворих з

цукровим діабетом може бути пов'язане з його протективною дією на  $\beta$ -клітини острівців підшлункової залози. Встановлено, що таурин сприяє активній експресії генів до інсуліну, рецептору глюкокінази, Glut-2. Окрім того, виявлена достовірно вища тирозинкіназна активність інсулінових рецепторів на рівні скелетної мускулатури як при базальній секреції, так і при інсулінстимульованій відповіді [61, 98].

Накопичено також значний експериментальний та клінічний досвід, що свідчить не лише про роль таурину у регуляції рівня глюкози, але й про його позитивний вплив на вираженість інсулінорезистентності. В ході клінічних досліджень у пацієнтів з ожирінням або надлишковою масою тіла, перорально введений таурин знижував вираженість інсулінорезистентності та покращував ліпід-індуковану функціональну декомпенсацію  $\beta$ -клітин за рахунок зниження оксидативного стресу. Експериментально підтверджено теорію зниження інсулінорезистентності під впливом таурину як результат модуляції стану фосфорилування рецепторів IRS-1, IRS-2, AKt та JNK-1 у периферичних тканинах та шляхом прямої взаємодії з рецептором інсуліну [111, 118, 130].

Обговорюються і інші молекулярні механізми, що опосередковують вплив таурину на вираженість ожиріння, дисліпідемію, ренін-ангіотензин-альдостеронову та калікреїн-кінінову системи, вазодилатуючі властивості цієї амінокислоти. Попередження розвитку дефіциту таурину розглядають як ефективний захід щодо профілактики метаболічного синдрому [68, 138].

Доведено, що мельдоній знижує концентрацію глюкози в крові, не підвищуючи при цьому концентрацію інсуліну. Виявлено, що комбінування мельдонію з метформіном володіє синергетичним ефектом у плані зниження концентрації глюкози та інсуліну, а також допомагає запобігати набору ваги і знижує ризик лактатацидозу. Вважається, що вплив мельдонію на процеси, пов'язані з ЦД, ґрунтується на зниженні концентрації ацилкарнітинів, що беруть участь у розвитку інсулінорезистентності [34].

Мельдоній, знижуючи карнітин-залежний транспорт жирних кислот у мітохондрії м'язової тканини, сприяє зниженню мітохондріального окисного



стресу. При цьому, цей метаболічний препарат обмежує транспорт лише довголанцюгових жирних кислот, у той час як коротколанцюгові можуть вільно проникати у мітохондрії та окислюватися у них, при цьому не відбувається накопичення вільних жирних кислот всередині мітохондрій. Це вигідно відрізняє мельдоній від багатьох інших метаболічних засобів, оскільки він таким чином не пригнічує мітохондріальне дихання. Саме вплив на мітохондріальний окисний стрес є спільним у механізмах дії мельдонію та таурину і може бути патогенетичним підґрунтям їхнього синергізму [57, 71].

Надалі було вивчено вплив додаткового до базової терапії лікування мельдонієм та таурином на показники ліпідного обміну. На вихідному етапі дослідження всі підгрупи були співставні за значеннями відповідних показників.

На фоні поєднаної терапії мельдонієм та таурином показники ліпідного обміну достовірно зменшились у підгрупі 3, найбільшою мірою – загальний холестерин. Його значення статистично значуще знизилась порівняно із періодом до початку лікування на 19,8% ( $p < 0,001$ ). Дещо меншою мірою лікування підгрупи 3 вплинуло на вміст тригліцеридів - зафіксовано їх зниження їх рівня на 18,4% ( $p < 0,001$ ). Достовірно зменшилось на фоні комбінованого лікування також значення співвідношення АпоВ/АпоА1 - на 17,2% ( $p < 0,05$ ).

Через 12 тижнів лікування виявлено достовірне зниження показників ліпідного обміну і у підгрупах монотерапії. Призначення таурину сприяло достовірному зниженню співвідношення АпоВ/АпоА1 - на 11,58% . Дещо в меншому ступені на фоні лікування таурином достовірно зменшився рівень загального холестерину - на 13,9%, проте зміни були недостовірними.

У підгрупі мельдонію визначено с зниження співвідношення АпоВ/АпоА1 - на 12,8% ( $p < 0,05$ ). Дещо меншою мірою на фоні лікування мельдонієм достовірно зменшилися показники тригліцеридів та загального холестерину :на 14,7% ( $p < 0,05$ ) та 14,4% відповідно, проте зміни були недостовірними.

Достовірних змін параметрів ліпідного обміну на фоні проведеного лікування у підгрупі базової терапії не виявлено ( $p > 0,05$ ) (рис.6.17, табл. 6.4).

Отже, поєднане застосування таурину та мельдонію сприяє достовірно більшому зниженню параметрів ліпідного обміну у порівнянні із монотерапією та ізольованою базовою терапією ПКС та ЦД 2 типу ( $p < 0,001$ ) за критерієм Крускала-Уолліса).

Механізмом, що пояснює ліпідознижувальний ефект мельдонію, є здатність цього препарату впливати на обмін карнітину у печінці із подальшою активізацією процесів окиснення жирних кислот у ній та зниженням рівня ліпопероксидів у крові. Окрім того, мельдоній зменшує інтенсивність ліпопероксидації та підвищує активність ендогенних антиоксидантів, нівелюючи наслідки окисного стресу [4, 9, 34].

Антиатерогенну дію таурину пояснюють декількома механізмами. По-перше, застосування таурину прискорює зниження рівнів холестерину в сироватці крові. Цей ефект пояснюють збільшенням активності 7 $\alpha$ -гідроксилази, яка прискорює деструкцію холестерину. В той же час лікування таурином пов'язано із зменшенням активності 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктази, що обмежує швидкість біосинтезу холестерину. По-друге, вплив на клітини печінки протягом 24 годин таурином призводить до зниження біосинтезу складних ефірів холестерину і тригліцеридів. Оскільки вміст тригліцеридів в печінці і складних ефірів холестерину є детермінантою синтезу ліпопротеїнів у печінці, таурин специфічно зменшує секрецію ліпопротеїнів, що містять структурний білок, аполіпопротеїн В100. Аполіпопротеїн В100 є основним структурним білком як ЛПНЩ, так і їхніх попередників, ЛПДНЩ. По-третє, таурин захищає ендотеліальні клітини судинної тканини від токсичності, викликані глюкозою і окисленням ЛПНЩ, що є раннім етапом розвитку атеросклерозу [110, 128]. Також було висловлено припущення, що таурин захищає ендотеліальні клітини від патологічного впливу гомоцистеїну шляхом зниження гіпергомоцистеїнемії [92].

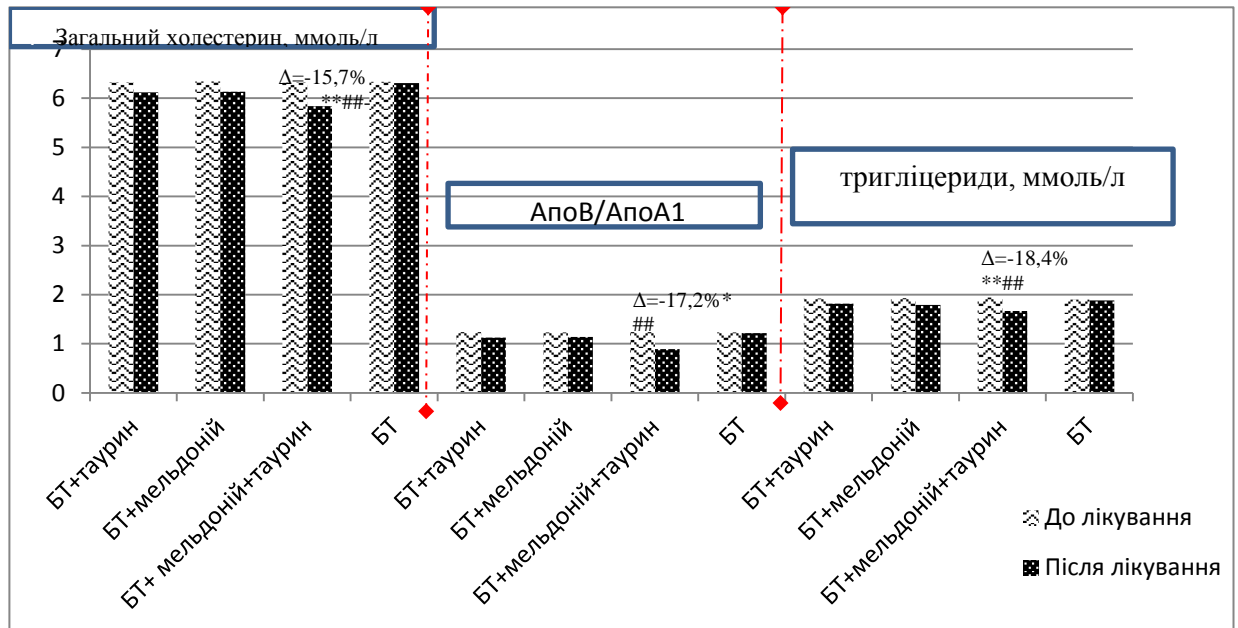


Рисунок 6.17. Динаміка показників ліпідного обміну у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом 2 типу на фоні прийому таурину та мельдонію (Me (IQR)).

Примітки:

1.Різниця показників достовірна порівняно з такими до лікування :

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .

2.Різниця показників достовірна порівняно з такими у підгрупі 4 після 12 тижнів лікування: # -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,001$ .

Таблиця 6.4.

**Динаміка показників ліпідного та вуглеводного обміну у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом 2 типу на фоні прийому таурину та мельдонію (Me (IQR)).**

Показник	Підгрупа 1 БТ+ТН n=24		Підгрупа 2 БТ+МЕ n=22		Підгрупа 3 БТ+ТН+МЕ n=25		Підгрупа 3 БТ n=27	
	1	2	1	2	1	2	1	2
НЬА1С,%	7,42 (7,38-7,61)	7,24 (7,18-7,51)	7,44 (7,36-7,71)	7,43 (7,36-7,72)	7,42 (7,09-7,41)	6,28**# (6,09-6,41)	7,43 (7,36-7,72)	7,18 (7,09-7,41)
Глюкоза, ммоль/л	8,8 (7,7-9,1)	8,5 (7,9-8,7)	8,9 (7,7-9,2)	8,6 (7,5-9,1)	8,7 (6,4-7,5)	7,1**# (6,9-7,4)	8,7 (7,5-9,1)	7,0 (6,4-7,5)
Індекс НОМА	6,02 (5,1-6,16)	5,47**# (4,7-6,2)	6,03 (5,2-6,19)	6,04**# (5,2-6,23)	5,17 (4,3-6,2)	5,57**## (4,9-6,4)	6,04 (5,2-6,23)	5,17 (4,3-6,2)
Інсулін, мкОд/мл	26,7 (23,4-27,8)	24,8 (23,4-26,5)	26,4 (23,4-26,7)	26,5 (23,1-26,7)	23,8 (23,1-25,5)	25,0 (23,3-26,2)	26,5 (23,1-26,7)	23,8 (23,1-25,5)
Аполіпропротеї н АІ г/л	0,93 (0,75-1,3)	1,17** (0,97-1,3)	0,89 (0,7-0,96)	0,95* (0,73-1,4)	1,31 (0,97-1,3)	1,16**## (0,97-1,3)	0,95 (0,73-1,4)	1,31 (0,97-1,3)
Аполіпропротеї н В г/л	1,37 (0,19-1,31)	0,97** (0,68-1,34)	1,38 (0,9-1,35)	1,35* (0,15-1,71)	0,71 (0,17-0,94)	0,98**## (0,68-1,35)	1,35 (0,15-1,71)	0,71 (0,17-0,94)
АпоВ/АпоАІ	1,24 (1,12-1,36)	1,15** (1,01-1,39)	1,22 (1,1-1,37)	1,24* (1,1-1,39)	0,97 (0,7-1,42)	1,13**## (1,3-1,38)	1,24 (1,1-1,39)	0,97 (0,7-1,42)
Загальний холестерин, ммоль/л	6,32 (5,43-6,78)	5,92** (4,47-6,01)	6,34 (5,43-5,78)	6,32** (5,37-6,42)	5,84 (5,73-6,03)	5,87**## (5,23-6,05)	6,32 (5,37-6,42)	5,84 (5,73-6,03)
Тригліцериди, ммоль/л	2,31 (1,8-2,17)	1,85** (1,1-2,14)	2,32 (1,7-1,91)	2,33* (1,7-2,21)	1,65 (1,64-1,91)	1,82**## (1,4-2,14)	2,33 (1,7-2,21)	1,65 (1,64-1,91)
ЛПВЩ ммоль/л	1,13 (0,97-1,25)	1,13 (1,13-1,31)	1,14 (0,98-1,23)	1,14 (0,98-1,23)	1,3 (1,13-1,35)	1,29 (1,12-1,31)	1,14 (0,98-1,23)	1,3 (1,13-1,35)
ЛПНЩ, ммоль/л	3,61 (3,43-3,78)	3,21 (2,82-3,41)	3,63 (3,47-3,79)	3,62 (3,38-3,78)	3,07 (2,82-3,41)	3,22 (2,72-3,41)	3,62 (3,38-3,78)	3,07 (2,82-3,41)

Примітки :

1-до лікування,2-після 12 тижнів лікування

Різниця показників достовірна порівняно з такими до лікування :

\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,001$ .

Різниця показників достовірна порівняно з такими у пацієнтів ПГ4 після 12 тижнів лікування :# -  $p < 0,05$ ; ## -  $p < 0,001$ .

Результати досліджень, представлені в розділі 6, опубліковано в роботах :

1. Belikova J. Influence of the complex application of taurine and meldonium on separate indexes of electrical instability of myocardium of postinfarction patients with the type2 diabetes / J. Belikova, V. Lizogub. // The scientific heritage (Budapest, Hungary). – 2019. – №36. – С. 9–13.
2. Belikova J. Response evaluation on the taurine and meldonium treatment of blood amino acids in postinfarction patients with type 2 diabetes. / J. Belikova // The scientific heritage (Budapest, Hungary). – 2019. – №39. – С. 28–33.

## РОЗДІЛ 7

### ОЦІНКА ВІДПОВІДІ НА ЛІКУВАННЯ ТАУРИНОМ ТА МЕЛЬДОНІЄМ ЗА ВИХІДНИМИ ЗНАЧЕННЯМИ АМІНОКИСЛОТ КРОВІ

У ряді сучасних досліджень було показано, що ефективність призначеної терапії залежить не лише від наявності супутніх захворювань у хворого, статі та віку, але й від індивідуального стану так званих ендогенних механізмів кардіопротекції [47, 81, 109, 134]. Доведено, що амінокислотний спектр, є одночасно субстратом та регулятором активності ферментів [41, 60, 71]. Окрім впливу на фармакологічний ефект метаболічних препаратів, доведено роль амінокислот у патогенезі інсулінорезистентності, надшлуночкових та шлуночкових аритмій високих градацій [52, 97, 114].

Усунення аритмії, передсердної та/або шлуночкової, рідко виступає в якості самостійної клінічної задачі. Вплив на перебіг основного захворювання та на супутню патологію в переважній більшості випадків є запорукою успіху лікування аритмій. Оскільки в основі механізму ектопічної активності міокарда на тлі постінфарктного кардіосклерозу лежить ішемія міокарда, в лікуванні аритмії окрема увага належить усуненню цієї ішемії. Метаболічна концепція передбачає нормалізацію окислювальних процесів і, як наслідок, підвищення ефективності використання кисню під впливом препаратів, які поліпшують кровообіг в коронарних артеріях або певним чином впливають на метаболізм в кардіоміцитах [12, 24, 94].

Критерії метаболічної кардіопротекції та її основних критеріїв нині є чітко визначеними. На відміну від інших засобів щодо захисту міокарда, метаболічна (або кардіопротекторна) терапія – це лікування, яке шляхом прямого впливу на кардіоміоцит сприяє його виживанню в умовах ішемії [79, 124].

Останнім часом все більше досліджень присвячується вивченню взаємозв'язку змін клінічних, гемодинамічних параметрів, електричної

активності міокарда, перекисного окиснення ліпідів, реакцій ферментів антиоксидантної системи та інших біохімічних показників при включенні кардіопротекторів до складу комплексної терапії. Виявлення так званих «відповідачів» та «невідповідачів» на призначення метаболічних засобів на основі вивчення динаміки результатів лабораторних та інструментальних методів, та їхнього взаємозв'язку з вихідними біохімічними показниками, необхідні для визначення предикторів ефективності лікування та критеріїв можливої корекції терапії [24, 68, 83, 94, 118].

Метою даного розділу є оцінка залежності розвитку позитивної відповіді на лікування від вихідного стану амінокислотного складу крові у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та супутнім цукровим діабетом 2 типу.

Обмін амінокислот в умовах ішемії вивчається з початку п'ятидесятих років ХХ століття. В експерименті, в зоні інфаркту міокарда, розвиненому у собак після стискання коронарної артерії, спостерігалось виражене зниження спектра вільних амінокислот крові. При вираженому, прогресуючому, кардіосклерозі, в міокарді підвищувався вміст природних амінокислот, що було в подальшому встановлено в клініці у хворих на ІХС, причому ступінь підвищення рівня амінокислот змінювалася залежно від клінічних форм коронарного атеросклерозу (стенокардія різних функціональних класів, інфаркт міокарда) [39, 79, 89].

Фізіологічний транспорт амінокислот через клітинну мембрану супроводжується так званим конкурентним гальмуванням за вхід у клітину. Останнє реалізується внаслідок конкуренції амінокислот за специфічні транспортні системи-переносчики та є причиною порушення нормального постачання тканин цими субстанціями, що лежить в основі патологічних станів та є точкою прикладання дії лікарських засобів [79, 124].

Метіонін та ароматичні амінокислоти є безпосередніми конкурентами за вхід у клітину. Визначено, що в умовах ішемії ароматичні амінокислоти не використовуються кардіоміоцитами в якості енергетичного та пластичного

субстрату. S-форми метіоніну, навпаки, активно виступають в якості донаторів метильних груп при ішемічних змінах міокарда [43, 62, 74].

Для підтримки нормального транспорту амінокислот необхідно певне співвідношення концентрації  $K^+$  і  $Na^+$ , низькі і особливо високі концентрації іонів пригнічують накопичення амінокислот зрізами тканин і є, таким чином, інгібіторами їхнього транспорту. Аланін є конкурентом таурину за вхід у клітину за  $\beta$ -системою. Описано механізми конкурентного гальмування цих амінокислот та можливість використання співвідношення таурин/аланін з терапевтичною та лікувальною метою [24, 39, 50, 57, 84].

Було виявлено, що транспортер таурину (TauT), який переносить цю амінокислоту з позаклітинного простору у клітини для підтримки достатнього вмісту позаклітинного таурину, широко експресується у тканинах. При зниженні вмісту транспортеру спостерігається критичне зменшення вмісту таурину у тканинах, особливо виражене у міокарді та скелетних м'язах. В експерименті таурин було залучено у регуляцію мітохондріальної функції опосередковано через модуляцію передачі РНК, буферну дію та рух кальцію в контексті даних про те, що таурин відіграє важливу роль у регуляції енергетичного обміну та ендогенної реакції міокарда на терапію [111, 118, 130].

Один з основних механізмів цитопротекції таурину зумовлений його антиоксидантною активністю, яка опосередковується трьома шляхами. По-перше, таурин - це протизапальний агент, який нейтралізує окислювач нейтрофілів, хлорнуватисту кислоту. Продукт реакції таурину і хлорнуватистої кислоти, таурину хлорамін, впливає на запальний процес [91]. По-друге, таурин зменшує утворення супероксиду мітохондріями. В мітохондріях таурин формує кон'югат з уридиновим залишком тРНК. Зниження біосинтезу убіхінон-оксидредуктази зменшує використання АТФ, але збільшує генерацію супероксиду. Широко визнано, що мітохондріальний окислювальний стрес пошкоджує макромолекули в мітохондріях, але, що більш важливо, він здатний ініціювати збільшення проникності внутрішньої



мембрани мітохондрій та мітохондріально-залежний апоптоз. Цей патологічний ланцюг може бути порушений таурином. Тауринотерапія забезпечує джерело субстрату для реакції кон'югації таурину, тим самим відновлюючи біосинтез мітохондріального білка, поліпшуючи функцію мітохондрій і зменшуючи утворення супероксиду. На підтвердження цієї теорії було доведено, що промотори мітохондріального окисного стресу, включаючи озон, діоксид азоту, блеоміцин, аміодарон, миш'як, залізо, адриаміцин і катехоламіни, та багато інших, сприятливо реагують на терапію таурином. По-третє, активні форми кисню, що генеруються мітохондріями, можуть пошкодити антиоксидантні ферменти, які здатні запобігати мітохондріальному окисному стресу. Оскільки активність деяких антиоксидантних ферментів чутлива до окислювального пошкодження, таурин може зменшувати мітохондріальний окисний стрес, запобігаючи пошкодженню чутливих ферментів [79, 109, 134].

Іншим важливим проявом цитопротекторних властивостей таурину є ослаблення ендоплазматичного ретикулярного стресу. Останній є важливим регуляторним механізмом у відновленні балансу між деструкцією і біосинтезом білка. Поширеним ініціатором ендоплазматичного стресу є накопичення дефектних білків, рівні яких збільшуються в результаті неправильного згортання білка, надмірної його деструкції або дисфункції ендоплазматичного ретикулюму. Під час інсульту та інфаркту міокарда таурин знижує токсичність глутамату, тим самим зменшуючи як мітохондріальний окисний стрес, так і перевантаження кальцієм. Було висловлено припущення, що таурин може впливати на біосинтез білка шляхом зменшення мітохондріального окисного стресу, або шляхом створення більш сприятливого осмотичного середовища. У початкових дослідженнях, що описують вплив таурину на ендоплазматичний стрес, використовувалися клітинні і тваринні моделі інсульту та інфаркту міокарда [86, 124].

На думку авторів цих досліджень, мітохондріальний окисний стрес та дисфункція мітохондрій, є характерними ознаками критичної ішемії головного мозку та міокарда. В умовах гіпоксії виділяється величезна кількість нейротрансмітера - глутамату, який надмірно стимулює постсинаптичні нейрони, що призводить до нейротоксичної відповіді, яка характеризується мітохондріальним окисним стресом, перевантаженням кальцієм і в деяких випадках загибеллю клітин [39, 55, 86].

Таурин також регулює активність убіквітин-протеасомної системи та аутофагії. Останні або репарують пошкоджені клітини та субклітинні органели, або усувають їх в результаті деградації або загибелі клітин. У таурин-дефіцитних клітинах зниження активності протеасоми призводить до накопичення убіквітинованих білків. Дефіцит таурину також пов'язаний із зменшенням аутофагії - станом, який сприяє накопиченню дефектних та пошкоджених клітин і органел. Інактивація цих процесів контролю надзвичайно шкідлива для клітин і тканин [72].

Надмірне накопичення іонів кальцію ( $\text{Ca}^{2+}$ ) серцем в умовах ішемії також є цитотоксичним. Високий вміст  $\text{Ca}^{2+}$  активує протеази і ліпази, а також збільшує проникність мітохондрій, що провокує вивільнення проапоптичних факторів з мітохондрій. Таурин захищає клітини міокарда, зменшуючи перевантаження  $\text{Ca}^{2+}$  за допомогою декількох механізмів. По-перше, втрата таурину з клітин під час ішемії-реперфузії опосередкована переносником таурину, оскільки втрата цієї амінокислоти також супроводжується втратою іонів натрію ( $\text{Na}^{+}$ ) з клітини. Отже, після вивільнення таурину через  $\text{Na}/\text{Ca}^{2+}$ -канали надходження  $\text{Na}^{+}$  знижується, що зводить до мінімуму ступінь перевантаження  $\text{Ca}^{2+}$ . По-друге, таурин опосередковано регулює активність саркоплазматичної ретикулярної  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФ-ази, яка відповідає за підтримку цитозольного гомеостазу  $\text{Ca}^{2+}$  за допомогою видалення  $\text{Ca}^{2+}$  з цитозолу [113]. Концентрація таурину в більшості клітин є досить високою. У відповідь на підвищення осмотичного навантаження, внутрішньоклітинні рівні таурину збільшуються, водночас у гіпоосмотичному середовищі вони зазнають

зменшення. Зазначені механізми є засобами захисту клітини від надмірного розтягування у відповідь на осмотичний дисбаланс. Оскільки таурин є органічним осмолітом, він також модулює рівні інших осмолітів, таких як  $\text{Na}^+$ , який не лише несе заряд (на відміну від таурину, який є нейтральним), але також бере участь у багатьох важливих клітинних функціях, таких як транспорт і мембранний потенціал [86, 140].

Ряд властивостей таурину (антиоксидантна, модулююча  $\text{Ca}^{2+}$ -обмін, осморегуляторна, фосфорилування білка) впливають на наслідки ішемічно-реперфузійного пошкодження. Крім зменшення мітохондріального окисного стресу, застосування таурину у випадку ішемічно-реперфузійного пошкодження призводить до зниження вмісту  $\text{Na}^+$ , що не тільки зменшує осмотичний стрес, але і перевантаження  $\text{Ca}^{2+}$ . Доведено, що швидка внутрішньовенна інфузія таурину перед операцією шунтування захищає від мітохондріального окисного стресу та клітинного некрозу [103].

Стосовно пацієнтів із цукровим діабетом виявлене пошкодження мітохондріальної ДНК змінює експресію кодованих мітохондріями білків, що призводить до зниження активності дихального ланцюга. В результаті виробляється більше АФК, що викликає подальше пошкодження мітохондріальної ДНК. Докази глобальних структурних змін і дисфункції мітохондрій (морфологія, біогенез, функція дихального ланцюга, метаболізм жирних кислот, оксидативний стрес, апоптоз) підтверджують роль пошкодження мітохондрій у розвитку ускладнень цукрового діабету. На думку ряду дослідників, таурин-опосередковане зниження тяжкості ускладнень цукрового діабету 2 типу пов'язане із зменшенням мітохондріального окисного стресу та мітохондріальної дисфункції. Доведено зниження рівня коркового малонового діальдегіду та кінцевих продуктів надмірного глікування під впливом таурину [79, 86, 124].

Іншим відомим антиоксидантом, цитопротектором та антигіпоксантом є мельдоній.

В організмі людини карнітин синтезується з  $\gamma$ -бутиробетаїну. Мельдоній є структурним аналогом  $\gamma$ -бутиробетаїну, і тому може інгібувати фермент  $\gamma$ -бутиробетаїнгідроксилазу, відповідальний за синтез карнітину. Як наслідок, в організмі зменшується концентрація карнітину і сповільнюється процес переносу жирних кислот через мітохондріальні мембрани клітин серця. Таке уповільнення є надзвичайно важливим в умовах гіпоксії, оскільки при нормальному надходженні жирних кислот у міокард і нестачі кисню відбувається їх неповне окислення. При цьому накопичуються проміжні продукти, що здійснюють ушкоджуючий ефект на міокард, блокуючи доставку АТФ до органел [4, 9].

Одночасно з уповільненням метаболізму жирних кислот, збільшується швидкість гліколізу, реалізується цитопротекторна дія, утворення АТФ стає більш ефективним, оскільки при окисленні вуглеводів витрачається менше кисню в розрахунку на одну молекулу АТФ, ніж при окисленні жирних кислот. Мельдоній також сприяє активації гліколізу, посилюючи експресію гексокінази, що каталізує перетворення глюкози в глюкозо-6-фосфат [9].

Разом з уповільненням синтезу карнітину, при використанні мельдонію в організмі підвищується вміст  $\gamma$ -бутиробетаїну, який володіє вазодилатуючими властивостями. Доведено, що при гострому інфаркті міокарда застосування мельдонію уповільнює утворення некротичної зони, вкорочує реабілітаційний період, покращує циркуляцію крові в осередку ішемії, сприяє перерозподілу крові на користь ішемізованої ділянки [3]. При хронічній серцевій недостатності доведено підвищення скоротливості міокарда, збільшення толерантності до фізичних навантажень, зниження частоти нападів стенокардії при застосуванні мельдонію [2, 4, 22].

У нашому дослідженні пацієнти, що отримували комплексне лікування мельдонієм та таурином, з позитивною відповіддю на терапію, отримали умовну назву «відповідачів». Хворі без динаміки або негативною відповіддю на лікування отримали умовну назву «невідповідачів».

Критеріями відповіді на лікування вважали дані ХМЕКГ: зниження на 30% загальної кількості ШЕ, зменшення на 40% частоти парних ШЕ, зникнення "пробіжок" ШТ, зменшення кількості епізодів безбольової ішемії міокарда до 3 і менше протягом доби, зменшення сумарної тривалості ішемії протягом доби нижче 40 хвилин (критерії ефективності протиаритмічної терапії за Хоровіцем і дані VI Національного конгресу кардіологів України) [23].

Для вивчення взаємозв'язків між розвитком позитивної відповіді на лікування та предикторами використовували метод бінарної логістичної регресії з розрахунком відношення шансів та 95% довірчого інтервалу.

Амінокислоти, які могли бути визначені як незалежні предиктори розвитку позитивної відповіді на лікування, визначали із застосуванням покрокового логістичного регресійного аналізу. Кожна модель включала в себе окрему амінокислоту або співвідношення між амінокислотами, які є конкурентами за вхід через клітинну мембрану. З метою визначення якості кожної регресійної моделі та для обчислення її чутливості та специфічності застосовували Receiver Operator Characteristic (ROC) аналіз та визначали площу під ROC – кривою (AUC).

За частотою реєстрації порушень ритму та провідності на початку дослідження не виявлено статистично значущих відмінностей між «відповідачами» та «не відповідачами» як у межах однієї підгрупи, так і при порівнянні різних підгруп хворих.

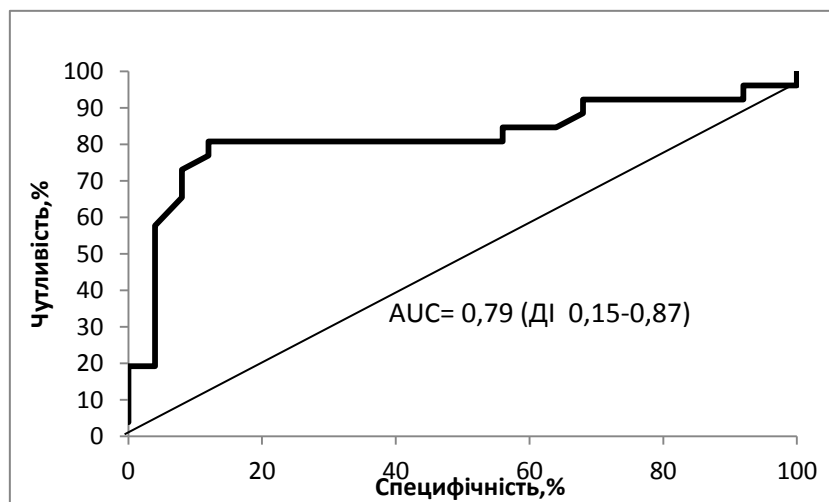
Логістичний регресійний аналіз із покроковим виведенням показників та проведенням ROC-аналізу показав, що вихідні відношення таурин/аланін та фенілаланін+тирозин/метіонін виявилися амінокислотними маркерами, які проявили кореляцію з результатами лікування хворих, незалежно від наявності інших чинників, за якими достовірно відрізнялися «відповідачі» і «невідповідачі» цієї групи (табл. 7.1, рис. 7.1, 7.2).

Таблиця 7.1

**Кореляційні зв'язки значень окремих амінокислот, шлуночкових екстрасистол високих градацій та епізодів безбольової ішемії міокарда у пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом та супутнім цукровим діабетом 2 типу на вихідному етапі дослідження.**

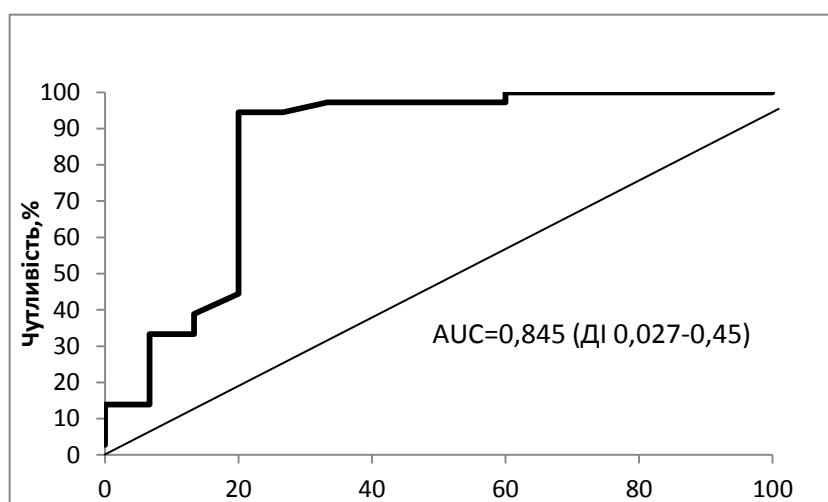
Показники амінокислот сироватки крові	ШЕ високих градацій	Кількість епізодів ББІМ/добу
Таурин/Аланін	R= -0,62 ; P<0,05	R= -0,59; P<0,05
Тирозин+Фенілаланін/Метіонін	R= 0,58 ; P<0,05	R= 0,65; P<0,05

Аналіз ROC-кривої кінцевої двофакторної моделі прогнозування відповіді на монотерапію таурином у хворих з ПКС та ЦД 2 типу (Рис. 7.1) свідчить про наявність її зв'язку з вихідними значеннями Тау/Ала . Площа під ROC-кривою AUC = 0,79 (95 % ДІ 0,15-0,87), є статистично значимою (p<0,05), більше 0,5, що свідчить про адекватність побудованої моделі.



**Рисунок 7.1. ROC-крива залежності позитивної відповіді на лікування таурином від вихідного відношення таурин/аланін у крові хворих з постінфарктним кардіосклерозом та супутнім цукровим діабетом 2 типу.**

При оцінці ROC-кривої кінцевої двофакторної моделі прогнозування відповіді на лікування мельдоніюдигідратом (рис. 7.2) виявлено наявність її зв'язку з вихідними значеннями Тау/Ала. Площа під ROC-кривою  $AUC = 0,845$  (95 % ДІ 0,027-0,45), є статистично значимою ( $p < 0,05$ ), більше 0,5, що свідчить про адекватність даної моделі.



**Рисунок 7.2. ROC-крива залежності позитивної відповіді на лікування мельдонієм від вихідного відношення таурин/аланін у крові хворих з постінфарктним кардіосклерозом та супутнім цукровим діабетом 2 типу**

Аналіз ROC-кривої кінцевої двофакторної моделі прогнозування відповіді на комбіновану терапію таурином та мельдонієм у хворих з ПІКС та ЦД 2 типу (рис.7.3) свідчить про наявність її зв'язку з вихідними значеннями Тау/Ала. Площа під ROC-кривою  $AUC=0,95$  (95% ДІ 0,039-0,54), є статистично значимою ( $p < 0,05$ ), більше 0,5, що є свідченням адекватності побудованої моделі.

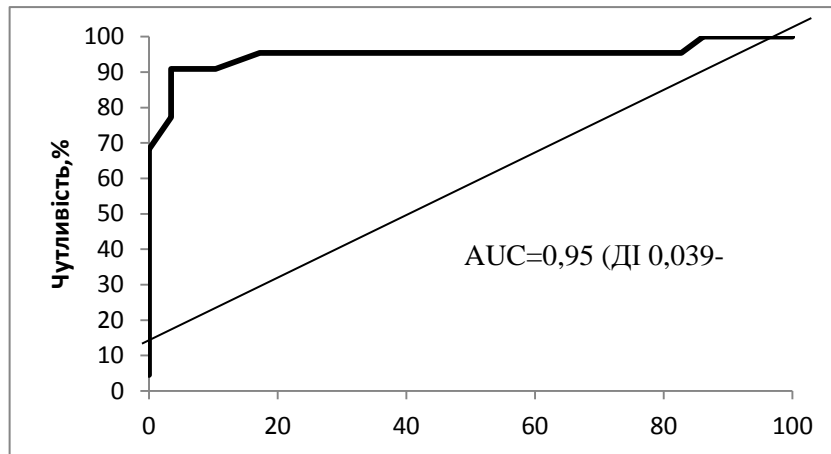


Рисунок 7.3. **ROC-крива** залежності позитивної відповіді на лікування таурином та мельдонієм від вихідного відношення Таурин/ аланін у крові хворих з постінфарктним кардіосклерозом та супутнім цукровим діабетом 2 типу.

У підгрупі поєднаного застосування таурину та мельдонію позитивна відповідь на лікування достовірно корелювала із значенням співвідношення Тир+Фен/Мет (табл.7.2). Рівень Тир+Фен/Мет >34,41 характеризувався високою специфічністю - 92,59% та помірною чутливістю - 58,33% та менш високою якістю моделі у порівнянні з Тау/Ала (AUC =0,74; ДІ 28,27-35,45, рис. 7.4).

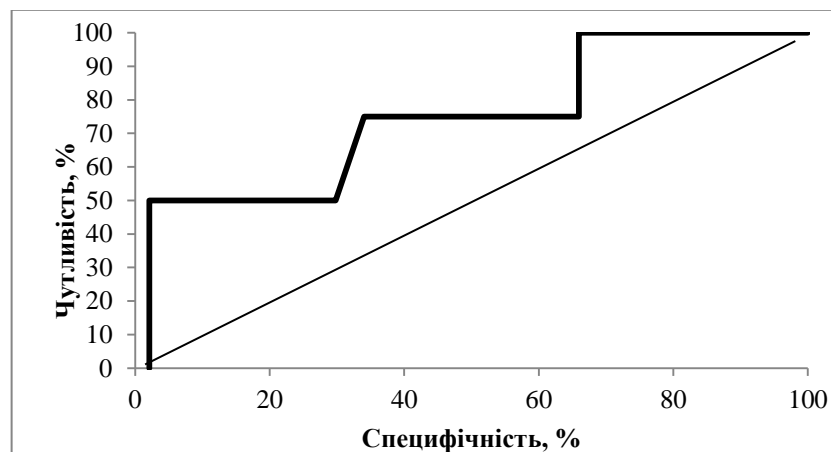


Рисунок 7.4. **ROC-крива** залежності позитивної відповіді на лікування таурином та мельдонієм від вихідного відношення Тирозин+Фенілаланін/Метіонін у крові хворих з постінфарктним кардіосклерозом та супутнім цукровим діабетом 2 типу.



Наступним етапом стала побудова прогностичної моделі за допомогою дискримінантного аналізу. Достовірність моделі складає :  $F=3,98$  ;  $P=0,0021$ . Запропонована модель прогнозування відповіді на лікування може бути виражена формулою , де  $Y$  – вірогідність розвитку позитивної відповіді на лікування МЕ та ТН через 12 тижнів спостереження.

$$\ln (Y/1-Y) = -11,7 + 0,17 * \text{Тау/Ала} + 2,5 * \text{Фен+Тир/Мет}$$

Модель характеризується помірно високими чутливістю, яка складає 79,5% та специфічністю, яка складає 69,4%. Позитивна прогностична цінність моделі – 81,4%, негативна прогностична цінність -73,7%.

Таким чином, прогностичні якості моделі дозволяють її використання для оцінки сили незалежного впливу значень Тау/Ала та Фен+Тир/Мет на результат лікування та для прогнозування відповіді на поєднану терапію мельдонієм та таурином на практиці.

Результати досліджень, представлені в розділі 7, опубліковано в роботах :

1. Belikova J. Response evaluation on the tauine and meldonium treatment of blood amino acids in postinfarction patients with type 2 diabetes. / J. Belikova // The scientific heritage (Budapest, Hungary). – 2019. – №39. – С. 28–33.
2. Белікова Ю. О. Роль співвіношення таурин/аланін як предиктора ефективності медикаментозної корекції порушень серцевого ритму у постінфарктних хворих з цукровим діабетом 2 типу / Юлія Олегівна Белікова. // УНММЖ. – 2018. – №3. – С. 25–29.

## АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аритмії високих градацій є причиною раптової смерті хворих з постінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом 2 типу майже у половині випадків. Недостатня ефективність медикаментозної корекції порушень серцевого ритму у таких пацієнтів потребує оптимізації терапії. Особливої уваги у цьому контексті заслуговують засоби, що впливають на метаболізм ішемізованого міокарда. Важливими предикторами ендогенної відповіді на лікування є амінокислоти. Останні є складовою всіх тканин організму, регуляторами активності ензимів та субстратами низки біохімічних реакцій. Вищезазначене особливо актуально у випадку відсутності позитивної динаміки при застосуванні метаболічної терапії, коли необхідною є зміна лікувальної тактики.

Насьогодні накопичено значну кількість даних щодо змін метаболічних потреб міокарда в умовах ішемії в бік амінокислот, їхні кардіопротекторні та антиаритмічні властивості. Таурин є сульфовмісною амінокислотою, що вивляється у більшості клітин організму, з особливо високими рівнями в збудливих тканинах, та складає понад 50% амінокислотного пулу серця. Встановлений взаємозв'язок зниженого вмісту таурину та підвищеного тонуусу симпатичної регуляції серцевого ритму (Carvalho F., 2017; Murakami S., 2019). Доведено значущу роль дефіциту цієї амінокислоти у формуванні ішемічних змін міокарда, механізми його антиаритмічного впливу (Balea S., Parvu A., 2017; Cavdar Z., 2017) . Конкурентом таурину за проникнення через мембрану кардіоміоцитів є аланін, підвищений вміст якого пов'язують із підвищеним серцево-судинним ризиком (Rossano G., 2015; Pieroli M., 2017).

Під впливом таурину та мельдонію, як показують результати досліджень зменшується мітохондріальний окисний стрес, що лежить в основі діабетичної автономної нейропатії серця (Сергієнко В.О., 2015; Domingueti C., 2016; Gao-Feng W., 2017; Takano S., 2016). Описано також біохімічні механізми їхньої синергічної дії (Rahmeier F., 2016; Ribeiro R., 2015). Проте, комплексне застосування мельдонію та таурину у хворих із постінфарктним

кардіосклерозом та цукровим діабетом 2 типу не відображене у попередніх дослідженнях.

Отже, недостатньо вивченим, проте перспективним видається питання пошуку амінокислот як прогностичних маркерів аритмій, визначення об'єктивних критеріїв призначення амінокислот з метою лікування порушень серцевого ритму у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та супутнім цукровим діабетом 2 типу.

Мета дисертаційної роботи полягала у оптимізації лікування порушень серцевого ритму на основі вивчення амінокислот сироватки крові та вибору метаболічної терапії у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та супутнім цукровим діабетом 2 типу.

Завданнями нашого дослідження стали:

1) Вивчити склад порушень серцевого ритму у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та супутнім цукровим діабетом 2 типу і у осіб з постінфарктним кардіосклерозом без порушення вуглеводного обміну.

2) Дослідити порушення балансу амінокислот сироватки крові у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом 2 типу.

3) Проаналізувати взаємозв'язок амінокислот сироватки крові з порушеннями серцевого ритму.

4) Визначити діагностичну цінність окремих амінокислот та їхніх співвідношень як предикторів електричної нестабільності міокарда

5) Оцінити вплив додаткового до базової терапії застосування таурину та мельдонію на порушення серцевого ритму та прогностичну цінність амінокислот сироватки крові як предикторів позитивної відповіді на лікування у хворих на постінфарктний кардіосклероз із супутнім цукровим діабетом 2 типу

6) Проаналізувати додаткові, інші від антиаритмічних, ефекти додавання таурину і мельдонію до базової терапії, зокрема вплив на показники амінокислотного, вуглеводного та ліпідного обміну.

Відповідно до поставленої мети та задач, у дисертаційній роботі проведено комплексні порівняльні дослідження порушень та варіабельності серцевого ритму, амінокислотного складу крові у групах пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом із супутнім цукровим діабетом 2 типу та у осіб з постінфарктним кардіосклерозом без порушення вуглеводного обміну.

Всього обстежено 129 хворих з ПКС, що перебували на лікуванні в КМКЛ №12. Критеріями включення в дослідження стали: вік до 70 років, наявність ПКС та ЦД 2 типу, підписана добровільна інформована згода на участь в дослідженні. Критеріями, що виключали участь пацієнтів у дослідженні, були: наявність хронічної серцевої недостатності ІІ- ІІІ стадії за класифікацією Стражеска-Василенка, гострий коронарний синдром протягом останніх 12 місяців, вроджені та набуті вади серця, наявність повної блокади лівої ніжки пучка Гіса, імплантованого кардіостимулятора, АВ-блокади ІІ-ІІІ ст., постійна форма фібриляції передсердь, злоякісні та доброякісні новоутворення, виражене ураження печінки (перевищення АСТ і/або АЛТ в 3 і більше разів відносно верхньої межі норми) і/або нирок (рівень креатиніну в сироватці крові  $>180$  мкмоль/л), кліренс креатиніну менше 30 мл/хв., наявність аутоімунної патології, ураження ендокринної системи (окрім ЦД 2 типу).

Основну групу склали 98 хворих з ПКС та супутнім ЦД 2 типу : 43 (43,87%) чоловіки та 55 (56,12 %) жінок, медіана віку хворих - 57,5 років (МІ – 54,2-58,1 років). Середня тривалість ЦД 2 типу у цій групі складала 5,69 років (МІ 5,45-6,12) років, давність ПКС – 5,3 (МІ 5,07-7,02) роки. Щодо критеріїв компенсації, у 15 (15,3%) пацієнтів ЦД 2 типу був компенсованим, у 83 (84,7%) осіб – субкомпенсованим. Середнє значення глікозильованого гемоглобіну у хворих з ПКС із супутнім ЦД 2 типу становило 7,44 (7,12-7,5)%. При цьому, у пацієнтів основної групи були наявні наступні мікросудинні ускладнення: діабетична ретинопатія (І-ІІ) у 54 (55,1%), діабетична нефропатія (ХНН –І-ІІ) - у 71 (72,4%), діабетична нейропатія -89 (91%) осіб. Група порівняння включала 31 пацієнта з ПКС без порушення вуглеводного обміну, співставних за віком і статтю з пацієнтами основної

групи: 17 жінок та 14 чоловіків, медіана віку - 55,7 років (МІ -54-57,9 років), давність ПКС -5,6 (МІ 4,5-6,48) років. Супутня СНІ- ПА та АГ були наявні у 129 обстежених хворих з ПКС (100%).

Пацієнти основної групи отримували отримували базову терапію ,яка включала інгібітор АПФ (87,6%), β-адреноблокатор (75,4%), статини (87,1%), антиагреганти (98,4%), пероральну гіпоглікемічну терапію у вигляді метформіну (91,6%) та саксагліптину (11,2%). Відповідно до складу додаткової до базового лікування терапії основну групу було розділено на 4 підгрупи, співставних за віком і статтю:

**-1-ша підгрупа** включала 24 хворих з ПКС та ЦД 2 типу, які додатково до базової терапії отримували таурин по 1 капсулі 400 мг 3 рази на день протягом 12 тижнів;

**-2-га підгрупа** - 22 пацієнти, які додатково до базової терапії отримували мельдонію дигідрат по 1 капсулі 500 мг 2 рази на день протягом 12 тижнів;

**-3-тя підгрупа** - 25 пацієнтів, які додатково до базової терапії комплексно приймали таурин по 1 капсулі 400 мг 3 рази на день та мельдоній по 1 капсулі 500 мг 2 рази на день протягом 12 тижнів;

**-4 –а підгрупа** – 27 пацієнтів, які отримували базову терапію.

Обстеження всіх пацієнтів включало в себе детальний збір анамнезу захворювання і життя, оцінку скарг, лабораторні (імунологічні і біохімічні) та інструментальні методи дослідження.

Усім пацієнтам визначали масу тіла та зріст з обрахунком індексу маси тіла за формулою Кетле. Реєстрували показники амінокислотного, вуглеводного та ліпідного обмінів. Амінокислотний склад крові пацієнтів визначали методом іонообмінної рідинно-колоночної хроматографії на автоматичному аналізаторі амінокислот Microtechna Т 339. Показники ліпідного та вуглеводного обміну визначено імунотурбодиметричним (Аполіпопротеїн-А1, Аполіпопротеїн-В, глікозильований гемоглобін), ферментативним (загальний холестерин, холестерин ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності, глюкоза венозної крові), імунохімічним з

електрохемілюмінесцентною детекцією (інсулін) методами на аналізаторі Cobas 6000 з використанням тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія).

Холтерівське моніторування ЕКГ (ХМ ЕКГ) проводили на апараті «Кардіосенс». Оцінювали: загальну кількість суправентрикулярних і шлуночкових екстрасистол (ШЕ) за добу та їх розподіл протягом доби, наявність пароксизмів шлуночкової та надшлуночкової тахікардії. Шлуночкову ектопічну активність оцінювали згідно з класифікацією В. Lown, L. Wolff (1991). Для оцінки варіабельності серцевого ритму використовували частотні (SDNN, RMSSD, pNN50 (%)) та спектральні (TP, LF, LF norm, VLF, UVLF, HF, HF norm, LF/HF) показники. Проводили динамічну оцінку частотних та спектральних показників варіабельності серцевого ритму як в денний час, так і під час сну.

Для статистичної обробки даних була створена комп'ютерна база даних за допомогою програмного забезпечення Excel XP. Аналіз даних проводили за допомогою статистичних пакетів SPSS версії 22, EZR версії 1.38. Для перевірки показників на нормальність розподілу, використовували тест Шапіро-Уїлка. При порівнянні двох груп, показники яких не відповідали нормальному розподілу ознак, для оцінки результатів застосовували непараметричний критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні. Застосовували непараметричний критерій Крускала-Уолліса при порівнянні декількох груп з розподілом ознак, відмінним від нормального. Для визначення кореляції між показниками, розподіл яких відрізнявся від нормального, використовували коефіцієнт кореляції Спірмена (двобічна альтернативна гіпотеза). Для побудови математичних моделей використовували метод логістичної регресії. Для оцінки якості логістичної моделі регресії використовували метод побудови та аналізу кривої операційних характеристик моделі (Receiver Operating Characteristic – ROC curve analysis). Для порівняння якості моделей використовували показник AUC (площа під ROC-кривою). Модель вважали адекватною отриманим даним, якщо AUC статистично значимо ( $p < 0,05$ ) перевищувала 0,5.

Порівняльна оцінка розподілу порушень ритму виявила достовірно більшу частоту шлуночкових аритмій у групі хворих з ПКС та супутнім ЦД 2 типу порівняно із пацієнтами з ПКС без діабету. Шлуночкові екстрасистоли високих градацій достовірно частіше реєструвалися у хворих основної групи, достовірно більшою була і їхня кількість, особливо парних: монотопних парних ШЕ- на 42,84%, політопних парних ШЕ – на 46,7%, пробіжок ШТ – на 15,1% ( $p < 0,001$ ) порівняно з особами без діабету. Частота виявлення суправентрикулярних порушень серцевого ритму суттєво не відрізнялась у основній групі та групі порівняння, проте їхнє медіанне значення у хворих з ПКС та ЦД 2 типу було достовірно вищим: парних надшлуночкових екстрасистол – на 34,4% ( $p < 0,05$ ), пробіжок надшлуночкової тахікардії – на 48,4% ( $p < 0,001$ ), пароксизмів фібриляції передсердь – на 28,7% ( $p < 0,05$ ), порівняно із хворими без порушення вуглеводного обміну. Отримані нами дані свідчать про те, що наявність ЦД 2 типу є важливим фактором ризику підвищеної ектопічної активності міокарда та узгоджується з даними попередніх досліджень (Сергієнко В. О., 2015; Старченко Т.Г., 2018).

Аналіз варіабельності серцевого ритму встановив у хворих основної групи зниження показників як у порівнянні з контрольною групою, так і з хворими з ПКС без порушення вуглеводного обміну, що характеризувало виснаження парасимпатичного відділу, зниження активності симпатичного відділу з відносною симпатикотонією.

У пацієнтів з ПКС та супутнім ЦД 2 типу виявлено достовірне зниження одного з найбільш чутливих показників варіабельності серцевого ритму-SDNN, що характеризує сумарний ефект вегетативної регуляції кровообігу, більшою мірою виражене в нічний період спостереження. Величина SDNN на 26,83% ( $p < 0,001$ ) вдень та на 40,34% ( $p < 0,001$ ) вночі була достовірно нижчою порівняно із контрольною групою, та на 20,98% ( $p < 0,05$ ) вдень, на 31,7% ( $p < 0,001$ ) вночі менше порівняно із пацієнтами з ПКС без порушення вуглеводного обміну. У пацієнтів основної групи спостерігалось також достовірне зниження RMSSD, що свідчить про зменшення активності



парасимпатичної нервової системи, більш виражене в нічний період спостереження: на 34,5% ( $p < 0,05$ ) вдень та на 36,94% ( $p < 0,001$ ) вночі порівняно із особами контрольної групи, на 18,36% ( $p < 0,05$ ) вдень та 20,46% ( $p < 0,05$ ) вночі порівняно із пацієнтами з ПКС без порушення вуглеводного обміну. Окрім того, у основній групі виявлене достовірне зниження  $rNN50\%$ , що свідчить про зниження парасимпатичної активності, більшою мірою виражене в нічний період спостереження: на 67,58% ( $p < 0,001$ ) вдень та на 73,8% ( $p < 0,001$ ) вночі порівняно із особами контрольної групи. У порівнянні з групою пацієнтів з ПКС без діабету, зниження  $rNN50\%$  було також суттєвішим у нічний період: 25,94% ( $p < 0,05$ ) вдень та 50,3% ( $p < 0,05$ ) вночі.

При дослідженні спектральних показників варіабельності серцевого ритму було виявлено, що при ПКС та ЦД 2 типу спостерігалось достовірне зниження відносно контрольної групи як загального спектру коливань ритму серця (TP), так і високо-, низько-, дуже низько-, ультранизькочастотних його складових, більшою мірою виражене вночі. У даній групі пацієнтів відмічалось достовірне зниження денних TP на 56,85% ( $p < 0,05$ ), HF на 70,5% ( $p < 0,05$ ), LF на 66,3% ( $p < 0,001$ ), VLF на 59,1% ( $p < 0,05$ ), ULF на 44,62% ( $p < 0,001$ ), та нічних TP на 50,75% ( $p < 0,05$ ), HF на 71,5% ( $p < 0,001$ ), LF на 67% ( $p < 0,001$ ), VLF на 57,1% ( $p < 0,001$ ), ULF на 43,62% ( $p < 0,05$ ). Зниження TP в денний час за рахунок переважно дуже повільних (VLF) та повільних (LF) хвиль означає зниження активності симпатичної нервової системи та гуморально-метаболических впливів в цей період доби. Зміни TP вночі були обумовлені переважно зниженням потужності швидких хвиль HF, що характеризують низьку активність парасимпатичної нервової системи в цей проміжок часу.

Поряд із тим, спостерігалось достовірне зростання індексу LF/HF у обстежених хворих порівняно із особами контрольної групи, більшою мірою виражене у денний період спостереження: на 37,87%, вдень та на 30,67% ( $p < 0,05$ ) вночі, що свідчить про відносне переважання симпатичної регуляції ритму у хворих на ПКС і ЦД 2 типу. Це може бути результатом зменшення

чутливості синусового вузла до нервової регуляції внаслідок стійкої активації симпатичної нервової системи. При цьому, в денний період спостереження показник  $LFnorm\%$  був достовірно вищим порівняно із контрольною групою на 5,67% ( $p<0,001$ ), тоді як  $HFnorm\%$  - достовірно нижчим на 12,12% ( $p<0,001$ ). Вночі спостерігалася подібна тенденція:  $LFnorm\%$  виявився достовірно вищим - на 7,27% ( $p<0,05$ ),  $HFnorm\%$  - нижчим на 13,06% ( $p<0,05$ ) порівняно із групою контролю. Таким чином, аналіз варіабельності серцевого ритму встановив у хворих основної групи зниження показників як у порівнянні з контрольною групою, так і з хворими з ПКС без порушення вуглеводного обміну, що проявилось виснаженням парасимпатичного відділу, зниженням активності симпатичного відділу з відносною симпатикотонією.

Отримані дані близькі до результатів досліджень інших авторів, які дійшли висновку, що хворі з ЦД 2 типу характеризуються не тільки зниженою варіабельністю серцевого ритму, але й збільшенням симпатичної активності вегетативної нервової системи (Мальчевська Т.Й., 2008; Сергієнко В.О., 2015).

Ішемія міокарда при ПКС з супутнім ЦД 2 типу характеризувалася більшою частотою виникнення і глибиною зміщення сегмента ST, більш тривалими епізодами максимальної тривалості та вищою сумарною тривалістю ішемії з переважанням безбольових ішемічних епізодів. Визначено, що у хворих з супутнім ЦД 2 типу у 42% випадків депресія сегмента ST не супроводжувалась больовими відчуттями ( $n=41$ хв.). У хворих групи порівняння епізоди безбольової ішемії відмічено лише у 23% ( $n=6$ хв.). Глибина депресії ST та максимальна тривалість епізоду ішемії у групі з ЦД 2 типу достовірно перевищували значення в групі пацієнтів без порушення вуглеводного обміну – на 25,1% та на 68,95% відповідно ( $p<0,001$ ).

В значній мірі зниження больової чутливості при ЦД 2 типу обумовлено розвитком діабетичної кардіонейропатії, що призводить до розвитку безбольової ішемії міокарда. Асоціації депресії сегмента ST і порушень серцевого ритму підтверджують роль ішемії у виникненні аритмій. Однак значна виразність порушень серцевого ритму у хворих на ПКС із ЦД 2 типу

може свідчити про вплив інших аритмогенних факторів у пацієнтів цієї групи. Враховуючи теоретичне патогенетичне підґрунтя ішемії міокарда у вигляді дисбалансу амінокислот, нами було проведене вивчення амінокислотного складу крові у даної категорії пацієнтів.

Аналізуючи амінокислоти сироватки крові, у хворих основної групи виявлено статистично значущі зміни 18 з 21 досліджуваних параметрів. Зокрема, визначено достовірне підвищення концентрації амінокислот з розгалуженим ланцюгом порівняно з особами контрольної групи. Найбільшою мірою був підвищений лейцин - на 43,11% ( $p < 0,001$ ), дещо менше - ізолейцин - на 28,39% ( $p < 0,001$ ) та валін – на 34,1% ( $p < 0,05$ ). У хворих з ПКС та ЦД 2 типу визначено також статистично значуще підвищення концентрації лізину – на 11,3% ( $p < 0,05$ ), аспартата – на 17,3% ( $p < 0,001$ ), глутамата – на 11,4% ( $p < 0,05$ ) порівняно з особами з ПКС без порушення вуглеводного обміну. Отримані нами дані не суперечать результатам попередніх досліджень. Зокрема, підвищений рівень амінокислот з розгалуженим ланцюгом у крові вважають метаболічним маркером високої чутливості у прогнозуванні інсулінорезистентності та кардіоваскулярних ускладнень цукрового діабету, та пояснюють активацією глюконеогенезу в печінці (Tukashi I., 2015). Зростання концентрації лізину, аспартату та глутамату у крові вважають предиктором гіперінсулінемії, оскільки дані амінокислоти потенціюють стимулюючий вплив глюкози на секрецію інсуліну (Langenberg C., 2011).

У пацієнтів основної групи, порівняно із пацієнтами з ПКС без діабету, спостерігалось достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження концентрації сірковмісних та аліфатичних амінокислот: таурину - на 11,3%, аргініну – на 18,1%, метіоніну – на 7,3%, гліцину – на 10,12%. Ці дані узгоджуються із висновками інших дослідників. Зокрема, знижений вміст цих амінокислот в крові було асоційовано з ризиком розвитку ЦД 2 типу, зміною експресії генів при метаболічному синдромі та кардіоваскулярним ризиком (Pearce N., 2016; Rossano G., 2015).

Таким чином, наявність пацієнтів ЦД типу 2 зумовлює більш виражений дисбаланс амінокислотного складу крові у порівнянні з пацієнтами без порушення вуглеводного обміну.

Отримані нами дані щодо амінокислотного складу крові не суперечать даним попередніх досліджень (Bertoluci M., 2019; Broer S., 2016; Cabrera O., 2017) та підкреслюють потенційну ключову роль метаболізму амінокислот у патогенезі інсулінорезистентності.

У нашому дослідженні у пацієнтів з ПКС та ЦД 2 виявлено, що співвідношення Фенілаланін+Тирозин/Метіонін достовірно знижене порівняно з особами контрольної групи -на 31,48 % ( $p < 0,001$ ). У осіб з ПКС без порушення вуглеводного обміну зниження цього показника було майже вдвічі меншим - на 16,11% ( $p < 0,05$ ) порівняно з умовно здоровими. З огляду на те, що метіонін та ароматичні амінокислоти є безпосередніми конкурентами за вхід у клітину, а в умовах ішемії фенілаланін та тирозин не використовуються кардіоміоцитами в якості енергетичного та пластичного субстрату, S-форми метіоніну, навпаки, активно виступають в якості донаторів металевих груп. Тому при ПКС на тлі ЦД 2 типу, враховуючи вищеописане, визначення співвідношення Фенілаланін+Тирозин/ Метіонін мало своє патогенетичне обґрунтування .

У нашому дослідженні ми відмічали суттєве достовірне зниження у хворих основної групи вмісту в крові співвідношення Таурин/Аланін – як у порівнянні з пацієнтами без порушення вуглеводного обміну, так і з умовно здоровими особами, виражене в однаковій мірі: на 90,81% ( $p < 0,001$ ) та 91,15% ( $p < 0,05$ ) відповідно. Зниження вмісту таурину у крові асоційоване з електролітними порушеннями у міокарді, його підвищеною збудливістю та, як наслідок, порушеннями серцевого ритму (Kaplan J., Stern J., Fascetti A., 2018; Takano S., 2016). Підвищення ж вмісту аланіну, що є конкурентом таурину за проникнення через мембрану кардіоміоцитів, пов'язане здебільшого із ішемічними змінами у міокарді (Afarideh M., Arvan Z., 2016;

Smyrnias I., 2019). Ось чому доцільність визначення співвідношення Таурин/Аланін є очевидним.

З метою реалізації комплексного підходу щодо вирішення основних завдань дисертаційної роботи, проведена оцінка взаємозв'язку між показниками амінокислот крові, факторами серцево-судинного ризику, варіабельністю та порушеннями серцевого ритму у пацієнтів з ПКС на тлі ЦД 2 типу. Виявлені зворотні кореляційні зв'язки середньої сили між співвідношенням Таурин/Аланін та С-реактивним білком ( $r=-0,5$ ;  $P<0,05$ ), індексом маси тіла ( $r=-0,52$ ;  $P>0,05$ ), індексом НОМА ( $r=-0,62$ ;  $P<0,05$ ) та вмістом інсуліну ( $r=-0,55$ ;  $P<0,05$ ), що свідчить на користь можливого використання цього індексу в комплексній оцінці серцево-судинного ризику у пацієнтів з ПКС та ЦД 2 типу. Таурин, продемонструвавши кореляційні взаємозв'язки середньої сили з глікозильованим гемоглобіном ( $r=-0,55$ ;  $P<0,05$ ), індексом НОМА ( $r=-0,45$ ;  $P<0,05$ ), інсуліном ( $r=-0,4$ ;  $P<0,05$ ), вказав на наявність патогенетичного зв'язку зниженого рівня цієї амінокислоти з розвитком інсулінорезистентності. Виявлено кореляційний взаємозв'язок середньої сили амінокислот з розгалуженим ланцюгом з індексом НОМА ( $r=0,56$ ;  $P<0,05$ ) та слабкі кореляційні взаємозв'язки з ІМТ ( $r=0,31$ ;  $P<0,05$ ) та рівнем глюкози натще ( $r=0,31$ ;  $P<0,05$ ), що засвідчує роль підвищеного рівня валіну, ізолейцину та лейцину у патогенезі ЦД 2 типу. В подальшому було проаналізовано кореляцію амінокислот крові та показників варіабельності серцевого ритму. Найбільш сильні прямі кореляційні зв'язки мали місце між SDNN і RMSSD та співвідношенням Таурин/Аланін. LF та HF продемонстрували кореляційні взаємозв'язки середньої сили з рівнем таурину і тим самим підкреслили про роль таурину та аланіну в патогенезі змін активності симпатичної та парасимпатичної іннервації та розвитку діабетичної автономної нейропатії серця. Найбільший вплив на кількість ШЕ високих градацій мали значення Таурин/Аланін, Фенілаланін+Тирозин/Метіонін. Отримані дані підтверджують значимість дослідження вищезазначених амінокислот сироватки крові та співвідношень

у пацієнтів з ПКС та ЦД 2 типу в контексті комплексної оцінки серцево-судинного ризику. Окрім того, враховуючи отримане зниження таурину у основній групі, це визначає можливість його застосування в якості додаткового до базової терапії напрямку лікування.

З метою визначення діагностичної цінності значень таурину, Тау/Ала, Фен+Тир/Мет, амінокислот з розгалуженим ланцюгом як маркерів аритмій ішемічного генезу та серцево-судинного ризику у пацієнтів з ПКС на тлі ЦД 2 типу, проведено ROC –аналіз та розрахунок операційних характеристик даних моделей. Виявлено, що індекси Тау/Ала та Фен+Тир/Мет володіють високими специфічністю та позитивною прогностичною цінністю при помірних чутливості і негативній прогностичній цінності. Показники таурин та амінокислоти з розгалуженим ланцюгом проявили помірні специфічність та позитивну прогностичну цінність при високій чутливості та негативній прогностичній цінності. Отже, значення амінокислот сироватки крові потрібно застосовувати у відповідності до етапу дослідження: таурин та амінокислоти з розгалуженим ланцюгом найбільш прийнятні із скринінговою метою, Тау/Ала та Фен+Тир/Мет доцільніше застосовувати з метою цільового призначення терапії та в якості контролю лікування.

Поєднане застосування мельдонію і таурину не відображене у попередніх дослідженнях, проте накопичена значна кількість даних щодо їхнього ізольованого впливу на показники електричної нестабільності міокарда та метаболічні параметри і механізмів взаємного потенціювання дії. Нами вивчалася динаміка порушень серцевого ритму, спектральних та часових показників варіабельності серцевого ритму, амінокислотного, ліпідного та вуглеводного обміну у хворих з ПКС та ЦД 2 типу на фоні додаткового до базової терапії застосування таурину та мельдонію протягом 12 тижнів спостереження.

Виявлено достовірно ефективний вплив додаткового до базової терапії застосування мельдонію дигідрату та таурину на кількість ШЕ високих градацій ( $p < 0,001$  за критерієм Крускала-Уолліса). Досліджено, що

комбіноване лікування таурином та мельдонієм сприяє достовірному зниженню кількості ШЕ високих градацій. Найбільш виражене зниження порівняно із вихідним етапом дослідження спостерігалось у числі політопних ШЕ - на 20,1% ( $p < 0,001$ ). Виявлено також достовірні зміни значень у підгрупах монотерапії, додаткової до базового лікування. Так, подібно підгрупі таурину (підгрупа 1) із зниженням числа політопних ШЕ на 13,5% ( $p < 0,001$ ), статистично значуще зменшилась кількість політопних у підгрупі мельдонію (підгрупа 2) - на 14,1% ( $p < 0,05$ ). Статистично значущих змін добової кількості політопних ШЕ на фоні проведеного лікування у підгрупі базової терапії не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Однаковою мірою у підгрупі комбінованої терапії достовірно зменшилась добова кількість монотопних та політопних парних ШЕ – на 19,2 % ( $p < 0,001$ ) та 19,7 % ( $p < 0,05$ ) відповідно.

При аналізі добової кількості монотопних парних ШЕ виявлено також достовірні зміни у підгрупах монотерапії, додаткової до базового лікування. У підгрупі 1 відмічалось зниження числа монотопних парних ШЕ на 12,1% ( $p < 0,05$ ). Статистично значуще зменшення кількості монотопних парних ШЕ відмічалось і у підгрупі 2 - на 11,5% ( $p < 0,001$ ). Достовірних змін добової кількості монотопних парних ШЕ на фоні проведеного лікування у підгрупі базової терапії не виявлено ( $p > 0,05$ ).

При оцінці добової кількості політопних парних ШЕ встановлені також достовірні зміни у підгрупі 1. На фоні проведеного лікування у підгрупі таурину відмічалось достовірне зниження числа політопних парних ШЕ на 13,1% ( $p < 0,05$ ). В той час, як статистично значущих змін політопних парних ШЕ на фоні проведеного лікування у підгрупі базової терапії та підгрупі мельдонію не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Дещо в меншій ступені комбіноване лікування підгрупи 3 сприяло достовірному зменшенню кількості пробіжок ШТ протягом доби - на 16,5 % ( $p < 0,001$ ). Статистично значущих змін числа пробіжок ШТ на фоні

проведеного лікування в підгрупах монотерапії та у підгрупі базової терапії, не виявлено ( $p > 0,05$ ).

При аналізі поєднаного впливу таурину та мельдонію на кількість надшлуночкових аритмій, було виявлено, що найбільшою мірою зменшилася добова кількість парних надшлуночкових екстрасистол (НШЕ) - на 22,5% ( $p < 0,001$ ). Виявлені також достовірні зміни у підгрупах монотерапії, додаткової до базового лікування. Подібно підгрупі таурину із зниженням кількості парних НШЕ на 14,4% ( $p < 0,001$ ) відмічене статистично значуще зменшення парних НШЕ і у підгрупі мельдонію - на 15,1% ( $p < 0,05$ ). Натомість, щодо добової кількості парних НШЕ на фоні проведеного лікування у підгрупі базової терапії не виявлено достовірних змін.

Дещо в меншій ступені на фоні комбінованого впливу таурином та мельдонієм знизилася добова кількість пробіжок надшлуночкової тахікардії у підгрупі 3 – на 17,1% ( $p < 0,001$ ). Поряд з цим, достовірні зміни добової кількості пробіжок НШТ на фоні проведеного лікування виявлені також у підгрупах монотерапії. Так, у підгрупі таурину зниження числа пробіжок НШТ на 10,3% ( $p < 0,001$ ) було подібним статистично значущому зменшенню кількості пробіжок НШТ у підгрупі мельдонію - на 11,6% ( $p < 0,05$ ). У підгрупі базової терапії достовірних змін добової кількості пробіжок НШТ на фоні проведеного лікування не виявлено ( $p > 0,05$ ).

На фоні проведеного лікування не виявлене достовірне зменшення кількості пароксизмів фібриляції передсердь у підгрупі 3 - на 15,4% ( $p < 0,05$ ). Статистично значущих змін пароксизмів фібриляції передсердь протягом доби в процесі лікування у підгрупах монотерапії та підгрупі базової терапії не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Зважаючи на те, що лікування підгрупи 3 сприяло достовірно більшому ( $p < 0,001$ ) за критерієм Крускала-Уолліса) зниженню кількості шлуночкових та надшлуночкових аритмій як у порівнянні з підгрупами монотерапії, так і з підгрупою базового лікування, можна зробити висновок про синергізм дії



мельдонію і таурину та їхній позитивний вплив на ектопічну активність міокарда.

Аналізуючи результати дослідження, встановлено достовірно ефективний вплив додаткового до базової терапії поєднаного застосування мельдонію і таурину на часові показники варіабельності серцевого ритму ( $p < 0,001$  за критерієм Крускалла-Уолліса), що проявлялося достовірним підвищенням SDNN, одного з найбільш чутливих показників варіабельності серцевого ритму, який характеризує сумарний ефект вегетативної регуляції кровообігу. Особливо виражене підвищення SDNN зафіксоване в нічний період порівняно із вихідним етапом дослідження у підгрупі комбінованого лікування мельдонію дигідратом та таурином із достовірним ( $p < 0,001$ ) зростанням здебільшого вночі на 21,7%. На фоні проведеної терапії достовірні зміни виявлені також у підгрупі 1. Встановлено, що застосування таурину додатково до базового лікування сприяє достовірному зростанню SDNN на 14,4 % ( $p < 0,001$ ), подібно у підгрупі мельдонію SDNN статистично значуще підвищувався - на 13,2% ( $p < 0,05$ ). Достовірних змін SDNN на фоні проведеного лікування у підгрупі базової терапії не виявлено ( $p > 0,05$ ).

При аналізі результатів лікування підгрупи 3 також виявлено зростання активності парасимпатичної складової регуляції серцевого ритму, що відобразилось у достовірному збільшенні pNN 50%, особливо виражене в денний період спостереження - на 21,1% ( $p < 0,001$ ). Достовірні зміни pNN 50% на фоні проведеного лікування виявлені також у підгрупі 1. Призначення таурину додатково до базової терапії сприяло підвищенню pNN 50% меншою мірою, порівняно із комбінованою терапією - на 15,7% ( $p < 0,05$ ). Статистично значущих змін pNN 50% на фоні проведеного лікування у підгрупі мельдонію та підгрупі базової терапії не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Підвищення тонуусу парасимпатичної нервової системи на фоні комбінованого лікування таурином та мельдонієм відобразилося і у зростанні значення RMSSD, більш вираженим в нічний період спостереження. У порівнянні із початковим етапом дослідження відмічено достовірне

підвищення RMSSD вночі на 14,7% ( $p < 0,05$ ). Статистично значущих змін нічних RMSSD на фоні проведеного лікування у підгрупах монотерапії та базової терапії не виявлено ( $p > 0,05$ ).

При оцінці поєднаного впливу таурину та мельдонію на циркадний індекс, було виявлено його достовірне підвищення у підгрупі 3- на 5,5% ( $p < 0,05$ ), що свідчить про позитивний вплив комбінованого лікування на центральну та вегетативну ланки регуляції серцевого ритму у хворих з ПКС та ЦД 2 типу та підвищення тону вегетативної нервової системи. Натомість, аналізуючи показники циркадного індексу на фоні проведеного лікування у підгрупах монотерапії та базової терапії, достовірних змін не було виявлено ( $p > 0,05$ ).

Надалі було проаналізовано спектральні показники варіабельності серцевого ритму до та після проведеного лікування. Слід зазначити, що на вихідному етапі дослідження всі підгрупи були співставні за значеннями відповідних спектральних показників. Встановлено, що комбіноване застосування мельдонію і таурину сприяє достовірному зменшенню вкладу симпатичної нервової системи та зростанню активності парасимпатичної нервової системи у регуляції серцевого ритму. У порівнянні із періодом до призначення мельдонію і таурину, у підгрупі 3 найбільшою мірою змінилися значення HF вночі – на 19,85% ( $p < 0,001$ ), що свідчить про підвищення на фоні комбінованого лікування активності парасимпатичної нервової системи в цей період спостереження.

Аналіз показників нічної активності парасимпатичної складової регуляції серцевого ритму, виявив достовірні зміни значень HF у підгрупах монотерапії, додаткової до базового лікування. Так, у підгрупі таурину (підгрупа 1) було зафіксовано зростання HF вночі на 13,82% ( $p < 0,001$ ). Статистично значуще підвищення активності парасимпатичної складової регуляції серцевого ритму виявлено і у підгрупі мельдонію (підгрупа 2). Так, HF у підгрупі 2 достовірне зростає на 6,5% ( $p < 0,05$ ) переважно в нічний період спостереження. Статистично значущих змін нічних значень HF у підгрупі базової терапії не

виявлено. Дещо в меншій мірі змінилися значення показників активності парасимпатичної нервової системи вдень. На фоні комбінованого застосування таурину та мельдонію додатково до базової терапії, відмічалось однакове достовірне зростання денних значень HF – на 17,93% ( $p < 0,001$ ), та HF% – на 17,81% ( $p < 0,05$ ), що є свідченням компліментарності впливу цих медикаментозних засобів на парасимпатичну регуляцію серцевого ритму.

При оцінці показників денної активності парасимпатичної нервової системи до та після проведеного лікування, виявлено достовірні зміни значень HF та HF% у підгрупах монотерапії, додаткової до базового лікування. Так, у підгрупі таурину (підгрупа 1) було зафіксовано зростання денних значень HF та HF% на 10,52% та 7,43% відповідно ( $p < 0,001$ ). Статистично значуще підвищення активності парасимпатичної складової регуляції серцевого ритму виявлено і у підгрупі мельдонію (підгрупа 2). Визначено достовірне зростання HF та HF% в денний період спостереження на 9,1% та 6,13% відповідно ( $p < 0,001$ ). Достовірних змін значень денних HF та HF% у підгрупі базової терапії не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, лікування підгрупи 3 сприяє достовірно більшому ( $p < 0,001$ ) за критерієм Крускалла-Уолліса) як денному, так і нічному зростанню активності парасимпатичної складової регуляції серцевого ритму у порівнянні з підгрупами монотерапії та з підгрупою базового лікування.

Аналіз результатів лікування підгрупи 3 виявив також зменшення надмірної активності симпатичної ланки регуляції серцевого ритму у хворих з ПКС та ЦД 2 типу. Поєднане застосування таурину та мельдонію додатково до базової терапії сприяло достовірному зниженню нічних значень LF norm – на 22,68% ( $p < 0,05$ ). Дещо меншою мірою в нічний період спостереження змінилися значення LF norm% - показника, що характеризує відсотковий вклад симпатичної нервової системи у регуляції серцевого ритму. Порівняно із періодом до призначення додаткового до базової терапії лікування, нічні показники LF norm% у підгрупі 3 достовірно зменшилися - на 15,9% ( $p < 0,05$ ). Оцінка показників симпатичної регуляції серцевого ритму вночі виявив

достовірні зміни значень LF% у підгрупах монотерапії, додаткової до базового лікування. Як у підгрупі 1, так і у підгрупі 2 на фоні проведеного лікування зафіксовано статистично значуще зменшення активності симпатичної складової регуляції серцевого ритму, що проявилось зокрема зниженням нічних LF% відповідно на 9,8% ( $p < 0,001$ ) і - на 10,1% ( $p < 0,001$ ). В той самий час, достовірних змін значень нічних LF% у підгрупі базової терапії не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Денні показники симпатичної складової регуляції серцевого ритму в процесі лікування також зазнали достовірних односпрямованих змін, проте дещо в меншому ступені, ніж у нічний період спостереження. Виявлено, що комбіноване призначення таурину та мельдонію сприяло достовірному зниженню LF% вдень на 14,28% ( $p < 0,05$ ) порівняно із початковим етапом дослідження. Отже, комплексне застосування таурину та мельдонію сприяло достовірно більшому ( $p < 0,05$  за критерієм Крускалла-Уолліса) зниженню показників симпатичної регуляції серцевого ритму у порівнянні з підгрупами 1, 2, 4.

Аналізуючи вплив додаткового до базової терапії застосування мельдонію і таурину на амінокислотний склад сироватки крові пацієнтів з ПКС та ЦД 2 типу нами виявлено, що проведене лікування сприяє достовірному зниженню концентрації амінокислот з розгалуженим ланцюгом, в найбільшій мірі це торкалось лейцину. Порівняно із періодом до призначення додаткової терапії, концентрація лейцину у підгрупі 3 зменшилася на 44,2% ( $p < 0,001$ ). На фоні проведеного лікування також спостерігалось зменшення вмісту лейцину у підгрупі 1. Визначено, що додаткове призначення таурину сприяє достовірному зниженню концентрації лейцину на 18,5% ( $p < 0,001$ ). Дещо в меншому ступені на фоні поєднаного призначення таурину та мельдонію достовірно зменшилася концентрація ізoleyцину – на 32,21% ( $p < 0,05$ ). Монотерапія таурином сприяла достовірному зниженню вмісту ізoleyцину на 7,3%, що було майже вдвічі ефективнішим порівняно із застосуванням мельдонію, додавання якого до базової терапії сприяло зменшенню

концентрації ізолейцину на 3,84% ( $p < 0,05$ ). Статистично значущих змін вмісту лейцину у підгрупах 2 та 4 не виявлено ( $p > 0,05$ ). Це вказує на синергізм дії при комбінації мельдонію і таурину по впливу на амінокислоти з розгалуженим ланцюгом, які є предикторами інсулінорезистентності та серцево-судинних захворювань згідно із результатами попередніх досліджень (Afarideh M., Arvan Z., 2016; Smyrnias I., 2019)

Визначено також зниження вмісту валіну у підгрупі комбінованої терапії – на 23,4% ( $p < 0,001$ ), що свідчить про позитивний вплив комбінованого застосування таурину та мельдонію на дисбаланс цієї амінокислоти, яка є одним з маркерів гіперінсулінемії та ішемічних змін міокарда (Triko D., 2019). Статистично значущих змін концентрації валіну на фоні проведеного лікування у підгрупах монотерапії та підгрупі базової терапії не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Порівняно із вихідним етапом дослідження, концентрація таурину достовірно зросла у підгрупі 3 на 35,47% ( $p < 0,001$ ). Знижений рівень таурину у сироватці крові асоціюється з підвищеним ризиком розвитку інсулінорезистентності, серцево-судинних захворювань та аритмогенною активністю міокарда згідно із даними попередніх досліджень (Freeman L., 2019; Akter S., 2017; Kaplan J., 2018), що узгоджується із отриманими нами даними. Статистично значуще підвищення вмісту таурину на фоні проведеного лікування виявлено і у підгрупі 1 – на 8,7% ( $p < 0,05$ ). Тобто, поєднане застосування таурину та мельдонію сприяє достовірно більшому зростанню вмісту таурину у порівнянні із монотерапією таурином ( $p < 0,001$  за критерієм Крускалла-Уолліса). Достовірних змін концентрації таурину на фоні проведеного лікування у підгрупах 2, 4 не виявлено ( $p > 0,05$ ). Це означає комплементарність впливу на рівень цієї амінокислоти мельдонію та таурину при їхньому комбінованому застосуванні.

Досліджено, що на фоні лікування підгрупи 3 достовірно зріс також вміст іншої сірковмісної амінокислоти – метіоніну. Виявлено, що комбіноване призначення таурину та мельдонію сприяє статистично значущому

підвищенню концентрації метіоніну на 32,3% ( $p < 0,05$ ). Отримані дані свідчать про позитивний вплив поєднаного лікування підгрупи 3 на нормалізацію рівня метіоніну, що є активним донатором метильних груп в умовах ішемії міокарда (Akter S., 2017).

Достовірне підвищення цієї амінокислоти виявлено і в результаті монотерапії таурином додатково до базової терапії – на 16,3% ( $p < 0,001$ ). Достовірних змін концентрації метіоніну у підгрупах монотерапії мельдонієм та базової терапії не виявлено ( $p > 0,05$ ). З огляду на отримані дані щодо зміни концентрації метіоніну в процесі лікування, справедливим є висновок про синергічний ефект на рівень цієї амінокислоти мельдонію та таурину при їхньому комбінованому застосуванні.

На фоні проведеного лікування відмічалось достовірне зростання концентрації аргініну – аліфатичної основної амінокислоти, що володіє вазодилатуючими властивостями (Lewis M., 2014) як у підгрупі комбінованої терапії, так і у підгрупах монотерапії таурином та аргініном. Вміст аргініну статистично значуще зріс у підгрупі 3 на 18,31% ( $p < 0,001$ ). Меншою мірою значення аргініну достовірно збільшилися у підгрупі 1 – на 6,7% ( $p < 0,05$ ). Достовірних змін концентрації аргініну на фоні проведеного лікування у підгрупі базової терапії та підгрупі мельдонію не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, поєднане застосування таурину та мельдонію сприяло достовірно більшому зростанню вмісту сірковмісних та аліфатичних основних амінокислот у порівнянні із монотерапією таурином ( $p < 0,05$ ) за критерієм Крускала-Уолліса). Це свідчить про позитивний вплив та синергічну дію цих засобів на амінокислотний баланс крові у пацієнтів з ПІКС та ЦД 2 типу.

Подальший аналіз в процесі дослідження щодо оцінки впливу додаткового до базової терапії лікування мельдонієм і таурином торкався показників вуглеводного обміну. На вихідному етапі дослідження всі підгрупи були співставні за значеннями відповідних показників. Було виявлено вплив комбінованого лікування таурином і мельдонієм на показники інсулінорезистентності у підгрупі 3. Значення індексу НОМА на фоні

проведеного лікування зменшилися у цій підгрупі найбільшою мірою, порівняно із іншими показниками вуглеводного метаболізму – на 20,4% ( $p < 0,001$ ). Дещо меншою мірою у підгрупі мельдонію та таурину достовірно знизилися значення глюкози натще - на 18,3% ( $p < 0,001$ ) та глікованого гемоглобіну - на 17,1% ( $p < 0,05$ ). Достовірних змін параметрів вуглеводного обміну на фоні проведеного лікування у підгрупах таурину, мельдонію та базової терапії не виявлено ( $p > 0,05$ ).

При вивченні впливу додаткового до базової терапії лікування мельдонієм і таурином на показники ліпідного обміну на вихідному етапі дослідження всі підгрупи були співставні за значеннями відповідних показників. На фоні поєднаної терапії мельдонієм та таурином параметри ліпідного метаболізму достовірно зменшились у підгрупі 3, найбільшою мірою це торкалось загального холестерину. Його значення статистично значуще знизились порівняно із періодом до початку лікування на 19,8% ( $p < 0,001$ ). Дещо меншою мірою лікування підгрупи 3 вплинуло на вміст тригліцеридів- зафіксовано достовірне зниження їх рівня на 18,4% ( $p < 0,001$ ). Статистично значуще зменшення на фоні комбінованого лікування торкалось співвідношення АпоВ/АпоА1 - на 17,2% ( $p < 0,05$ ).

На завершальному етапі дослідження була проведена оцінка залежності розвитку позитивної відповіді на лікування від вихідного стану амінокислотного складу крові у хворих з ПКС та супутнім ЦД 2 типу.

Виявлення так званих «відповідачів» та «невідповідачів» на призначення метаболічних засобів на основі вивчення динаміки результатів лабораторних та інструментальних методів, та їхнього взаємозв'язку з вихідними біохімічними показниками, необхідні для визначення предикторів ефективності лікування та критеріїв можливої корекції терапії (Ginguay A., 2016; Milash T., 2015).

Логістичний регресійний аналіз із покроковим виведенням показників та проведенням ROC-аналізу показав, що вихідні відношення Тау/Ала та Фен+Тир/Мет виявилися амінокислотними маркерами, які проявили

кореляцію з результатами лікування підгрупи комбінованої терапії незалежно від наявності інших чинників, за якими достовірно відрізнялися відповідачі і не відповідачі. Модель Тир+Фен/Мет  $>34,41$  характеризувалася високою специфічністю (92,59%) , помірною чутливістю (58,33%) та менш високою якістю моделі у порівнянні з моделлю Тау/Ала (AUC =0,745; ДІ 28,27-35,45). Значення відношення Тау/Ала  $\leq 0,048$  характеризувалося високими чутливістю (90,9%) і специфічністю (96,55%).

Запропонована модель прогнозування відповіді на лікування може бути виражена формулою, де  $Y$  – вірогідність розвитку позитивної відповіді на лікування мельдонієм і таурином через 12 тижнів спостереження.

$$\ln (Y/1-Y) = -11,7 + 0,17 * \text{Тау/Ала} + 2,5 * \text{Фен+Тир/Мет}.$$

Модель характеризується помірно високою чутливістю, яка складає 79,5% та специфічністю (69,4%). Позитивна прогностична цінність моделі – 81,4 %, негативна прогностична цінність -73,7%.

Зважаючи на отримані показники, можна зробити висновок, що прогностичні якості моделі дозволяють її використання для оцінки сили незалежного впливу значень Тау/Ала та Фен+Тир/Мет на результат лікування та для прогнозування відповіді на поєднану терапію мельдонієм і таурином на практиці.

Таким чином, у дисертаційній роботі здійснено теоретичне узагальнення та вирішення актуальних завдань внутрішньої медицини - з'ясування патогенетичних механізмів електричної нестабільності міокарда при постінфарктному кардіосклерозі, поєднаному із цукровим діабетом 2 типу, та покращення ефективності лікування порушень серцевого ритму шляхом оптимізації вибору медикаментозної терапії на основі вивчення змін амінокислотного складу крові, добового моніторингу ЕКГ, варіабельності серцевого ритму, ішемічних змін міокарда. Визначення високої діагностичної цінності окремих амінокислот та їхніх співвідношень як предикторів електричної нестабільності міокарда формує уявлення щодо ролі



амінокислотного балансу крові у патогенезі ектопічної активності та ішемії міокарда. Виявлення на фоні поєднаного застосування мельдонію і таурину достовірного зменшення ектопічної активності, ішемії міокарда, симпатовагусного дисбалансу як у порівнянні з підгрупами монотерапії, так і з підгрупою базового лікування, свідчить про синергізм дії цих засобів та можливість їхнього додаткового до базової терапії використання з метою зменшення проявів електричної нестабільності міокарда у хворих з постінфарктним кардіосклерозом на тлі цукрового діабету 2 типу.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі здійснено теоретичне узагальнення та вирішення актуальних завдань внутрішньої медицини - з'ясування діагностичної цінності визначення рівнів окремих амінокислот в плазмі та їх співвідношень як предикторів електричної нестабільності міокарда у хворих з цукровим діабетом 2 типу в постінфарктному періоді та оптимізація лікування порушень серцевого ритму шляхом поєднаного застосування мельдонію та таурину.

1. Ектопічна активність міокарда у хворих з постінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом 2 типу характеризується достовірним збільшенням кількості монотопних парних ШЕ на 42,84%, політопних парних ШЕ – на 46,7%, пробіжок ШТ – на 15,1%, пробіжок НШТ – на 48,4%, пароксизмів ФП – на 28,7% порівняно із постінфарктними хворими без діабету.

2. Наявність ЦД 2 типу у хворих з ПКС супроводжується специфічним зрушенням амінокислотного балансу крові, зокрема, визначається достовірне підвищення амінокислот з розгалуженим бічним ланцюгом на 27,2% ( $p < 0,001$ ), співвідношення фенілаланін+тирозин/метіонін - на 16,5% ( $p < 0,05$ ), зниження концентрації таурину на 35% ( $p < 0,05$ ), співвідношення таурин/аланін - на 44,8% ( $p < 0,05$ ), що впливає на розвиток певних серцевих аритмій.

3. Виявлена залежність показників електричної нестабільності міокарда в післяінфарктному періоді від дисбалансу вмісту деяких амінокислот плазми.

Знайдені негативні кореляційні зв'язки середньої сили між добовою кількістю парних монотопних шлуночкових екстрасистол та рівнем таурину плазми ( $r = -0,45$ ), кількістю пробіжок шлуночкової тахікардії та співвідношенням таурин/аланін ( $r = -0,62$ ); позитивні кореляційні зв'язки між кількістю парних політопних шлуночкових екстрасистол та вмістом амінокислот з розгалуженим бічним ланцюгом ( $r = +0,56$ ) або з співвідношенням тирозин+фенілаланін/метіонін ( $r = +0,55$ ).

4. Розроблена та перевірена на фактичному матеріалі логістична регресійна модель прогнозування шлуночкових аритмій високих градацій на ґрунті моніторингу показників таурин/аланін, фенілаланін+тирозин/метіонін в плазмі, яка володіє високими показниками чутливості (94,1%) та специфічності (93,9%) та дозволяє своєчасно визначати несприятливі порушення серцевого ритму у хворих на цукровий діабет 2 типу в післяінфарктному періоді, оптимізувати лікування та покращити прогноз.

5. Патогенетично обґрунтоване курсове призначення мельдонію і таурину дозволяє достовірно знизити концентрацію лейцину в плазмі на 44,2%, ізолейцину на 32,2%, валіну на 23,4%, підвищити концентрацію таурину на 35,6%, метіоніну на 32,3%, аргініну на 18,31%, позитивно впливати на рівень ектопічної активності та ішемії міокарда (достовірне зниження політопних ШЕ -на 20,1% , парних ШЕ - на 19,4%, пробіжок ШТ –на 18,5%). Найбільший позитивний ефект від призначення мельдонію і таурину слід очікувати у хворих з вихідним співвідношенням таурин/аланін крові  $>0,04$ , та тирозин+фенілаланін/метіонін  $<34,4$ .

6. Додаткові, інші від антиаритмічних, ефекти від додавання таурину і мельдонію до базової терапії характеризуються покращенням окремих показників вуглеводного і ліпідного обмінів: достовірне зниження індексу глюкози натще – на 18,3%, глікозильованого гемоглобіну – на 17,1%, НОМА на 20,4%, загального холестерину – на 19,8%, тригліцеридів – на 18,4%, співвідношення АпоА1/АпоВ – на 17,2%, що сприяло покращанню прогнозу виживання у хворих на цукровий діабет 2 типу в післяінфарктному періоді.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих з ПКС та ЦД 2 типу рекомендовано визначати окремі показники амінокислотного складу крові (а саме – концентрації таурину, аланіну, фенілаланіну, тирозину, метіоніну, валіну, ізолейцину, лейцину) з метою підвищення точності прогнозувань електричної нестабільності міокарда та визначення доцільності призначень окремих засобів метаболічної терапії.
2. З огляду стратифікації ризику аритмій ішемічного генезу, визначення вмісту таурину, валіну, ізолейцину, лейцину надасть можливість оцінки імовірності розвитку потенційно фатальних порушень ритму. Вихідна гіпотауринемія ( $<0,252$  мг/100мл) та гіпераміноцидемія амінокислот з розгалуженим ланцюгом ( $>7,4$  мг/100мл) є значущими предикторами розвитку аритмій ішемічного генезу незалежно від їхньої наявності на момент обстеження.
3. При призначенні лікування хворим з ПКС на тлі ЦД 2 рекомендовано визначати величини відношень амінокислот крові, залучених в процесі реалізації метаболічної дії препаратів: хворим, у яких значення співвідношень таурин/аланін  $\leq 0,041$  та фенілаланін+тирозин/метіонін  $\geq 34,41$  доцільним є комплексне призначення таурину та мельдонію додатково до базової антиангінальної та гіпоглікемічної терапії.
4. У хворих з ПКС та супутнім ЦД 2 типу вихідні значення окремих амінокислот крові рекомендовано враховувати при призначенні таурину та мельдонію з метою визначення ймовірності позитивної відповіді на лікування. Остання збільшується при вихідних рівнях таурин/аланін  $\geq 0,039$  та фенілаланін+тирозин/метіонін  $\leq 33,78$ .

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абуталіпов Р. Ф., Ломаковський О. М., Лутай М. І. Особливості запальної клітинної інфільтрації інтими коронарних артерій при початкових атеросклеротичних ураженнях. *Український ревматологічний журнал*. 2017. №67(1). URL: <http://www.rheumatology.kiev.ua/article/9687/osoblivosti-zapalnoi-klitinnoi-infiltracii-intimi-koronarnix-arterij-pri-pochatkovix-aterosklerotichnix-urazhennyax> (дата звернення 10.03.2019)
2. Білецький С. В., Бойко В. В., Петринич О. А. Деякі аспекти метаболічної терапії захворювань серцево-судинної системи (огляд літератури) . *Клінічна та експериментальна патологія*. 2016. № 15 (2).
3. Варіабельність серцевого ритму: фізіологічні механізми, методи дослідження, клінічне і прогностичне значення. *Компендіум: веб-сайт*. URL: <https://compendium.com.ua/uk/glava-4-variabelnist-sertseвого-ritmu-fiziologichni-mehanizmi-metodi-doslidzhennya-klinichne-i-prognostichne-znachennya/>. (21.02.2019)
4. Верткин А. Л., Ховасова Н. О., Пшеничникова В. В. Мельдоний: эффективные точки применения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013. №12. С. 94–97.
5. Витриховський А. І. Варіабельність та турбулентність серцевого ритму в діагностиці, лікуванні та профілактиці ускладнень в осіб з високим та дуже високим серцево-судинним ризиком : дис. докт. мед. наук: 14.01.11 / Івано-Франківськ. нац. мед. ун-т . Івано-Франківськ, 2019. 378 с.
6. Воронков Л.Г. Корекція дисфункції ендотелію як актуальний напрямок превентивної судинної медицини .*Тези доповідей науково-практичної конференції " Ендотеліальна дисфункція при вік-залежній патології – діагностика, профілактика, лікування"*. Київ, 12 листопада 2015 р.
7. Гошовська Ю.В. Участь мітохондріальних роз'єднувальних білків в мезенхімах захисту міокарда від окисного стресу. *Фізіологічний журнал*. 2015. №61 (1). С. 91–93.

8. Григорян С.В., Азарпетян Л.Г., Степанян А.А. Опыт применения мельдония у больных с желудочковой экстрасистолией ишемического генеза. *Аритмии сердца*. 2015. №59 (7). С. 26–29.
9. Горбунова А. О., Киреев С. Ю., Рашевська І. В. Мельдоний: связь строения и структуры. *Вестник Пензенского государственного университета*. 2017. №2. URL: [https://vestnik.pnzgu.ru/files/vestnik.pnzgu.ru/vestnik\\_2\\_2017.pdf](https://vestnik.pnzgu.ru/files/vestnik.pnzgu.ru/vestnik_2_2017.pdf). (дата звернення: 21.02.2019)
10. Діабетичну кардіоваскулярну нейропатію взято під контроль. *Ваше здоров'я*: веб-сайт. URL: <https://www.vz.kiev.ua/diabetichnu-kardiovaskulyarnu-nejropatiyu-vzyato-pid-kontrol/>. (дата звернення: 18.05.2019)
11. Добреля Н. В. Цукровий діабет та мале коло кровообігу. *Фізіологічний журнал*. 2019. № 65. С. 97–107.
12. Долженко М. М. Ішемічна хвороба серця на тлі цукрового діабету 2 типу: своєрідність перебігу та обґрунтування терапії. *WebCardio.org*. 2011. URL: <http://www.webcardio.org/ishemichna-khvoroba-sercya-na-tli-cukrovogho-diabetu-2-typu-svojeridnistj-perebighu-ta-obghruntuvannja-terapiji.aspx> (дата звернення: 18.07.2019)
13. Ефективність застосування L-карнітину та мельдонію дигідрату для лікування неалкогольного стеатогепатиту при коморбідності з ожирінням та ішемічною хворобою серця. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2018. № 3. С. 140–146.
14. Инсулинорезистентность: польза или вред? *Современные проблемы науки и образования*. 2016. URL: <http://www.jbc.org/content/290/28/17106.full>. (дата звернення: 03.09.2019)
15. Клінічні форми діабетичної нейропатії. *Ваше здоров'я*. веб-сайт. URL: <https://www.vz.kiev.ua/klinichni-formy-diabetychnoyi-nejropa> (дата звернення: 08.06.2019)

16. Кузнєцова С.М., Кузнєцов В.В., Шульженко Д. В. Ендотеліальна дисфункція – фармакологічна мішень дисциркуляторної енцефалопатії *Журнал неврології ім. Б. М. Маньковського*. 2015. № 3 (4). С. 140–146.
17. Маркович А. Особливості контролю рівня глюкози в інтенсивній терапії. *Український медичний часопис*. веб-сайт. URL: <https://www.umj.com.ua/article/140380/osoblivosti-kontrolyu-rivnya-glyukozi-v-intensivnij-terapiyi>. (дата звернення: 11.06.2019)
18. Михайловська Н. С., Олійник Т.В. Динаміка рівнів імунозапальних маркерів на тлі терапії кварцетином у хворих на ішемічну хворобу серця, асоційовану з гіпотиреозом. *ScienceRisk*. 2016. № 18 (3). С. 32–35.
19. Міщенко Т. С., Здесенко І. В., Міщенко В.Н. Нові можливості у лікуванні хворих з дисциркуляторною енцефалопатією. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2015. № 5 (75). С. 55–57.
20. Немцова В. Д. Сахарный диабет и внезапная смерть: решенные и нерешенные вопросы *Світ медицини та біології*. 2015. № 2 (50). С. 206–211.
21. Нетяженко В. З., Нетяженко Н. В., Мальчевська Т. І. Цитопротекция миокарда в лечении больных ишемической болезнью сердца. *Артериальная гипертензия*. 2015. №3. С. 2–12.
22. Плащенко Ю.О., Клигуненко О.М. Роль та місце кардіопротекції з використанням сучасних інфузійних препаратів у періопераційному періоді. *Медицина неотложных состояний*. 2017. №6 (85). С. 16–19.
23. Приходько В.Ю., Кашковський Д.О., Кононенко С.А. Нові можливості в патогенетичній терапії пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою головного мозку та серця . *Сімейна медицина*. 2015. №6 (62). С. 47–49.
24. Потолочна М. Д. Вплив компенсації вуглеводного обміну на провідність і ритм серцевої діяльності у хворих на цукровий діабет II типу. *Ендокринологія*. 2000. №5. С. 163–168.

25. Приступок Л. О. Глікозильований гемоглобін в оцінюванні ризику розвитку серцево-судинних уражень у хворих на цукровий діабет 2-го типу. *Семейная медицина*. 2015. №3. С. 178–182.
26. Резолюція засідання круглого столу на тему "Цукровий діабет. Міжнародний досвід. Проблеми та можливості в Україні" / Комітет з питань охорони здоров'я Верховної Ради України. URL: <http://komzdrav.rada.gov.ua/uploads/documents/30887.pdf>. (дата звернення: 14.04.2019)
27. Рибицька М. О. Фактори серцево-судинного ризику та атеросклероз у хворих на цукровий діабет 2 типу : діагностика та профілактика : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.38 "загальна практика – сімейна медицина". Київ, 2018. 22 с.
28. Селюк М.М., Козачок М.М., Льовкін І. М. Вибір оптимальної комбінації метаболічних препаратів для лікування пацієнтів з кардіоваскулярною патологією. *Семейная медицина*. 2017. №2 (76). С. 60–63.
29. Сергієнко В. О. Патогенез діабетичної кардіоваскулярної автономної нейропатії. *Журнал НАМН України*. 2015. №2. С. 142–157.
30. Скропишева О.В., Гнідець В. П., Лисенко В. А. Сучасні методи визначення амінокислот в харчових продуктах *Вісник ХНТУ по біології і медицині*. 2017. №2 (6). С. 191–194.
31. Солейко Є. В. Ефекти препарату мілдронат : реабілітаційний потенціал у пацієнтів з хронічною постінфарктною аневризмою серця. *Кардіологія : від науки до практики*. 2017. №2. С. 15–17.
32. Старченко Т. Г., Коваль С. Н., Юшко К. А. Статистичний, клінічний та морфологічний аспекти впливу цукрового діабету на стан серцево-судинної системи. *Вестник проблем биологии и медицины*. 2018. №3. С. 42–46.
33. Ткаченко В.І., Кухарчук Х.М. Кардіометаболічна терапія при серцево-судинних захворюваннях : роль калію та магнію. *Ліки України*. 2015. №3. С. 14–17.



34. Туркина С. В., Полетаева Л. В., Иноземцева Л. А. Применение мельдония в составе комплексной терапии у больных сахарным диабетом типа 2 с периферической нейропатией: роль инсулинорезистентности. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2015. № 2 – URL : <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1467893551-vestnik-2015-2-2425.pdf> (дата звернення: 25.03.2019)
35. Транспорт аминокислот. *Surgeryzone*. 2017. веб-сайт. URL : <http://surgeryzone.net/bioximiya/transport-aminokislot.htm> (дата звернення: 13.04.2019)
36. Цитовський М. Н. Статистичний, клінічний та морфологічний аспекти впливу цукрового діабету на стан серцево-судинної системи. *Науковий вісник Ужгородського університету*. 2017. №1. С. 169–177.
37. Чекман І. С., Беленічев І. Ф., Колесник Ю.М. Фармакологія з основами патології. *Запоріжжя*. 2016. №1. С. 301–305.
38. Шлуночкові порушення ритму серця та раптова серцева смерть. *Компендіум*. 2019. веб-сайт. URL : <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/cardiology-uk/section-13-uk/glava-6-shlunochkovi-porushennya-ritmu-sertsya-ta-raptova-sertseva-smert/>. (дата звернення: 12.05.2019)
39. Транспорт аминокислот. *Surgeryzone*. 2017. веб-сайт. URL: <http://surgeryzone.net/bioximiya/transport-aminokislot.htm> (дата звернення: 13.04.2019)
40. Abe I., Teshima Y., Kondo H. Association of fibrotic remodeling and cytokines/chemokines content in epicardial adipose tissue with atrial myocardial fibrosis in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2018. №15. С. 1717–1727
41. Afarideh M., Arvan Z., Ghajar J. Complex association of serum alanine aminotransferase with the risk of future cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2016. №254. С. 42–51.
42. Antwi-Baffour S. Haematological parameters and lipid profile abnormalities among patients with Type-2 diabetes mellitus. *BMC*. 2018. URL:

- <https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-018-0926-y> (дата звернення: 15.06.2019)
43. Akter S. Circulating ferritin concentrations and risk of type 2 diabetes in Japanese individuals. *Diabetes investigation*. 2017. №8. С. 462–470.
44. Animaw W. Increasing prevalence of diabetes mellitus in a developing country and its related factors. *PLoSOne*. 2017. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5675402/>. (дата звернення: 12.02.2019)
45. Abhinav S., Green J., Dunning E. Causes of Death in a Contemporary Cohort of Patients With Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Insights From the TECOS Trial *Diabetes Care*. 2017. Vol. 40, № 12. P. 1763–1770.
46. Akter S. High Serum Phospholipid Dihomo- $\gamma$ -Linoleic Acid Concentration and Low  $\Delta$ 5-Desaturase Activity Are Associated with Increased Risk of Type 2 Diabetes among Japanese Adults in the Hitachi Health Study *The journal of nutrition*. 2017. Vol. 147, №8. P. 1558–1566 DOI: <https://doi.org/10.3945/jn.117.248997>.
47. Bajaj S. Antioxidants and diabetes. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2012. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC360304> (дата звернення: 16.06.2019)
48. Bertoluci M.C., Moreira R.O., Faludi A. Brazilian guidelines on prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes: a position statement from the Brazilian Diabetes Society (SBD), the Brazilian Cardiology Society (SBC) and the Brazilian Endocrinology and Metabolism Society (SBEM) *Diabetol Metab Syndr*. 2017. Vol. 9, №53. URL: <https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-017-0251-z> (дата звернення 10.05.2019).
49. Brahma M.K., Pepin M.E. My sweetheart is broken: role of glucose in diabetic cardiomyopathy / Brahma, Pepin. // *Diabetes*. 2017. №41. С. 3–9.

50. Broer S. Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. *Physiological reviews*. 2016. Vol. 88, № 1. P. 249–286. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2006>.
51. Cabrera O. Glutamate is a positive autocrine signal for glucagon release. *Cell metabolism*. 2017. Vol. 7, № 6. P. 545–554.
52. Chen T. Branched-chain and aromatic amino acid profiles and diabetes risk in Chinese populations *Scientific Reports*. 2016. Vol. 6. P. 205–219.
53. Dambrova M., Kuka M., Vilskerts R. Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity *Pharmacological Research*. 2016. Vol. 113, Part. B. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.019>.
54. De Carvalho F. G. Taurine: A Potential Ergogenic Aid for Preventing Muscle Damage and Protein Catabolism and Decreasing Oxidative Stress Produced by Endurance Exercise. *Frontiers*. 2017. DOI: 10.3389/fphys.2017.00710.
55. Demir Y., Isik M., Gulcin I. Phenolic compounds inhibit the aldose reductase enzyme from the sheep kidney *Journal of biochemical and molecular toxicology*. 2017. – Vol. 31, № 9. P. 23–31.
56. Diabetes *World Health Organization*: веб сайт. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (дата звернення: 15.04.2019).
57. Diabetes doubles risk of sudden, unexpected heart death *Baker* : веб-сайт. URL: <https://www.baker.edu.au/news/media-releases/MR-dark-heart-diabetes> (дата звернення: 13.04.2019)
58. Domingueti C., Dusse L., Carvalho M. Diabetes mellitus: the linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications *Diabetes Complications*. 2016. Vol. 30. P. 738–745.
59. Dorcely B., Kartz K. Novel biomarkers for prediabetes, diabetes, and associated complications *Dovepress*. 2017. Vol. 2017, № 10. DOI: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S100074>.

60. Drake K., Sidorov V., McGuinness O., Wasserman D., Wikswo J. Amino Acids as Metabolic Substrates during Cardiac Ischemia *Experimental biology and medicine*. 2012. Vol. 237, №12. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3816490> (дата звернення: 16.04.2019).
61. Elshorbagy A., Valdivia-Garcia M., Graham I., Palma Reis R., Sales Luis A., Smith A., Refsum H. The association of fasting plasma sulfur-containing compounds with BMI, serum lipids and apolipoproteins *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2012. Vol. 12. P. 1031–1038.
62. Eranti A., Kerola T., Aro A. Diabetes, glucose tolerance, and the risk of sudden cardiac death *BMC Cardiovasc Disord.* 2016. Vol. 16, № 51. URL: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-016-0231-5> (дата звернення: 16.04.2019).
63. Erion D., Park H., Lee H. The role of lipids in the pathogenesis and treatment of type 2 diabetes and associated co-morbidities *BMB Rep.* 2016. Vol. 49, № 3. P. 139–148.
64. Freeman L. A broken heart: Risk of heart disease in boutique or grain-free diets and exotic ingredients *Clinical Nutrition Service*: веб-сайт URL: <https://vetnutrition.tufts.edu/2018/06/a-broken-heart-risk-of-heart-disease-in-boutique-or-grain-free-diets-and-exotic-ingredients> (дата звернення: 16.04.2019).
65. Fu F., Zhao K., Li J. Direct Evidence that Myocardial Insulin Resistance following Myocardial Ischemia Contributes to Post-Ischemic Heart Failure *Nature*. 2015. Vol. 5 URL: <https://www.nature.com/articles/srep17927> (дата звернення: 05.05.2019).
66. Fujibayashi K., Takano S. F. Circulating Glutamate and Taurine Levels Are Associated with the Generation of Reactive Oxygen Species in Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Disease markers*. 2016. Vol. 2016. DOI: 10.1155/2016/7650976.
67. Gao-Feng Wu, Shuang Ren, Ri-Yi Tang, Chang Xu, Jia-Qi Zhou et al. Antidepressant effect of taurine in chronic unpredictable mild stress-induced

- depressive rats. *Nature*. 2017. URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-05051-3>. (дата звернення: 09.03.2019)
68. Ginguay A., De Bandt J., Cynober L. Indications and contraindications for infusing specific amino acids (leucine, glutamine, arginine, citrulline, and taurine) in critical illness *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2016. DOI : <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000255>.
69. Global Report on Diabetes *World Health Organization*. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257\\_eng.pdf;jsessionid=15F183DEBBA61418A78DB3C423A210C1?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf;jsessionid=15F183DEBBA61418A78DB3C423A210C1?sequence=1) (дата звернення: 12.05.2019).
70. Grisanti L. Diabetes and Arrhythmias: Pathophysiology, Mechanisms and Therapeutic Outcomes *Frontiers in physiology*. 2018. Vol. 26. DOI: <https://dx.doi.org/10.3389%2Ffphys.2018.01669>.
71. Guasch-Ferré M. Metabolomics in prediabetes and diabetes: a systematic review and meta-analysis *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39, №5. P. 833–846.
72. Hacker T. Alanine, glutamate, and ammonia exchanges in acutely ischemic swine myocardium *Basic Research in Cardiology*. 1992. Vol. 87, № 2. P. 184–192.
73. Hao W. Hyperglycemia Promotes Schwann Cell De-differentiation and Demyelination via Sorbitol Accumulation and Igf1 Protein Down-regulation *Journal of biological chemistry*. 2017. Vol. 290, № 28. P. 17106-17115. URL: <http://www.jbc.org/content/290/28/17106.full> (дата звернення: 12.05.2019).
74. Hirayama A. Effects of processing and storage conditions on charged metabolomic profiles in blood *Electrophoresis*. 2015. Vol. 36, № 18. P. 2148–2155.
75. Hou Y., Wu G. Nutritionally essential amino acids. *Advances in nutrition*. 2018. Vol. 12, № 2. P. 849–851.
76. Huffman K., Shah S., Stevens R., Bain, J., Relationships between circulating metabolic intermediates and insulin action in overweight to obese, inactive men and women *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32, № 9. P. 1678–1683.

77. Jagdale A., Bavkar N., More T. Strong inhibition of the polyol pathway diverts glucose flux to protein glycation leading to rapid establishment of secondary complications in diabetes mellitus *Diabetes complications*. 2016. Vol. 30, №3. P. 398–405.
78. Jeon S., Kim Y. K. Molecular neurobiology and promising new treatment in depression. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016. Vol. 17, № 3. DOI : 10.3390/ijms17030381.
79. Jong C. Role of Mitochondria and Endoplasmic Reticulum in Taurine-Deficiency-Mediated Apoptosis *Nutrient*. 2017. Vol. 9, № 8. P. 795. DOI: <https://dx.doi.org/10.3390%2Fnu9080795>.
80. Kaiser A., Zhang N. Global Prevalence of Type 2 Diabetes over the Next Ten Years (2018-2028) *American Diabetes Association*. 2018. Vol. 67, № Supl.1. DOI : <https://doi.org/10.2337/db18-202-LB>.
81. Kremneva L., Abatorova. O. Carbohydrate metabolism disorders and coronary heart disease: Prognostic value and revascularisation effectiveness: *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2019. №12, 79–84 p.
82. Kury A. Calcium Signaling in the Ventricular Myocardium of the Goto-Kakizaki Type 2 Diabetic Rat : *Journal of Diabetes Research*. 2018. URL: <https://doi.org/10.1155/2018/2974304>
83. Langenberg C. Savage. D. An amino acid profile to predict diabetes: *Nature* 2011., №17, 418–420p.
84. Lee J. Jung S., Kim N. Myocardial metabolic alterations in mice with diet-induced atherosclerosis: linking sulfur amino acid and lipid metabolism : *Nature*, 2017. URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-13991-z>
85. Lewis M. Cardiac taurine and principal amino acids in right and left ventricles of patients with either aortic valve stenosis or coronary artery disease: the importance of diabetes and gender : *Springer Plus.*, 2014. URL: <https://springerplus.springeropen.com/articles/10.1186/2193-1801-3-523>.
86. Li S. Over-expression of calpastatin attenuates myocardial injury following myocardial infarction by inhibiting endoplasmic reticulum stress : *Journal of*

- thoracicdisease.*,2018.URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6196212/>.
- 87.Li T., Zhang Z. Defective Branched-Chain Amino Acid Catabolism Disrupts Glucose Metabolism and Sensitizes the Heart to Ischemia-Reperfusion Injury: *Cell Metabolism*, 2017. 374–385p.
- 88.Lukazz P. Proteome isoelectric point database : *Nucleing Acids Research*, 2017. №45 (1), 1112–1116p
89. Luo X., Wu J., Yan. L. Hyperglycemic stress and carbon stress in diabetic glucotoxicity: *Aging Diseases*, 2016. №7, 90–110p
90. Maechler K. Glutamate pathways of the beta-cell and the control of insulin secretion : *Diabetes*, 2017. №131, 149–153p.
91. Marcinkiewicz J. Taurine and inflammatory diseases: *SpringerLink*. 2014. URL : <https://link.springer.com/article/10.1007/s00726-012-1361-4>
- 92.Messalamy H. Effect of taurine supplementation on hyperhomocysteinemia and markers of oxidative stress in high fructose diet induced insulin resistance: *Diabetology@MetabolicSyndrome*,2010URL:<https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1758-5996-2-46>.
- 93.Methods of investigation for cardiac autonomic dysfunction in human research studies/ Bernardi L, Spallone V, Stevens M, Hilsted J, Frontoni S et.al.. 2011. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21695761>.
- 94.Milash T. S. The endothelium of the vessels and prooxidative-antioxidative balans in pregnancy rats with endothoxinaemia : *physiology*. 2015. URL: <http://www.jbc.org/content/290/28/17106.full>.
- 95.Montgomery M. Mitochondrial Dysfunction and Diabetes: Is Mitochondrial Transfer a Friend or Foe: *Biology*. 2018.
- 96.Murakami S. Taurine and atherosclerosis. *Research Gate*. 2012. URL: [https://www.researchgate.net/publication/233887511\\_Taurine\\_and\\_atherosclerosis](https://www.researchgate.net/publication/233887511_Taurine_and_atherosclerosis) (дата звернення: 13.02.2019).

97. Palmer N. Metabolomic profile associated with insulin resistance and conversion to diabetes in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study: *Clinical Endocrinology*. 2015. №100, P.463–468.
98. Pearce N. Analysis of matched case-control studies : *BMJ.*, 2016. URL : //w Perez A., Jackson W. What is a DIS? *California PTC*. 2017. URL: <https://californiaptc.com/2017/04/20/what-is-dis> (дата звернення: 16.02.2019).  
ww.bmj.com/content/352/bmj.i969
99. Piemonte L. Type 2 diabetes. *International Diabetes Federation*. 2019. URL: <https://idf.org/52-about-diabetes.html> (дата звернення: 10.03.2019).
100. Piepoli M. F., Corra U., Hendriks J. Treatment goals for patients with ischaemic heart disease. *European Society of Cardiology*. 2017. URL: <https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Treatment-goals/treatment-goals-for-patients-with-ischaemic-heart-disease> (дата звернення: 27.03.2019).
101. Polyphenolic Compounds, Antioxidant, and Cardioprotective Effects of Pomace Extracts from Fetească Neagră Cultivar / Balea S.S., Pârvu A.E., Pop N, Marín F.Z., et.al. *Oxidative manegemant and cellular longevity*. 2018. URL: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2018/8194721/>
102. Prevalence of arrhythmias in patients with type 2 diabetes and the role of structural changes in myocardium in their development/ Balea S.S., Pârvu A.E., Pop N., Marín F.Z., Pârvu M. : *Diabetes&Metabolic syndrome*. 2017. № 11, P. 567–576.
103. Protective effects of taurine against renal ischemia/reperfusion injury in rats by inhibition of gelatinases, MMP-2 and MMP-9, and p38 mitogen-activated protein kinase signaling/ Cavdar Z., Ural C., Celik A., Arslan S., Terzioglu G.: *Biotechnick@Histochemistry,2017*. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10520295.2017.1367033>.
104. Puzin S.N., Bogova O.T., Puzin S.S. Mildronate in treatment of cardiovascular diseases. *Medical alphabet*. 2018. № 2 (21), P. 35–38.



105. Rahmeier F. The effect of taurine and enriched environment on behaviour, memory and hippocampus of diabetic rats : *Neuroscience letters*. 2016. № 630, P. 84–92.
106. Res B. Allosteric modulation of the glycine receptor activated by agonists differing in efficacy. *Europe PMC*. 2015. URL: <http://europepmc.org/articles/pmc4398968>.
107. Ribeiro R. Taurine supplementation enhances insulin secretion without altering islet morphology in non-obese diabetic mice : *Experimental Medicine*. 2015. №80, P.353–370.
108. Riehle C. Insulin Signaling and Heart Failure : *Circulation Researc.*, 2016. № 118, P.1151–1169.
109. Rossano G. Metabolic approach to heart failure: The role of metabolic modulators : *The Egyptian Heart Journal*. 2015. № 67, P. 177–181.
110. Ruiz C., Toleda E., Clish C. Plasma Branched-Chain Amino Acids and Incident Cardiovascular Disease in the PREDIMED Trial : *Clinical Chemistry*. 2016. № 42, P.582–592
111. Sagara M., Murakami S., Mizushima S. Taurine in 24-h urine samples is inversely related to cardiovascular risks of middle aged subjects in 50 populations of the world. *Experimental Medicine*. 2015. № 803, P. 623–636
112. Sardu C., Lucia C., Metzinger L., Zuurbier C. Diabetes and heart failure: pathogenesis and therapeutic measures SA: *Frontiers Media*, 2019. 121 P. URL: [https://books.google.com.ua/books?id=-VeYDwAAQBAJ&pg=PA10&lpg=PA10&dq=\(Tadic+and+Cuspidi+diabetes&source=bl&ots=G38c5y6k8G&sig=ACfU3U3\\_otvsBnRczGrOvdD6tFqTAInVWA&hl=ru&sa=X&ved=2ahUKEwi77auaztDjAhULpYsKHUaJCC8Q6AEwBnoECAkQAQ](https://books.google.com.ua/books?id=-VeYDwAAQBAJ&pg=PA10&lpg=PA10&dq=(Tadic+and+Cuspidi+diabetes&source=bl&ots=G38c5y6k8G&sig=ACfU3U3_otvsBnRczGrOvdD6tFqTAInVWA&hl=ru&sa=X&ved=2ahUKEwi77auaztDjAhULpYsKHUaJCC8Q6AEwBnoECAkQAQ) (дата звернення: 13.04.2019)
113. Schaffer S. Regulation of calcium homeostasis in the heart by taurine: *PubMed*.,2018.URL[https://www.researchgate.net/publication/15800000\\_Regulation\\_of\\_calcium\\_homeostasis\\_in\\_the\\_heart\\_by\\_taurine](https://www.researchgate.net/publication/15800000_Regulation_of_calcium_homeostasis_in_the_heart_by_taurine).

114. Serum amino acid profiles and risk of type 2 diabetes among Japanese adults in the Hitachi Health Study/ Chen S., Akter S., Kuwahara K., Matsushita Y., Nakagawa T.: *Scientific reports*. 2019. URL: [https://www.researchgate.net/publication/332937634\\_Serum\\_amino\\_acid\\_profiles\\_and\\_risk\\_of\\_type\\_2\\_diabetes\\_among\\_Japanese\\_adults\\_in\\_the\\_Hitachi\\_Health\\_Study](https://www.researchgate.net/publication/332937634_Serum_amino_acid_profiles_and_risk_of_type_2_diabetes_among_Japanese_adults_in_the_Hitachi_Health_Study).
115. Severino P. Diabetes Mellitus and Ischemic Heart Disease : The Role of Ion Channels. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. Vol. 19, № 802. URL: <https://pdfs.semanticscholar.org/2032/e6914b3de6b0e6b83b2cbf49e3857f694cf5.pdf> (дата звернення: 16.02.2019).
116. Smyrniak I. Cardioprotective Effect of the Mitochondrial Unfolded Protein Response During Chronic Pressure Overload *Journals & Books Journal of the American College of Cardiology*. 2019. Vol. 73, № 14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.087>.
117. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes care*. 2018. Vol. 41, № 1. DOI : 10.2337/dc18-Sint01.
118. Stephen W. S., Shimada-Takaura K., Jong C. J., Takashi I., Takahashi K. Impaired energy metabolism of the taurine-deficient heart. *Amino Acids*. 2016. №48. P. 549–558.
119. Steward K. Amino acids- the building blocks of proteins. *Applied Sciences*. 2019. №26. P. 549–558.
120. Sun Q. Taurine Supplementation Lowers Blood Pressure and Improves Vascular Function in Prehypertension. *Hypertension*. 2016. Vol. 67, № 3. DOI: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06624](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06624).
121. Tadic M., Cuspidi S. The influence of type 2 diabetes on left atrial remodeling. *Clinical cardiology*. 2015. №38. C. 48–55.
122. Tadic M., Cuspidi C. Type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation: From mechanisms to clinical practice. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2015. №108. C. 269–276.

123. Takano S., Fujibayashi K., Fujiyoka N. Circulating Glutamate and Taurine Levels Are Associated with the Generation of Reactive Oxygen Species in Paroxysmal Atrial Fibrillation *Disease Markers*. 2016. Vol. 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7650976>.
124. Takashi I. Impact of taurine depletion on glucose control and insulin secretion in mice. *Journal of pharmacological sciences*. 2015. Vol. 129, № 1. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1347861315001826> (дата звернення: 20.03.2019).
125. Takashi I. Taurine depletion caused by knocking out the taurine transporter gene leads to cardiomyopathy with cardiac atrophy. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2008. Vol. 44, № 5. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2008.03.001.
126. Taurine deficiency and dilated cardiomyopathy in golden retrievers fed commercial diets/Kaplan J., Stern J., Fascetti A., Larsen J.A, Hannah Skolnik H. et.al. : *Plos One.*, 2018. URL:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209112>
127. Taurine is an amino acid with the ability to activate autophagy in adipocytes/Kaneko H., Kobayashi M., Mizunoe Y., Yoshida M., Yasukawa H. et.al.:*AminoAcids.*,2018. URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29523960>
128. Tillin T. Diabetes risk and amino acid profiles: cross-sectional and prospective analyses of ethnicity, amino acids and diabetes in a South Asian and European cohort from the SABRE (Southall And Brent REvisited). *Diabetologia*. 2015. №58. С. 968–979.
129. Trico D. Elevated  $\alpha$ -Hydroxybutyrate and Branched-Chain Amino Acid Levels Predict Deterioration of Glycemic Control in Adolescents. *The Journal of clinical endocrinology*.2017.Vol.102,№7.URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5505187> (дата звернення: 14.03.2019).
130. Tukashi I., Natsumi E. Impact of taurine depletion on glucose control and insulin secretion in mice. *Journal of Pharmacological sciences*. 2015. №129. С. 59–64.

131. Ullah A. Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2016. №24. С. 547–553.
132. Vaisman N., Nov E. Daily consumption of red grape cell powder in a dietary dose improves cardiovascular parameters: a double blind, placebo-controlled, randomized study, *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2015. №66. С. 342–349.
133. Veglio M. QT interval, cardiovascular risk factors and risk of death in diabetes. *Journal of endocrinology investigation*. 2004. Vol. 102, № 7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15129815> (дата звернення: 17.03.2019).
134. Wende A., Brahma M. Metabolic origins of heart failure. *JACC : Basic to Translational Science*. 2017. №2. С. 297–310.
135. Wu J., Jin Z., Yan L. Redox imbalance and mitochondrial abnormalities in the diabetic lung. *Redox biology*. 2017. №11. С. 51–59.
136. Yamori Y. Taurine in health and diseases: consistent evidence from experimental and epidemiological studies. *Journal of Biomedical Science*. 2010. Vol.17, №1. URL: <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/1423-0127-17-S1-S6> (дата звернення: 15.03.2019).
137. Yang Y. J. TonEBP modulates the protective effect of taurine in ischemia-induced cytotoxicity in cardiomyocytes. *Cell death and disease*. 2015. URL: <https://www.nature.com/articles/cddis2015372.pdf?proof=true> (дата звернення: 23.02.2019).
138. Zan Y., Kuai C., Huang F. The primary biochemical mechanisms of Diabetic Peripheral Neuropathy (DPN). *Journal of Pharmacology research*. 2017. №1. С. 6–9.
139. Zhang X. Endothelial Transcytosis of Lipoproteins in Atherosclerosis. *Frontiers*. 2018. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00130>.
140. Zhang Z. Metabolomics insights into chronic kidney disease and modulatory effect of rhubarb against tubulointerstitial. *Scientific Reports*. 2015. URL: <https://www.nature.com/articles/srep14472> (дата звернення: 23.02.2019).

141. Zhurakivska O., Mykulets T., Dutchak U. Structural changes of endocrine system of myocardium during the streptozotocin diabetes mellitus. *World of medicine and biology*. 2018. №1. С. 126–130.
142. Zielinski E. Sorbitol dangers : diabetics, beware! *Natural living*. 2018. URL:<https://naturallivingfamily.com/sorbitol-dangers> (дата звернення: 15.03.2019).
143. Zhongfei H., Xin H., Bing M., Changjin Z., A series of pyrido[2,3-b]pyrazin-3(4H)-one derivatives as aldose reductase inhibitors with antioxidant activity *European journal of medical chemistry*. 2016. Vol. 121, № 4. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.05.036>