



Tarass Ivaščenko

**Oksidatīvā stresa marķieri
GPx un MDA un depresijas smagums
kā atkārtotu stabilas koronārās
sirds slimības notikumu
prognostiskie faktori**

Promocijas darba kopsavilkums zinātniskā doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph. D.*)” iegūšanai

Nozaru grupa – medicīnas un veselības zinātnes

Nozare – klīniskā medicīna

Apakšnozare – internā medicīna

Rīga, 2023

Tarass Ivaščenko

ORCID 0000-0003-4971-6213

Oksidatīvā stresa marķieri
GPx un MDA un depresijas smagums
kā atkārtotu stabilas koronārās
sirds slimības notikumu
prognostiskie faktori

Promocijas darba kopsavilkums zinātnes doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph. D.*)” iegūšanai

Nozaru grupa – medicīnas un veselības zinātnes

Nozare – klīniskā medicīna

Apakšnozare – internā medicīna

Rīga, 2023

Promocijas darbs izstrādāts Rīgas Stradiņa universitātē, Latvijā

Promocijas darba vadītāji:

Dr. med. asociētais profesors **Vladimirs Voicehovskis**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšējīgo slimību katedra, Latvija

Dr. med. profesors **Oskars Kalējs**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšējīgo slimību katedra, Latvija

Zinātniskā konsultante:

Dr. med. asociētā profesore **Anda Ķīvīte-Urtāne**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Sabiedrības veselības un epidemioloģijas
katedra, Latvija

Oficiālie recenzenti:

Dr. med. docente **Kristīne Jubele**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Iekšējīgo slimību katedra, Latvija

Dr. med. profesors **Dainis Krieviņš**,
Latvijas Universitāte

Dr. med. profesors **Arūnas Savickas**,
Lietuvas Veselības zinātņu universitāte, Farmācijas tehnoloģiju un sociālās
farmācijas katedra

Promocijas darbs tiks aizstāvēts Rīgas Stradiņa universitātes Klīniskās
medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē 2023. gada 23. janvārī
plkst. 15.00 attālināti, tiešsaistes platformā *Zoom*

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU tīmekļa vietnē:
<https://www.rsu.lv/promocijas-darbi>

Promocijas padomes sekretāre:

Dr. med. profesore **Jūlija Voicehovska**

Satura rādītājs

Darbā lietoto saīsinājumu skaidrojums	4
1. Literatūra	8
2. Metodoloģija.....	14
3. Rezultāti.....	19
4. Diskusija	35
Secinājumi	41
Praktiskās rekomendācijas	42
Publikācijas un ziņojumi par promocijas darba tēmu	43
Literatūras saraksts	44

Darbā lietoto saīsinājumu skaidrojums

AD	Antidepresanti
AO	Antioksidanti
ASKSS	Atkārtots stabila koronārās sirds slimības notikums
D	Depresija
GDS	Geriatrijas depresijas skala
GPx	Glutaciona peroksidāze
IA	Izredžu attiecība
KSS	Koronārā sirds slimība
KYN	Kinurenīns
MDA	Malondialdehīds
MI	Miokarda infarkts
NM	Neatkarīgais mainīgais
OS	Oksidatīvais stress
PSKSS	Pirmreizējs stabila koronārās sirds slimības notikums
SAS	Sirds-asinsvadu slimības
SD	Standarta deviācija
SKSS	Stabila koronārā sirds slimība
SSAI	Selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitori
TI	Ticamības intervāls
TRP	Triptofāns

Ievads

Epidemioloģiskie dati liecina, ka sirds-asinsvadu slimības (SAS) un depresija (D) rada milzīgu globālu slimību slogu (GBD, 2016; Moraga, 2016). D kardioloģisko saslimšanu gadījumos ir bieži sastopama, persistējoša, nepietiekami diagnosticēta un bieži nāvējoša. D izplatība salīdzinājumā ar kopējo populāciju ir izteikti augstāka pacientiem ar koronārām sirds slimībām (KSS) (Whooley & Wong, 2013).

Oksidatīvais stress (OS) tiek definēts kā līdzsvara izmaiņas starp brīvo radikāļu produkciju un endogēniem antioksidantiem (AO), kuru mērķis ir mazināt brīvo radikāļu rādīto bojājumu (Antoniades et al., 2009). Biežākie SAS riska faktori sekmē OS un mazina AO, tādējādi veicinot D un išēmisko SAS rašanos un attīstību (Moylan et al., 2014; Maes et al., 2011). Pašlaik nav pietiekami daudz pierādījumu, ka rutīnas D skrīnings pacientiem ar stabilu KSS (SKSS) uzlabos veselības stāvokli (Hasnain et al., 2011; WHO, 2017), tāpēc ir svarīgi izpētīt mijiedarbību starp SKSS, D un OS.

Pētījuma mērķis

Izpētīt OS biomarķieru līmeņa izmaiņas un to iepējamo prevalējošo korelāciju ar D un atkārtotu SKSS riskiem.

Uzdevumi

1. Noteikt D izplatību un smagumu pētījuma dalībniekiem – pacientiem ar pirmreizēju stabilas KSS notikumu (PSKSS) un pacientiem ar atkārtotu stabilas KSS notikumu (ASKSS).
2. Noteikt un salīdzināt malondialdehīda (MDA) līmeni pacientiem ar PSKSS un ASKSS.

3. Noteikt un salīdzināt glutationa peroksidāzes (GPx) līmeni pacientiem ar PSKSS un ASKSS.
4. Analizēt korelācijas starp MDA līmeni un D smagumu pacientiem ar PSKSS un ASKSS.
5. Analizēt korelācijas starp GPx līmeni un D smagumu pacientiem ar PSKSS un ASKSS.
6. Noteikt, vai kādu no šiem OS marķieriem var izmantot kā prognostisko ASKSS riska faktoru.

Hipotēze

Pacientiem ar ASKSS un D būs augstāki OS marķieru līmeņi salīdzinājumā ar pacientiem ar PSKSS, kuriem nav D, ko var izmantot kā diagnostisko instrumentu, lai noteiktu ASKSS risku pacientiem ar D.

Darba novitāte

Pirmo reizi Latvijā tiek veikts pētījums, kas pēta sakarību starp pirmreizēji un atkārtoti stacionētiem pacientiem ar stabilu KSS un iespējamo saikni ar D un OS marķieriem. Kā arī pirms 2015. gada riska faktoru korelācijas starp PSKSS, ASKSS, D un OS marķieriem (GPx un MDA) netika pētītas.

Darba praktiskā nozīme

Pētījums sniedz ieguldījumu labākai izpratnei starp OS, D un KSS mijiedarbību. Tas var palīdzēt uzlabot riska novērtēšanas stratēģijas pacientiem ar SAS un D pacientu vidū ar KSS, tādējādi mazinot rehospitalizācijas riskus. D atpazīšanas barjeras ietver nepietiekamu kardiologu sagatavotību psihiskās veselības jautājumos, jo daudzus D simptomus (piemēram, nogurums, svara zudums, slikta ēstgriba, miega traucējumi) var viegli sajaukt ar somatiskām slimībām. Līdz ar to OS marķieru noteikšana var tikt izmantota kā diagnostikas

instruments D un ASKSS notikumu risku novērtēšanai. Pastāv vesela virkne dažādu OS marķieru, un šī pētījuma ietvaros tika apskatīti divi – MDA un GPx. Iegūtie rezultāti liecina, ka MDA kā marķiera izmantošana sniedz pretrunīgus datus, savukārt GPx līmeņa noteikšanu var izmantot diagnostikā.

GPx līmeņa noteikšanu un GDS vērtējumu var izmantot ≥ 45 gadus veciem pacientiem ar mērķi noteikt ASKSS risku. Šī metode ir ātra, informatīva un ticama, un to var izmantot ģimenes ārsti, kardiologi, gerontologi, psihiatri un citu specialitāšu ārsti, kuri ir iesaistīti KSS ārstēšanā. Laikus identificējot pacientus, kuri ir riska grupā, var savlaicīgi izvērtēt antioksidantu un antidepresantu lietošanas nepieciešamību un rūpīgāku pacientu novērošanu dinamikā.

1. Literatūra

1.1. Kardiovaskulārās slimības

Pēc Pasaules Veselības organizācijas datiem, SAS ir primārais nāves cēlonis visā pasaulē, atņemot 17,9 miljonus dzīvību katru gadu, un veido 31 % no visām nāvēm (WHO, 2017). Latvijā SAS ir galvenais nāves cēlonis: pēc 2019. gada datiem, 54,6 % cilvēku miruši no SAS (Ērglis et al., 2020).

“SAS ir saslimšanu grupa, kas ietver gan sirds, gan asinsvadu slimības. Līdz ar to pie SAS pieder KSS, ateroskleroze, insults, hipertensija, sirds iekaisuma saslimšana, reimatiskās sirds saslimšanas un citas kardiovaskulārās saslimšanas.” (WHO, 2011). Ar koronāro artēriju slimību parasti apzīmē patoloģisko procesu koronārajās artērijās (visbiežāk aterosklerozi), savukārt KSS ietver tādas diagnozes kā *angina pectoris*, miokarda infarkts (MI), miokarda išēmija. KSS mirstība ļoti bieži ir saistīta ar koronāro artēriju slimību (Sanchez-Gomar et al., 2016).

1.2. Depresija un kardiovaskulārās slimības

Publicētie dati liecina, pēdējo 20 gadu laikā tika pierādīts, ka D ir biežāk izplatīta kardioloģisko pacientu vidū nekā kopējā populācijā, kā arī D ir viens no KSS saslimstības un mirstības riska faktoriem, turklāt neatkarīgi no citiem riska faktoriem (Huffman et al., 2013). Autori secināja, ka D ir neatkarīgs KSS riska faktors un tas nav saistīts ar citiem noteiktiem kardioloģiskiem riska faktoriem. Šī saikne ir redzama visās demogrāfiskajās grupās gadījumu un kontroles pētījumos (Khawaja et al., 2009). D izplatība salīdzinājumā ar kopējo populāciju ir izteikti augstāka pacientiem ar KSS (Whooley & Wong, 2013). Vairāk nekā piektā daļa pacientu ar KSS ir ar D pazīmēm (ar augstākiem D rādītājiem smagos KSS gadījumos), turklāt trešdaļa ir ar smagiem D simptomiem. D izplatības

rādītāji ir vismaz četras reizes augstāki nekā vidēji populācijā (Hert & Detraux et al., 2018).

Svarīgi atzīmēt, ka D paaugstina mirstību visu SAS gadījumos. Piemēram, pacientiem ar SAS un D ir 2,8 reizes lielāka varbūtība nomirt pirmajā gadā pēc miokarda infarkta salīdzinājumā ar pacientiem bez D (Khawaja et al., 2009). Viens no faktoriem, kas veicina sliktu prognozi, ir zema medikamentu lietošanas līdžestība pacientiem ar D, kas tiešā veidā ietekmē SAS ārstēšanas procesu. Jāpiebilst, ka pacientiem ar D daudz biežāk ir neveselīgs un sēdošs dzīvesveids (Khawaja et al., 2009).

Apkopotie dati liecina, ka depresīvie simptomi tiek atklāti mazāk nekā 15 % gadījumu (Guck et al., 2001) un tikai 25 % pacientu ar KSS un smagu D tiek diagnosticēti un saņem adekvātu antidepresantu (AD) terapiju (Morys et al., 2016). D diagnosticēšana pacientiem ar SAS ir apgrūtināta, jo tādi D simptomi kā nogurums un zems enerģijas līmenis ir bieži novērojami pacientiem ar SAS, kā arī var būt zāļu blakusefekti (piemēram, beta blokatoriem) (Goodman et al., 2008; Carney & Freedland, 2008).

1.3. Kardiovaskulārās slimības, depresija un oksidatīvais stress

OS kā koncepts parādījās 1985. gadā, un tā definīcija tika precizēta 2007. gadā: “OS ir līdzsvara izmaiņas starp oksidantiem un antioksidantiem par labu oksidantiem, kas noved pie redoksa signalizēšanas traucējumiem un / vai molekulāriem bojājumiem.” (Sies & Jones, 2007). Kā arī OS aktivizē imūnos iekaisuma ceļus (Liu et al., 2015; Moylan et al., 2014).

Hipotēze, ka iekaisums un OS ir nozīmīgi faktori gan garastāvokļa traucējumu, gan KSS gadījumos, kļūst arvien spēcīgāka (Chauvet-Géliniera et al., 2013). Paaugstinātai lipīdu peroksidācijai var būt īpaši svarīga loma depresīvo simptomu attīstībā pacientiem ar aterosklerotisku kardiovaskulāru slimību, ņemot vērā OS lomu slimības attīstībā (Mazereeuw et al., 2017). Turklāt

citi pētījumi apliecina, ka OS tiešā veidā paaugstina D risku pacientiem ar SAS, vienlaikus paaugstinot SAS risku depresīviem pacientiem. Jāsecina, ka biežākie riska faktori paaugstina OS un samazina AO aizsargspējas, tādējādi veicinot KSS un D attīstību (Lin et al., 2019). Pēc literatūras datiem, depresīviem pacientiem ir paaugstināta trombocītu adhēzija un agregācija, ka noved pie paaugstināta SAS notikumu riska (Nezafati et al., 2015). OS tieši un neatkarīgi no citiem faktoriem ietekmē insultu, KSS un D (Lin et al., 2019).

Tika publicēti vairāki pierādījumi tam, ka iekaisuma gadījumā un garastāvokļu traucējumu attīstībā ir iesaistītas triptofāna (TRP) vielmaiņas (Mattina et al., 2019). Paaugstināts kinurenīna (KYN) līmenis serumā salīdzinājumā ar TRP līmeni (KYN/TRP proporciju izmaiņas) norāda uz izmaiņām KYN sintēzē (Wirleitner et al., 2003). KYN/TRP proporciju izmaiņas, kā arī KYN metabolītu izmaiņas ir stingri saistītas ar paaugstinātu sliktu iznākumu risku pacientiem pēc insulta (Brouns et al., 2010) un mirstību no SAS kopējā populācijā (Zuo et al., 2016). Jāpiebilst, ka depresīviem pacientiem ar KSS ir izteiktākas KYN/TRP attiecību izmaiņas salīdzinājumā ar pacientiem bez D (Nikkheslat et al., 2015), kas var liecināt, ka D ar KSS noved pie paaugstinātas KYN ceļu aktivācijas (Mattina et al., 2019). KYN ceļu aktivācija un hronisks iekaisums veicina neirotoksisku metabolītu produkciju un reaktīvā skābekļa savienojumu atbrīvošanos, kas noved pie lipīdu peroksidācijas un neurodeģeneratīvām smadzeņu izmaiņām (Wang et al., 2015; Jeon & Kim, 2017).

Ņemot vērā persistējošas D negatīvus karioģiskus un kognitīvus efektus KSS pacientiem, adekvāta AD terapija ir klīniski nozīmīga pacientiem ar KSS. Pacientiem, kuri reaģē uz AD terapiju, pirmajā ārstēšanas gadā ir krietni zemāki saslimstības un mirstības rādītāji (Jiang, 2011). Pētījumu rezultāti liecina, ka jaunas paaudzes AD, it īpaši selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitori (SSAI), ir labi tolerēti un tiem ir apmierinošs efektivitātes un tolerances profils, kā arī ērta lietošana pacientiem ar SAS (Chauvet-Géliniera et al., 2013).

Jāpiebilst, ka SSAI rāda klīnisko efektivitāti, darbojoties kā viens no patofizioloģisko procesu ietekmējošiem elementiem, respektīvi, uzlabo endotēlija funkciju, vienlaikus mazinot iekaisuma marķieru koncentrāciju (C-reaktīvais olbaltums, interleikīns-6) (Pizzi et al., 2009). Metaanalīžu rezultāti liecina, ka agrīni uzsākta SSAI lietošana pacientiem, kuriem konstatē SAS, noved pie mazāka hospitalizāciju skaita (Chauvet-Géliniera et al., 2013; Mazza et al., 2009).

Arvien biežāk tiek publicēti dati, kas liecina, ka D ir saistīta ar OS marķieru izmaiņām un AD (īpaši ilgtermiņa ārstēšanas gadījumā) var paaugstināt AO aizsargspējas. Pastāv varbūtība, ka AO aizsargspēju augmentācija var būt viens no mehānismiem, kas ir AD neiroprotektīvā efekta pamatā D ārstēšanas procesā (Celano & Huffman, 2011). Viena no metaanalīzēm apstiprina, ka kopējā AO kapacitāte, paraoksonāze un AO līmeņi ir zemāki, kā arī brīvo radikāļu daudzums un OS bojājuma rezultātā radušos produktu līmenis ir augstāks depresīviem pacientiem salīdzinājumā ar kontrolgrupu. Turklāt AO līmenis paaugstinās un OS produktu daudzums samazinās, tiklīdz tiek uzsākta terapija ar AD (Liu et al., 2015).

SSAI lietošana kavē aterosklerotisko pangu veidošanos, kā arī samazina arteriālās trombozes risku (Nezafati et al., 2015). Reaktīvā skābekļa savienojumu līmeņa normalizēšanās un AO aktivitātes uzlabošanās pēc veiksmīgas AD terapijas (Cumurcu et al., 2009) liecina, ka OS mehānismi var būt īpaši svarīgi, pētot D patofizioloģiju un prognozi (Adifbair et al., 2016). Pacientiem, kuriem konstatē sirds nepietiekamību un kuri atbild uz AD terapiju, pirmajā gadā ir izteikti zemāki saslimstības un mirstības rādītāji (Jiang et al., 2011). Vairāki pētījumi liecina, ka ir svarīgi novērtēt to pacientu sirds-asinsvadu sistēmu, kuriem ir noteikta AD terapija (Yekehtaz et al., 2013).

1.4. Oksidatīvā stresa biomarķieri – MDA un GPx

Pēc literatūras datiem, OS biomarķierus var analizēt, izmantojot dažādus paraugus – asinis, urīnu, siekalas, asaras un sinoviālo šķidrumu paraugus (Armstrong & Stratton, 2016). Sirds nepietiekamība gan akūto, gan hronisko stāvokļu gadījumos ir saistīta ar paaugstinātu OS marķieru līmeni (piemēram, MDA un GPx). Apkopotie dati liecina, ka KSS statusu precīzāk var noteikt pēc OS aktivitātes, nevis koronārās stenozes pakāpes. Paaugstināts OS marķieru daudzums ir saistīts ar biežākiem kardioloģiskiem notikumiem (Vichova & Motovska, 2013).

Viens no galvenajiem un plaši pētītiem oksidantiem ir MDA. Modernajā bioloģijā MDA ir ļoti bieži lietots biomarķieris OS novērtēšanai. MDA ir viens no visbiežāk lietotajiem lipīdu peroksidācijas indikatoriem (Del Rio et al., 2005), tas arī var būt rezistentāks salīdzinājumā ar citiem marķieriem (4-HNE, 8-ISO) lipīdu peroksidācijas vēlinājās stadijās (Mazereeuw et al., 2017). MDA molekula ir stabila un relatīvi neaktīva salīdzinājumā ar brīvajiem radikāļiem, taču tā var ne tikai būtiski ietekmēt šūnas darbību un tās stabilitāti, bet arī netiešā veidā iesaistīties OS reakcijās (Voicehovskis, 2013). Būdam lipīdu peroksidācijas marķieris, MDA līmenis paaugstinās D gadījumā (Frey et al., 2006). Pētījuma rezultāti liecina, ka MDA līmenis ļoti paaugstinās arī SAS gadījumos (Pezeshkian et al., 2001).

Būtiski atzīmēt, ka visspēcīgākās AO darbības ir saistītas ar enzīmu starpniecību, īpaši GPx (Dhama et al., 2019). Galvenā GPx bioloģiskā loma organismā ir aizsardzība pret bojājumu, kuru izraisa brīvie radikāļi un skābekļa aktīvās formas (Vaváková et al., 2015). GPx līmenis serumā ir lielisks indivīda oksidatīvā statusa rādītājs un tiek bieži lietots diagnostikā (Dhama et al., 2019). Augstāku GPx līmeni var uzskatīt kā vienu no kompensācijas mehānismiem brīvo radikāļu pārmērīgai produkcijai depresīviem pacientiem (Liu et al., 2015).

Pētnieki ziņo arī par paaugstinātu MDA un GPx līmeni kardioloģiskiem pacientiem. GPx aktivācija bija daudz augstāka pacientiem ar aterosklerozi salīdzinājumā ar veselo kontrolgrupu (Kaya et al., 2012). Tika atklāts, ka MDA un GPx līmenis serumā ir paaugstināts pacientiem ar KSS salīdzinājumā ar kontrolgrupu (Cheraghi et al., 2019). Citi pētījumi liecina, ka MDA un GPx līmenis ir paaugstināts arī citu koronāro artēriju slimību gadījumā (Pezeshkian et al., 2001).

Publicētie dati liecina, ka AO enzīmu aktivitāte ir pazemināta pacientiem ar KSS un tas ir saistīts ar augstāku slimības risku. Vairāki pētījumi norāda, ka pacientiem ar KSS novērojama brīvo radikāļu veidošanās un AO aizsargspēju mazināšanās kā atbildes reakcijas uz OS. AO enzīmu aktivitātes līmeni var uzskatīt par vienu no KSS prognostiskiem faktoriem (Vichova & Motovska, 2013; Cheraghi et al., 2019).

2. Metodoloģija

Šis ir retrospektīvs gadījumu un kontroles pētījums, kas tika veikts ar mērķi salīdzināt pacientus ar PSKSS un pacientus ar ASKSS, nosakot OS marķieru līmeņus, kā arī D simptomus un to smagumu. Netika veiktas nekādas intervences, kas ietekmētu KSS gaitu.

2.1. Pētījuma dalībnieki

Tika izveidotas divas pacientu grupas – pacienti ar PSKSS un pacienti ar ASKSS –, kas savstarpēji salīdzinātas. Sakarā ar vairākām barjerām pacientu ar PSKSS atkārtota novērtēšana netika veikta.

2.2. Iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji

Iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji abām grupām bija vienādi ar vienu izņēmumu: pacientiem ar PSKSS tā bija pirmreizējā hospitalizācija sakarā ar SKSS, savukārt pacientiem ar ASKSS tā bija atkārtota hospitalizācija sakarā ar atkārtotu SKSS notikumu.

Iekļaušanas kritēriji:

- pacienti ar SKSS (pēc SSK-10 klasifikācijas: I20 stenokardija; I25 hroniska sirds išēmiskā slimība);
- pacients ir stabils, vitālie rādītāji ir stabili;
- vecums ≥ 45 gadi;
- nesmēķē;
- nav veģetārieši;
- nelieto alkoholu pēdējā gada laikā;
- regulāri lieto noteikto medikamentozo terapiju.

Izslēgšanas kritēriji:

- acienti ar diagnozēm I21 akūts miokarda infarkts; I22 atkārtots miokarda infarkts; I23 noteiktas drīzas akūta miokarda infarkta komplikācijas; I24 citas akūtas sirds išēmiskās slimības;
- nestabili pacienti, kuri atrodas intensīvās terapijas nodaļā vai reanimācijā;
- vecums < 45 gadi;
- apstiprināts I vai II tipa cukura diabēts;
- glikozes tolerances traucējumi;
- akūta saslimšana;
- neregulāra noteiktās medikamentozās terapijas lietošana;
- jebkura F diagnoze;
- aptaukošanās ($KMI \geq 30$).

Dati par medikamentozās terapijas līdzestību tika apkopoti pēc pacientu vārdiem. Cilvēki, kuri lietoja alkoholu, smēķēja, tie, kuri bija izslēguši gaļas produktus no savas diētas, cilvēki ar zemu ārstēšanas līdzestību tika izslēgti no dalības pētījumā, jo šie faktori spēj būtiski ietekmēt OS līmeni.

Pacienti tika atlasīti pēc ērtības principa, aicinot visus pacientus ar PSKSS un ASKSS, kuri atbilda iekļaušanas kritērijiem, noteiktā laika periodā, kamēr netika savākts nepieciešamais dalībnieku skaits. Laika periods: no 2015. gada 1. novembra līdz 2017. gada 15. jūlijam.

Izslases lielums tika aprēķināts, izmantojot daļēji pieejamus statistikas datus no Latvijas Kardioloģijas centra. Rezultātā tika aprēķināts izslases lielums ar 80 % statistisko jaudu – 86 pētījuma dalībnieki katrā grupā. Jāmin, ka pacientu atlase notika vienādi abās grupās, balstoties uz izvirzītiem kritērijiem. Kopā 191 cilvēks tika aicināts piedalīties pētījumā, no viņiem 17 atteicās. Pētījumā piedalījās 174 cilvēki: 1) 86 pacienti ar ASKSS; 2) 88 pacienti ar PSKSS. Netika

atklātas statistiski ticamas atšķirības starp abām grupām pēc dzimuma un vecuma (hī kvadrāta tests, $p = 0,1$ un $p = 0,2$, OR $p < 0,05$).

2.3. Pētījuma norises vieta

Pētījums norisinājās Latvijas Kardioloģijas centrā, Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcā. Svarīgi atzīmēt, ka diagnozes noteica Latvijas Kardioloģijas centra speciālisti. Latvijas Kardioloģijas centrs ir augsti kvalificēta terciārā līmeņa veselības aprūpes iestāde kardioloģijas nozarē, kurā ārstējas pacienti no dažādiem Latvijas reģioniem.

2.4. Ētiskie apsvērumi

Visas pētījuma procedūras saskan ar ētiskiem standartiem atbilstoši Helsinku deklarācijai. Tika saņemta pētījuma veikšanas atļauja no Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas.

2.5. Pētījuma norise

Primāra pacientu atlase notika ar Latvijas Kardioloģijas centra personāla palīdzību, tika izskatītas medicīniskās vēstures – ieraksti par diagnozēm un blakusslimībām. Gadījumos, ja pacients atbilda diagnožu kritērijiem, viņš / viņa tika aicināts piedalīties pētījumā. Ja potenciālais pētījuma dalībnieks piekrita, viņš / viņa tika intervēts, lai noskaidrotu atbilstību pārējiem iekļaušanas kritērijiem. Ja pacients tiem atbilda, tika lūgts aizpildīt geriatrijas depresijas skalu (GDS), kā arī nodot asins analīzes no rīta.

2.6. Metodes un instrumenti

- Medicīnisko ierakstu analīze – pamata diagnozes un blakusslimību analīze, ĶMI noskaidrošana.
- Strukturētā intervija tika veikta ar mērķi noteikt potenciālā dalībnieka atbilstību izvirzītajiem kritērijiem.
- Latviešu valodā validēta GDS tika lietota ar mērķi noteikt D simptomus un to smagumu, izmantojot garo formu ar 30 jautājumiem (Yesavage, 1982–1983; Voicehovskis, 2013).
- Asins paraugu analīze. No katra pacienta tika ņemti asins paraugi ar mērķi noteikt OS parametrus: MDA un GPx līmeņus. MDA līmenis tika noteikts, lietojot tiobarbiturskābi. References intervāls: 3,45–7,45 mmol/L (Armstrong & Browne, 1994; Armstrong, 1998; Boyum, 1966). GPx noteikšanai tika izmantota automātiskā spektrofotometriskā metode (Paglia, 1967). References intervāls: a) RSU Bioķīmijas lab.: 8530 ± 2352 U / L (vidējais \pm standarta deviācija (SD)); b) RANDOX: 7526 ± 3355 U / L (vidējais \pm SD).

2.7. Statistiskā analīze

Iegūtie dati tika analizēti, izmantojot SPSS programmas 23.0 versiju. Statistiskā nozīmīguma atkarīgo mainīgo prevalences noteikšanai starp datu izlasēm tika izmantots hī kvadrāta tests. Parametrisko mainīgo normāla sadalījuma pārbaudei tika izmantots Kolmogorova–Smirnova tests. Tika izmantots arī t-tests, Manna–Vitnija U tests un Kruskala–Vallisa tests. Korelāciju noteikšanai starp parametriskiem mainīgiem izmantoja Spīrmana korelāciju

analīzi (korelācija tika uzskatīta par vāju, ja koeficients $r < 0,3$, par vidēji spēcīgu, ja $0,3-0,8$, un spēcīgu, ja $r > 0,8$). Daudzdimensiju analīzei lietoja lineāru, bināru un multinominālu loģistisko regresiju. Rezultāti tika uzskatīti par statistiski ticamiem, ja $p < 0,05$.

3. Rezultāti

3.1. Pacientu demogrāfiskais raksturojums

Pētījumā piedalījās 174 pacienti – 49,4 % (n = 86) no viņiem bija ar ASKSS un 50,6 % (n = 88) bija ar PSKSS. Netika atklātas statistiski nozīmīgas atšķirības grupās pēc vecuma un dzimuma. Puse no visas izlases (53,4 %) bija vīrieši. Lielākajai daļai pētījumā iekļauto dalībnieku bija augsts MDA līmenis (83,9 %), un pārējiem MDA līmenis bija normas robežās (nevienam pacientam MDA līmenis nebija zems). Lielākajai daļai pacientu (72,4 %) GPx līmenis bija normāls, 17,8 % tas bija augsts un 9,8 % – zems. Nedaudz vairāk kā puse pētījuma dalībnieku izjuta D (44,3 % – vidēji smaga D un 6,9 % – smaga D) (skat. 3.1. tabulu).

3.1. tabula

Izlases apraksts (kopā un pēc KSS statusa)

NM	Kopā		PSKSS		ASKSS		p*
	n	%	n	%	n	%	
Dzimums							
Vīrieši	93	53,4	43	48,9	50	58,1	0,22
Sievietes	81	46,6	45	51,1	36	41,9	
Vecums							
81+	13	7,5	7	8,0	6	7,0	0,34
71–80	48	27,6	27	30,7	21	24,4	
61–70	71	40,8	30	34,1	41	47,7	
≤ 60	42	24,1	24	27,3	18	20,9	

3.1. tabulas turpinājums

NM	Kopā		PSKSS		ASKSS		p*
	n	%	n	%	n	%	
MDA							
Zems	—	—	—	—	—	—	0,37
Augsts	146	83,9	76	86,4	70	81,4	
Normāls	28	16,1	12	13,6	16	18,6	
GPx							
Zems	31	17,8	17	19,3	14	16,3	0,003
Augsts	17	9,8	2	2,3	15	17,4	
Normāls	126	72,4	69	78,4	57	66,3	
GDS							
Smaga D	12	6,9	6	6,8	6	7	0,65
Vidēji smaga D	77	44,3	36	40,9	41	47,7	
Nav D	85	48,9	46	52,3	39	45,3	

* Statistiski ticams, ja $p < 0,05$.

Kā redzams 3.1. tabulā, pacienti ar PSKSS un ASKSS neatšķiras pēc vecuma, dzimuma, GDS vērtējuma un MDA līmeņa. Vienīga statistiski nozīmīga atšķirība bija GPx līmenis – pacientiem ar ASKSS bija zemāks personu īpatsvars, kuriem bija normāls GPx līmenis, salīdzinājumā ar pacientiem ar ASKSS (attiecīgi 66,3 % un 78,4 %) ($p = 0,003$).

3.2. MDA līmenis

Paaugstināts MDA līmenis tika konstatēts 146 pacientiem un normāls MDA līmenis konstatēts 28 pacientiem abās grupās. PSKSS grupā augsts MDA līmenis bija novērojams 76 (86,4 %) cilvēkiem, savukārt ASKSS grupā augsts MDA līmenis bija 70 (81,4 %) cilvēku. Vidējais rādītājs bija nedaudz augstāks PSKSS grupā, bet, pamatojoties uz binārās loģistikās regresijas testa rezultātiem, netika atklāta statistiski nozīmīga atšķirība starp abām grupām ($p = 0,23$). MDA indikatori un tā izplatība, atkarīga no deviācijas normas, ir apkopoti 3.1 tabulā. Vidējie rādītāji, minimālā, maksimālā vērtība un standartnovirze ir apkopota 3.2 tabulā.

3.2. tabula

Faktoru, kuri ir saistīti ar ASKSS, viendimensiju un daudzdimensiju analīze

NM	PSKSS		ASKSS		IA*	95 % TI	p**	Pielāgotā IA*	95 % TI	p**
	n	%	n	%						
MDA										
Augsts	76	52,1	70	47,9	0,69	0,31–1,56	0,37	0,53	0,22–1,27	0,15
Normāls	12	42,9	16	57,1	1	–	–	1	–	–
GPx										
Zems	17	54,8	14	45,2	1,00	0,45–2,20	0,99	0,96	0,42–2,19	0,92
Augsts	2	11,8	15	88,2	9,10	1,99–41,37	0,004	11,29	2,31–55,06	0,003
Normāls	69	54,8	57	45,2	1	–	–	1	–	–

3.2. tabulas turpinājums

NM	PSKSS		ASKSS		IA*	95 % TI	p**	Pielāgotā IA*	95 % TI	p**
	n	%	n	%						
GDS										
Smaga D	6	50,0	6	50,0	1,18	0,35–3,95	0,79	0,82	0,18–3,67	0,80
Vidēji smaga D	36	46,8	41	53,2	1,34	0,72–2,49	0,35	1,31	0,66–2,60	0,44
Nav D	46	54,1	39	45,9	1	–	–	1	–	–

* IA – izredžu attiecība; ** statistiski nozīmīgs, ja $p < 0,05$.

3.3. GPx līmenis

Augsts GPx līmenis tika atklāts 17 pacientiem, zems – 31 pacientam, un normāls līmenis bija 126 pacientiem abās grupās. PSKSS grupā augsts GPx līmenis bija 2 (2,3 %) cilvēkiem, zems – 17 (19,35) un normāls – 69 (78,4 %) cilvēkiem. ASKSS grupā augsts GPx līmenis bija novērots 15 (17,4 %) cilvēkiem, zems – 14 (16,3 %) un normāls – 57 (66,3 %) cilvēkiem. Vidējie rādītāji bija nedaudz augstāki pacientu grupā ar ASKSS. Balstoties uz binārās loģistikās regresijas testa rezultātiem, atšķirība starp grupām nebija statistiski nozīmīga ($p = 0,06$). GPx sadalījums un deviācija no normas ir apkopota 3.1 tabulā. Vidējie rādītāji, minimālā, maksimālā vērtība un standartnovirze ir apkopota 3.2. tabulā.

3.4. Depresijas izplatība un tās smagums

Vidēji smaga D tika konstatēta 77 pacientiem (44,3 %), smaga D – 12 (6,9 %) pacientiem abās grupās kopā. PSKSS grupā smaga D bija 6 (6,8 %) cilvēkiem un vidēji smaga – 36 (40,9 %) cilvēkiem. ASKSS grupā smaga D tika

atklāta 6 (7 %) pacientiem un vidēji smaga D – 41 (47,7 %) pacientam. D netika konstatēta 46 (52,3 %) cilvēkiem PSKSS grupā, 39 (45,3 %) ASKSS grupā. Balstoties uz binārās loģistiskās regresijas testa rezultātiem, nebija statistiski ticamas atšķirības starp abām grupām ($p = 0,42$) pēc D izplatības un smaguma pakāpes. GDS rezultāti ir apkopoti 3.1. tabulā. Vidējie rādītāji, minimālā, maksimālā vērtība un standartnovirze ir apkopota 3.2. tabulā.

3.5. Korelācija starp OS marķieriem

Korelācija starp OS marķieriem (MDA un GPx) bija pozitīva, bet vāja ($r = 0,18$, $p = 0,017$). Korelācija starp OS indikatoriem sievietēm ar PSKSS nebija statistiski ticama ($r = 0,12$, $p = 0,414$), kā arī tā nebija statistiski ticama vīriešiem ($r = -0,11$, $p = 0,946$). Taču sievietēm ar ASKSS korelācija starp OS marķieriem bija statistiski nozīmīga un vāji pozitīva ($r = 0,39$, $p = 0,017$). Pārbaudot korelāciju vīriešiem ar ASKSS, tā nebija statistiski nozīmīga ($r = 0,26$, $p = 0,06$).

3.6. Faktori, kuri ir saistīti ar ASKSS

Analizējot neatkarīgos mainīgos kā parametriskus rādītājus, secināts, ka vienīgais statistiski ticami atšķirīgais faktors starp pacientiem ar PSKSS un ASKSS ir GPx – pacientiem ar ASKSS vidējais GPx rādītājs ir izteikti augstāks salīdzinājumā ar pacientiem ar PSKSS (attiecīgi 8329,8 un 7474,5 U/g Hb) ($p = 0,01$) (skat. 3.2. tabulu).

Vidējais vecums ir nedaudz augstāks pacientiem ar PSKSS, kā arī vidējie MDA rādītāji, savukārt GDS vērtējums ir augstāks pacientiem ar ASKSS. Taču, kā tas bija minēts iepriekš, šīs atšķirības ir statistiski nenozīmīgas. Daudzdimensiju analīze nemainīja šo secinājumu. Pēc pielāgošanas vienīgais faktors, kurš ir būtiski saistīts ar ASKSS, ir GPx ($p = 0,008$). Attiecībā uz izredžu

mērījumu jāmin, ka GPx pieaugums par vienību rada tik mazas izmaiņas, ka tās nebija iespējams noteikt ar diviem cipariem aiz komata. Tas bija iemesls, kāpēc turpmākajā analizē parametriskie rādītāji tika kategorizēti un analizēti kā neparametriskie rādītāji.

Novērota tendence, ka ASKSS izredzes ir augstākas vīriešiem, vecāka gadagājuma cilvēkiem un personām ar vidēji smagu D. Interesanti atzīmēt, ka ASKSS izredzes ir zemākas pacientiem ar augstāku MDA līmeni. Taču šie novērojumi nav statistiski ticami ne viendimensiju, ne daudzdimensiju analizē. Vienīgais faktors, kas rāda stabilu un statistiski nozīmīgu sakarību ar ASKSS varbūtību, ir GPx līmenis – daudzdimensiju analizē neatkarīgi no citiem faktoriem augsts GPx līmenis bija saistīts ar 11,29 reizes augstākām ASKSS izredzēm ($p = 0,003$).

3.7. Faktori, kuri ir saistīti ar depresiju

Pacientiem ar konstatētu depresiju atklāja augstus gan MDA, gan GPx līmeņus – daudz biežāk salīdzinājumā ar pētījuma dalībniekiem bez D (attiecīgi 11,2 % un 8,2 %). Bet šie rezultāti nav uzskatāmi par statistiski nozīmīgiem ($p = 0,51$) (skat. 3.3. tabulu).

3.3. tabula

Augsta MDA un GPx līmeņa izplatība attiecībā uz D esamību

D statuss	Augsti gan MDA, gan GPx		Normāls MDA un GPx vai paaugstināts viens no tiem		Kopā	
	n	%	n	%	n	%
Ir	10	11,2	79	88,8	89	100,0
Nav	7	8,2	78	91,8	85	100,0

Un pretēji – pacientiem ar vienlaikus augstiem MDA un GPx līmeņiem D izplatība bija augstāka salīdzinājumā ar pacientiem ar normāliem MDA un GPx līmeņiem vai arī viena rādītāja paaugstinātu līmeni (attiecīgi 58,8 % un 50,3 %). Statistiskā nozīmīguma pakāpe šajos novērojumos ir tāda pati un nesasniedz ticamības līmeni ($p = 0,51$) (skat. 3.4. tabulu).

Ja D smaguma pakāpe un OS līmeņa rādītāji tiek analizēti kā parametriskie mainīgie, atklājas neliela negatīva korelācija starp GDS vērtējumu un MDA līmeni ($r = -0,035$), kā arī neliela pozitīva korelācija starp GDS vērtējumu un GPx ($r = 0,087$). Abas korelācijas tiek uzskatītas par vājām, un abām pietrūkst statistiskā nozīmīguma (attiecīgi $p = 0,65$ un $p = 0,25$).

3.4. tabula

Depresijas izplatība atkarībā no vienlaicīgi paaugstinātiem MDA un GPx līmeņiem

D statuss	Abi paaugstināti – MDA un GPx		Normāls MDA un GPx vai paaugstināts viens no tiem	
	n	%	n	%
Ir	10	58,8	79	50,3
Nav	7	41,2	78	49,7
Kopā	17	100,0	157	100,0

Kad atkarīgie un neatkarīgie mainīgie tiek analizēti kā neparametriskie, pēc viendimensiju analīzes vērojama tendence, ka lielākas vidēji smagas un smagas D izredzes ir gados vecākiem cilvēkiem, tiem, kuriem ir augsts GPx līmenis, un tiem, kuriem ir ASKSS (skat. 3.5. tabulu).

Faktori, kas saistīti ar D smaguma pakāpi viendimensiju analizē

NM	Smaga D		Vid. smaga D		Nav D		IA (smaga vs nav D)	95 % TI	p	IA (vid. smaga vs nav D)	95 % TI	p
	n	%	n	%	n	%						
	12	6,9	77	44,3	85	48,8						
Dzimums												
Vīrieši	5	5,4	40	43,0	48	51,6	0,55	0,16–1,88	0,34	0,83	0,45–1,55	0,56
Sievietes	7	8,6	37	45,7	37	45,7	1	–	–	1	–	–
Vecums												
81+	4	30,8	6	46,2	3	23,1	18,67	2,35–148,43	0,006	4,67	1,00–21,81	0,05
71–80	4	8,3	29	60,4	15	31,3	3,73	0,61–22,80	0,15	4,51	1,80–11,32	0,001
61–70	2	2,8	30	42,3	39	54,9	0,72	0,10–5,41	0,75	1,80	0,79–4,10	0,17
≤60	2	4,8	12	28,6	28	66,7	1	–	–	1	–	–
MDA												
Augsts	8	5,5	63	43,2	75	51,4	0,27	0,07–1,05	0,06	0,60	0,25–1,44	0,25
Normāls	4	14,3	14	50,0	10	35,7	1	–	–	1	–	–

3.5. tabulas turpinājums

NM	Smaga D		Vid. smaga D		Nav D		IA (smaga vs nav D)	95% TI	p	IA (vid. smaga vs nav D)	95% TI	p
	n	%	n	%	n	%						
	12	6,9	77	44,3	85	48,8						
GPx												
Zems	1	3,2	13	41,9	17	54,8	0,45	0,05–3,84	0,46	0,82	0,37–1,84	0,63
Augsts	3	17,6	7	41,2	7	41,2	3,27	0,70–15,25	0,13	1,07	0,35–3,24	0,91
Normāls	8	6,3	57	45,2	61	48,4	1	–	–	1	–	–
KSS status												
ASKSS	6	7,0	41	47,7	39	45,3	1,18	0,35–3,95	0,79	1,34	0,72–2,49	0,35
PSKSS	6	6,8	36	40,9	46	52,3	1	–	–	1	–	–

Turpretī izredzes ir zemākas vīriešiem, cilvēkiem ar augstu MDA un zemu GPx līmeni. Taču jāatzīmē, ka šie atklājumi nav statistiski ticami. Vienīgā statistiski ticamā asociācija tika atklāta starp smagu depresiju un vecumu virs 81 gada (salīdzinājumā ar grupu ≤ 60 gadi, IA 18,67; p = 0,006) un vidēji smagu D un vecuma grupu 71–80 gadi (salīdzinājumā ar grupu ≤ 60 gadi IA 4,51; p = 0,001).

Veicot multidimensiju analīzi, konstatēts, ka asociācija starp lielāku vecumu un smagu vai vidēji smagu D kļuva spēcīgāka (skat. 3.6. tabulu).

3.6. tabula

Faktori, kas saistīti ar D smaguma pakāpi daudzdimensiju analīzē

NM	Pielāgotā IA (smaga vs nav D)	95 % TI	p	Pielāgotā IA (vidēji smaga vs nav D)	95 % TI	p
Vecums						
81+	38,01	3,35–431,96	0,003	5,43	1,10–26,77	0,04
71–80	5,89	0,72–48,40	0,10	4,63	1,80–11,92	0,002
61–70	0,69	0,08–5,82	0,73	1,75	0,75–4,09	0,19
≤ 60	1	–	–	1	–	–
MDA						
Augsts	0,16	0,03–0,82	0,03	0,60	0,23–1,53	0,28
Normāls	1	–	–	1	–	–
GPx						
Zems	0,19	0,02–1,95	0,16	0,67	0,28–1,63	0,38
Augsts	11,69	1,60–85,46	0,02	1,66	0,52–5,27	0,39
Normāls	1	–	–	1	–	–

Tādējādi var secināt, ka vecums virs 81 gada paaugstina smagas D izredzes 38,01 reizi ($p = 0,003$) (salīdzinājumā ar cilvēkiem, kuriem ir 60 gadu vai mazāk) un paaugstina vidēji smagas D izredzes 5,54 reizes ($p = 0,04$). Vecumgrupā 71–80 gadi paaugstinās vidēji smagas D izredzes 4,63 reizes salīdzinājumā ar gados jaunākiem pacientiem.

Kā arī abi OS indikatori rāda statistiski nozīmīgu asociāciju ar smagu D. Augsts GPx līmenis paaugstina smagas D izredzes 11,69 reizes ($p = 0,02$) neatkarīgi no citiem faktoriem (tajā skaitā KSS statusa). Turpretī augsts MDA līmenis mazina smagas D izredzes vairāk nekā 6 reizes (IA 0,16; $p = 0,03$). Pārējie faktori (dzimums un KSS statuss) nerāda statistiski nozīmīgu asociāciju ar D.

3.8. Faktori, kuri ir saistīti ar ASKSS attiecībā pret D esamību

Analizējot tikai pacientus ar D ($n = 89$), rezultāti palika tādi paši kā kopējai izlasei – vienīgais faktors, kas izteikti paaugstina ASKSS izredzes, bija GPx līmenis (IA 12,76; $p = 0,03$). Pārbaudot pārējos faktorus, konstatēja tendenci, ka ASKSS izredzes kļūst lielākas vīriešiem un pacientiem vecumgrupā no 61 līdz 70 gadiem salīdzinājumā ar gados jaunākiem pacientiem. Cilvēkiem ar augstu MDA līmeni bija gandrīz 40 % zemākas ASKSS izredzes. Tomēr šīs tendences nevar uzskatīt par statistiski nozīmīgām (skat. 3.7. tabulu). Turpmāk D un KSS statuss tika apskatīti kā neatkarīgie, nevis atkarīgie, mainīgie, tika secināts, ka augsts GPx līmenis ir biežāk sastopams pacientiem ar ASKSS neatkarīgi no D esamības un / vai smaguma pakāpes, vienlaikus zems GPx līmenis ir biežāk novērojams pacientiem ar PSKSS bez D. Šīs tendences ir statistiski ticamas ($p = 0,02$).

**Faktori, kuri ir saistīti ar ASKSS viendimensiju
un daudzdimensiju analizē pacientiem ar D**

NM	PSKSS		ASKSS		IA*	95 % TI	P**	Pielāgotā IA*	95 % TI	P**
	n	%	n	%						
MDA										
Augsts	34	47,9	37	52,1	0,87	0,31– 2,46	0,79	0,64	0,21– 1,97	0,44
Normāls	8	44,4	10	55,6	1	–	–	1	–	–
GPx										
Zems	5	35,7	9	64,3	2,23	0,68– 7,40	0,19	3,04	0,80– 11,60	0,10
Augsts	1	10,0	9	90,0	11,18	1,34– 93,37	0,03	12,76	1,34– 121,84	0,03
Normāls	36	55,4	29	44,6	1	–	–	1	–	–

* Statistiski nozīmīgs, ja $p < 0,05$.

Sadalot datus četrās kategorijas pēc D un KSS statusa un salīdzinot tos pa pāriem, tika secināts, ka augsts GPx līmenis ir statistiski ticami biežāk sastopams grupā “D un ASKSS” (19,1 %) nekā grupā “Nav D un PSKSS” (2,2 %; $p = 0,03$) vai grupā “D un PSKSS” (2,4 %; $p = 0,03$). Pārējās kombinācijas nebija statistiski nozīmīgas (skat. 3.8. tabulu).

Tādi paši rezultāti ir redzami gan augsta MDA, gan augsta GPx līmeņa gadījumos. Tie ir daudz biežāk sastopami pacientiem ar AKSS neatkarīgi no D statusa. Šie novērojumi ir statistiski ticami ($p = 0,006$).

Augsta GPx līmeņa prevalence saistībā ar D esamību un ASKSS

D un KSS statuss	Zems GPx		Augsts GPx		Normāls GPx	
	n	%	n	%	n	%
D + ASKSS	9	19,1	9	19,1* [^]	29	61,7
D + PSKSS	5	11,9	1	2,4 [^]	36	85,7
Nav D + ASKSS	5	12,8	6	15,4	28	71,8
Nav + PSKSS	12	26,1	1	2,2*	33	71,7

* p = 0,03, [^]p = 0,04.

Turpmāk, analizējot četras datu pāru kategorijas, tika secināts, ka augsti MDA un GPx līmeņi ir statistiski ticami biežāk sastopami grupā “D un ASKSS” (19,1 %), nekā grupā “Nav D un PSKSS” (2,2 %; p = 0,03) un “D un PSKSS” grupā (2,4 %; p = 0,04) (skat. 3.9. tabulu).

Augsta MDA un GPx līmeņu prevalence saistībā ar D esamību un ASKSS

D un KSS statuss	Augsts gan MDA, gan GPx līmenis		Normāls MDA un GPx vai augsts viens no tiem	
	n	%	n	%
D + ASKSS* [^]	9	19,1	38	80,9
D + PSKSS [^]	1	2,4	41	97,6
Nav D + ASKSS	6	15,4	33	84,6
Nav D + PSKSS*	1	2,2	45	97,8

* p = 0,03, [^]p = 0,04, statistiski ticams, ja p < 0,05.

3.10. un 3.11. tabulā redzams, ka AKSS biežums ir visaugstākais grupās ar augstu GPx līmeni neatkarīgi no D esamības salīdzinājumā ar datu pāriem, kur GPx līmenis ir normāls vai zems. Šī tendence ir statistiski nozīmīga ($p = 0,006$). Analizējot datu pārus, secināts, ka ASKSS izplatība ir statistiski nozīmīgi augstāka pacientiem ar D un augstu GPx līmeni (90,0 %), ja salīdzina ar pacientiem bez D un normālu vai zemu GPx līmeni (42,3 %; $p = 0,02$) vai ar pacientiem ar D un normālu vai zemu GPx līmeni (48,1 %; $p = 0,04$) (skat. 3.10. tabulu).

3.10. tabula

Vienlaikus augstu GPx un MDA līmeņu prevalence attiecībā pret D esamību un ASKSS

D un GPx statuss	ASKSS		PSKSS	
	n	%	n	%
D + augsts GPx*^	9	90,0	1	10,0
Nav D + augsts GPx	6	85,7	1	14,3
D + normāls vai zems GPx^	38	48,1	41	51,9
Nav D + normāls vai zems GPx*	33	42,3	45	57,7

* $p = 0,02$, ^ $p = 0,04$.

MDA līmeņa iekļaušana analizē nedod nekādu papildu ietekmi uz saistību starp D statusu kombinācijā ar GPx līmeni un KSS statusu. Secinājumi ir identiski iepriekšējiem, kā tikai D un GPx analizē (skat. 3.11. tabulu). Kad MDA un GPx līmeņi tika analizēti kā parametriskie mainīgie, konstatēja, ka vidējā MDA vērtība bija visaugstākā pacientiem bez D un PSKSS (11,04, SD 3,05) un zemākais vidējais rādītājs bija pacientiem bez D un ASKSS (9,68, SD 2,40). Būtiski atzīmēt, ka vidējās MDA vērtības starp datu pāriem pēc D un KSS statusa nebija statistiski ticamas ($p = 0,40$).

MDA augsta līmeņa prevalence saistībā ar D esamību un KSS statusu

D statuss, MDA un GPx	ASKSS		PSKSS	
	n	%	n	%
D + augsts MDA + augsts GPx	9	90,0	1	10,0
Nav D + augsts MDA + augsts GPx	6	85,7	1	14,3
D + normāls MDA + normāls vai zems GPx	38	48,1	41	51,9
Nav D + normāls MDA + normāls vai zems GPx	33	42,3	45	57,7

* $p = 0,02$, $\wedge p = 0,04$.

Vienlaikus secinājumi par GPx līmeņa vidējām vērtībām ir pretēji – vidējais GPx rādītājs ir visaugstākais pacientiem bez D un ASKSS (8458,36, SD 1949,61) un zemākais rādītājs pacientiem bez D un PSKSS (7011,76, SD 1882,16). Tas nozīmē, ka abām ASKSS grupām ir augstāki GPx vidējie rādītāji neatkarīgi no D esamības. Šie novērojumi ir statistiski ticami ($p = 0,008$). Tālāk, salīdzinot GPx vidējās vērtības starp datu grupām pēc D un KSS statusa, tika atklāts, ka vidējais GPx līmenis ir izteikti zemāks pacientiem bez D, bet ar ASKSS ($p = 0,001$) to pacientu vidū, kuriem ir D un PSKSS ($p = 0,009$), kā arī pacientiem ar D un ASKSS ($p = 0,01$). Turpmāk tika veikta šķērstabulu analīze, kura ir apkopota 3.12. tabulā.

**ASKSS prevalence un izredzes, stratificējot datus
pēc D esamības un GPx līmeņa**

Atkarīgie mainīgie	IA (95 % TI)	p
D, zems GPx	2,12	0,22
D, augsts GPx	10,61	0,03
D, normāls GPx	0,95	0,89
Nav D, zems GPx	0,49	0,23
Nav D, augsts GPx	7,07	0,08
Nav D, normāls GPx	1	–

Šķērstabulu analīze atklāja, ka grupā “D un augsts GPx” ir 10,6 reizes augstāks ASKSS risks salīdzinājumā ar grupu “Nav D un normāls GPx”.

4. Diskusija

Kā minēts iepriekš, pētījuma mērķis bija izpētīt saikni starp OS līmeni, D prevalenci un AKSS risku. Hipotēzē tika definēts, ka pacientiem ar ASKSS un D būs augstāks OS līmenis salīdzinājumā ar pacientiem ar PSKSS un bez D.

4.1. D izplatība

Pētījuma rezultāti atklāja, ka D bija novērojama 51,2 % pētījuma dalībnieku, kas sakrīt ar literatūrā pieejamiem datiem par D izplatību. Pēc publicētajiem datiem, 31–45 % pacientu ar KSS, stenokardiju un MI cieš no klīniski nozīmīgiem depresīviem simptomiem (Celano & Huffman, 2011).

Atbilstoši mūsu ekspektācijām pacientu ar ASKSS vidū D izplatība bija augstāka (47,7 % pacientu ar PSKSS un 54,7 % pacientu ar ASKSS), kaut jāmin, ka šī starpība nebija statistiski ticama ($p = 0,44$). Multidimensiju loģistiskās regresijas analīzes rezultāti rāda, ka, palielinoties D indikatoriem par vienu vienību, ASKSS risks pieaug 1,04 reizes jeb 4 %, bet arī šie rezultāti nav statistiski ticami.

Neliela atšķirība starp grupām var būt izskaidrojama ar šādiem faktoriem:

- 1) iespējama D esamība ilgu laiku pirms pirmreizējās hospitalizācijas, nevis uzreiz pēc kardioloģiskā notikuma;
- 2) pacienti tika iekļauti pētījumā pirms izrakstīšanas, kas nozīmē, ka viņi ir saņēmuši ārstēšanu ar noteiktu dienas režīmu, kā arī adekvātu uzturu līdz pat 7–10 dienām. Vienā no pētījumiem, kurā piedalījās stacionēti pacienti ar dažādām SAS slimībām un klīnisku D, tika novēroti līdzestības uzlabojumi medikamentu lietošanā, fizisko aktivitāšu veikšanā, kā arī veselīga uztura uzņemšanā gadījumos, ja

D simptomi mazinājās stacionēšanās laikā. Tas var liecināt, ka samazināta līdzestība var būt stūrakmens sekundārajā profilaksē depresīviem kardioloģiskiem pacientiem, ko var modificēt, mazinot D simptomus (Bauer et al., 2012).

4.2. OS līmenis

Tika analizēti divi OS marķieri: MDA – lipīdu peroksidācijas produkts, kas rāda OS līmeni, kā arī AO enzīms GPx – ķermeņa aizsargmehānisma pret OS marķieris.

Lielākajai daļai pacientu atklāja augstu MDA līmeni (146 pacientiem no 174 jeb 83,9 %), kas ir līdzīgs publicētajos datos. *Pezeskian* et al. (2001) pētījuma rezultāti liecina, ka MDA līmenis ir būtiski paaugstināts pacientiem ar SAS. Citi pētījumi ziņo par MDA un GPx līmeņa paaugstinājumu pacientiem ar koronāro artēriju slimībām (Armstrong, 1998). Pretēji mūsu gaidām PSKSS grupā MDA līmenis bija nedaudz augstāks, kaut gan atšķirības grupās nebija statistiski ticamas. Turklāt šķērstabulu analīze norādīja, ka augstāks MDA līmenis bija pacientiem ar PSKSS bez D (91,3 % pacientu). Kaut gan nebija atklāta statistiski ticama atšķirība starp abām grupām ($p = 0,38$), šī tendence ir vērā ņemama.

Savukārt GPx līmenis bija statistiski ticami augstāks pacientiem ar ASKSS ($p = 0,01$). Multidimensiju analīzē tika konstatēts, ka augstāks GPx līmenis 11,29 reizes paaugstina ASKSS risku. *Kaya* et al. (2012) arī ziņoja par paaugstinātu MDA un GPx līmeni pacientiem ar koronāro artēriju slimībām. GPx enzīma aktivācija bija izteikti augstāka pacientiem ar koronāro artēriju slimību salīdzinājumā ar veselīgiem cilvēkiem (*Kaya* et al., 2012). Šī pētījuma rezultāti liecina, ka pacientiem ar ASKSS ir nedaudz zemāki GPx rādītāji salīdzinājumā ar pacientiem ar PSKSS. Literatūras datus minēts, ka AO enzīmu aktivitāte

pazeminās pacientiem ar KSS, kā arī tas paaugstina KSS risku. Vairākos pētījumos ziņots, ka pacientiem ar KSS un OS brīvo radikāļu veidošanās paaugstinās, savukārt AO aizsargmehānismu spējas pazeminās. Līdz ar to GPx un citu AO līmeņus var uzskatīt kā KSS prognostiskus faktoros (Cheraghi et al., 2019).

Šo neatbilstību (augstāks MDA līmenis pacientiem ar PSKSS) var skaidrot ar dažādiem faktoriem. Pirmkārt, OS var būt agrīns kauzātvīvs faktors SAS patoloģijā, nevis vēlīnas sekas (Vaváková et al., 2017), jo OS un iekaisums veidojas ilgu laiku pirms pirmajiem simptomiem. Mēs varētu pieļaut, ka OS pacientiem ar ASKSS bija ilgāku laika periodu salīdzinājumā ar PSKSS pacientiem, bet AO enzīmu aktivācija tika daļēji kompensēja OS. Tas fakts, ka GPx līmenis bija augstāks pacientiem ar ASKSS, kas liecina par AO aizsargmehānismu aktivāciju, var apstiprināt šo pieņēmumu. Otrkārt, beta-blokatoru lietošana. Abas pacientu grupas stacionārā saņēma beta-blokatoru terapiju. Publicētie dati liecina, ka ārstēšana ar beta-blokatoriem (piemēram, metoprololu, karvedilolu, bisoprololu) samazina OS līmeni (Nakamura et al., 2011; Kukin et al., 2011). Diemžēl šajā pētījumā netika apkopoti dati par beta-blokatoru lietošanu pirms stacionēšanas. Mēs varētu pieļaut, ka pacienti ar ASKSS lietoja beta-blokatorus ilgāk nekā pacienti ar PSKSS – ilgu laiku pirms stacionēšanas. Ilgāka beta-blokatoru lietošana var izskaidrot zemāku MDA līmeni pacientiem ar ASKSS. Treškārt, mums nebija pieejami dati par psihoaktīvo medikamentu lietošanu un psiholoģisko atbalstu pacientiem, pirms tie tika iekļauti pētījumā, kas arī potenciāli varētu ietekmēt MDA līmeni.

Interesants šī pētījuma atradums ir šķērstabulāciju analizē atklāts fakts, kas norāda, ka abi S marķieri (MDA un GPx) bija būtiski augstāki pacientiem ar ASKSS, un, salīdzinot pa pāriem, tika atklāts, ka augsti MDA un GPx līmeņi daudz biežāk ir sastopami grupā “D un ASKSS” nekā grupā “Nav D un PSKSS” ($p = 0,03$) vai grupā “D un PSKSS” ($p = 0,04$). Analizējot datu grupas pa pāriem,

secināts, ka ASKSS izplatība ir augstāka pacientiem ar D un augstu GPx līmeni (90,0 %), salīdzinot ar pacientiem, kuriem nav D un ir normāls vai zems GPx līmenis ($p = 0,02$) vai pacientiem ar D, bet ar normālu vai zemu GPx līmeni. Turklāt pacientu grupā “D un augsts GPx” bija 10,6 reizes augstākas ASKSS izredzes salīdzinājumā ar grupu “Nav D un normāls GPx”. Tātad mēs varam pieļaut, ka OS tik tiešām ir ASKSS riska faktors, it īpaši pacientiem ar D. Kaut sadalījums grupās bija saistīts ar to, ka katrā no apakšgrupām bija neliels cilvēku skaits, mēs uzskatām, ka šie rezultāti ir vērā ņemami un var tikt padziļināti izskatīti turpmākajos pētījumos. Kā minēts iepriekš, tikai stacionētie pacienti tika iekļauti pētījumā, kuri ir ievērojuši dienas režīmu un regulāri lietoja medikamentus, kas varēja mazināt gan D simptomus, gan OS līmeni. Tas arī var izskaidrot nelielo pacientu skaitu abās grupās, kuriem ir gan D, gan augsti OS rādītāji.

Svarīgi piebilst, ka šis ir pirmais pētījums, kas salīdzina OS un D pacientiem ar ASKSS un PSKSS. Iepriekš veiktie pētījumi salīdzināja OS līmeni pacientiem ar KSS un veselo cilvēku kontrolgrupu. *Cheraghi et al. (2019)* atklāja, ka GPx un MDA līmeņi ir būtiski augstāki pacientiem ar KSS salīdzinājumā ar veseliem cilvēkiem. Turklāt citi pētījumi apstiprina, ka OS tiešā veidā paaugstina D risku pacientiem ar SAS un SAS risku depresīviem pacientiem. Apkopojot šos datus, jāmin, ka SAS biežākie riska faktori paaugstina brīvo radikāļu veidošanos pie OS un samazina AO aizsargspējas, tādējādi veicinot KSS un D attīstību (*Lin et al., 2019*).

D ir salīdzinoši izplatīta slimība, kurai ir divvirziena saistība ar SAS, un daļa no riska faktoriem piemīt gan D, gan SAS (piemēram, aptaukošanās un cukura diabēts), kā arī tiem ir līdzīgi mehānismi (tādi kā iekaisums un OS), kas ir viens no pētniecības virzieniem. Pēc literatūras datiem, pacientiem ar SAS D nereti ir hroniska vai ar tendenci atkārtoties. Pacientu vidū ar SAS, kuri tika stacionēti sakarā ar akūtiem kardioloģiskiem notikumiem, aptuveni 50–70 %

simptomi atbilda D, kura, visticamāk, jau bija ilgu laiku pirms stacionēšanas. Šī atrade saskan ar citiem literatūras datiem, kas apliecina, ka pacientiem ar SAS bieži ir persistējoša D. Depresīviem pacientiem ar nestabilām koronāro artēriju slimībām ir krietni augstāki sliktā iznākuma riski. Jāmin, ka OS neatkarīgi no citiem faktoriem tiešā veidā ietekmē insultu, KSS un D. Kā arī OS ir viens no savienojošiem mehānismiem SAS un D patofizioloģijā (Lin et al., 2019). Pastāv pierādījumi, ka pacientiem, kuriem plāno nozīmēt AD terapiju, svarīgi izmeklēt sirds-asinsvadu sistēmu (Yekehtaz et al., 2013). Rodas arvien vairāk pierādījumu tam, ka D ir saistīta ar OS marķieru izmaiņām, kā arī to, ka AD (īpaši ilgtermiņā) var palielināt AO aizsargmehānismu spējas. AO aizsargspēju augmentācija var būt viens no neiroprotektīvajiem mehānismiem, ko novēro pacientiem, kuri lieto AD D ārstēšanai (Celano & Huffman, 2011). Pētījumu dati liecina, ka depresīviem pacientiem ir palielināta trombocītu adhēzija un agregācija, kas paaugstina kardiovaskulāro notikumu riskus. SSAI lietošana var pasargāt no aterosklerotisko pangu veidošanās, kā arī no arteriālās trombozes (Nezafati et al., 2015). Pacientu vidū, kuri reaģē uz AD terapiju, pirmajā ārstēšanas gadā ir izteikti zemāki saslīmstības un mirstības rādītāji (Yekehtaz et al., 2013).

Turpmāki pētījumi ir nepieciešami, lai pilnībā izprastu OS un D pamatā esošus procesus, kas veicina kardioloģiskus notikumus. Kopumā ir jāatrod efektīva terapija, lai kontrolētu SAS un D. Gadījumos, kad notiek kardioloģisko pacientu skrīnings ar mērķi atklāt D, kas ir kā daļa no aprūpes procesa, būtiski uzlabojas ārstēšanas iznākumi (zāļu lietošanas līdzestība, mazinās kardioloģiskie simptomi, kardioloģisko notikumu biežums, kā arī mazinās asinsspiediens un uzlabojas lipīdu rādītāji). Pacientiem, kuri atbilst visiem D kritērijiem, svarīgi uzsākt terapiju neatkarīgi no tā, vai kardioloģiskais notikums ir akūts vai jau sen noticis (Celano & Huffman, 2011). OS tiešā veidā paaugstina D risku pacientiem ar SAS un paaugstina SAS risku depresīviem pacientiem. Biežākie riska faktori

veicina OS un samazina AO aktivitāti, kas savukārt veicina SAS un D attīstību (Lin et al., 2019).

4.3. Pētījuma ierobežojumi

1. Abas grupas bija heterogēnas pēc vecuma un dzimuma, kas varētu ietekmēt rezultātus. MDA šķiet jūtīgs abiem dzimumiem un visiem vecumiem. Tas ir izteikti zemāks un vairāk saistīts ar vecumu sievietēm nekā vīriešiem. No vecuma atkarīgās koncentrācijas izmaiņas ir maksimālas vecumposmā no 50 līdz 55 gadiem, ko var skaidrot ar metabolisma izmaiņām pēc menopauzes. Interesanti, ka kopējais GPx samazinājās ar vecumu līdz ar MDA paaugstināšanos (Pinchuk et al., 2019).
2. Šajā pētījumā netika ņemti vērā pacientu antropometriskie dati, tikai pacienti ar $\text{KMI} > 30$ tika izslēgti no pētījuma. Pēc literatūras datiem, nav skaidri definētu saistību starp aptaukošanos un sistēmisku OS cilvēkiem, kuriem KMI ir mazāks par 30 kg/m^2 (Ito et al., 2019).
3. Šajā pētījumā autoriem nebija iespēja izslēgt citus faktoros, kas potenciāli ietekmē D un / vai OS pacientiem ar KSS (uzturs, hroniskās somatiskās saslimšanas, dzīves notikumi, problēmas attiecībās, ģimenes atbalsta trūkums, sociālie un ekonomiskie faktori).

Secinājumi

1. Vairāk nekā puse pacientu cieš no vidēji smagiem un smagiem depresijas simptomiem, un šie rādītāji ir augstāki pacientiem ar atkārtotiem stabilas koronārās sirds slimības notikumiem.
2. Lielākajai daļai pacientu bija augsts MDA līmenis ar augstākiem rādītājiem pacientiem ar pirmreizēji konstatētu stabilu koronāro sirds slimību.
3. GPx līmenis bija normāls lielākajai daļai pacientu, bet augstāks līmenis bija vairāk raksturīgs pacientiem, kuri tika atkārtoti stacionēti sakarā ar stabilu koronāro sirds slimības notikumu.
4. MDA līmenis bija nedaudz augstāks pacientiem ar pirmreizēji konstatētu stabilu koronāro sirds slimību bez depresijas. Līdz ar to paaugstināts MDA līmenis ir riska faktors koronārajai sirds slimībai kopumā, bet tas nav saistīts ar depresijas smagumu un atkārtotiem kardioloģiskiem gadījumiem.
5. GPx līmenis bija izteikti augstāks pacientiem ar depresiju, kuri tika stacionēti atkārtoti sakarā ar stabilu koronāro sirds slimību, salīdzinājumā ar pacientiem bez depresijas un pirmreizēji stacionētiem pacientiem sakarā ar koronāro sirds slimību. Pacientiem, kuriem ir depresija un arī augsts GPx līmenis, ir 10,6 reizes augstāks atkārtotu kardioloģisku notikumu risks sakarā ar stabilu koronāro sirds slimību salīdzinājumā ar tiem, kuriem GPx ir normāls un kuriem nav depresijas.
6. Pētījuma rezultāti liecina, ka augsts GPx līmenis ir riska faktors atkārtotiem kardioloģiskiem notikumiem sakarā ar stabilu koronāro sirds slimību, īpaši pacientiem ar depresiju.

Praktiskās rekomendācijas

1. Ļoti būtiski novertēt depresijas simptomus visiem pacientiem ar koronāro sirds slimību.
2. Svarīgi izstrādāt multidisciplināru pieeju pacientiem ar koronārās sirds slimības ārstēšanu, iekļaujot aprūpes procesā arī psihiatrus.
3. Pēc pieejamiem datiem, pacienti, kuri tika stacionēti pirmo reizi un atkārtoti, atšķīrās bioķīmiski pēc OS marķieriem, līdz ar to jāanalizē nepieciešamība pārskatīt ārstēšanas plānu, opcijas un kombinācijas, piemēram, antidepresantu un / vai antioksidantu lietošana katram pacientam individuāli. Mēs varam pieļaut, ka laikus uzsākta antidepresantu lietošana var būtiski samazināt atkārtotas stacionēšanas risku, kā arī mazināt ārstēšanās izdevumus.
4. GPx kā nozīmīgu depresijas un atkārtotu kardioloģisko notikumu riska faktoru var izmantot agrīnajā stabilas koronārās sirds slimības diagnostikā.

Publikācijas un ziņojumi par promocijas darba tēmu

Publikācijas:

1. Ivaščenko, T., Voicehovskis, V., Kalējs, O., Voicehovska, J., Šķesters, A., Pahomova, N. and Lejnīeks, A. 2022. Depression and Oxidative Stress Interaction in Stable Coronary Heart Disease. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences*. Section B. Natural, Exact, and Applied Sciences. 76, 2, 181–187. <https://doi.org/10.2478/prolas-2022-0028>
2. Ivascenko, T., Voicehovskis, V. V., Voicehovska, J. G., Skesters, A., Apsite, K., Grigorjeva, J., Kivite-Urtane, A., Pahomova, N. & Kalejs, O. 2021. Oxidative stress, depression, and risk of recurrence of stable coronary heart disease. In: *Cor et Vasa*. 63, 5, 555–563 9 p. DOI: 10.33678/cor.2021.046
3. Ivaščenko, T., Voicehovskis, V., Kalējs, O., Voicehovska, J., Šķesters, A., Apsīte, K. & Grigorjeva, J. 2018. Oxidative stress indicators, depression and quality of life levels in coronary heart disease patients. *Acta Biologica Universitatis Daugavpiliensis*. 18, 1, 47–61.

Ziņojumi:

1. RSU international research conference on medical and health care sciences, poster presentation “GPx, MDA, depression and risk of recurrence of stable coronary heart disease”. 24.03.2021.
2. RSU international research conference on medical and health care sciences, poster presentation “Atrial fibrillation patient health-related quality of life change over 6- and 12- months depending on the used oral anticoagulant type”. 24.03.2021.

Literatūras saraksts

1. Adifbair, A., Saleem, M., Lanctôt, K. and Herrmann, N. 2016. Potential biomarkers for depression associated with coronary artery disease: a critical review. *Curr Mol Med.* 16, 137–164. DOI: 10.2174/1566524016666160126144143
2. Antoniadou, C., Antonopoulos, A. S., Bendall, J. K. and Channon, K. M. 2009. Targeting redox signaling in the vascular wall: from basic science to clinical practice. *Curr Pharm Des.* 15(3), 329–342. DOI: 10.2174/138161209787354230
3. Armstrong, D. and Browne, R. 1994. The analysis of free radicals, lipid peroxides, antioxidant enzymes and compounds related to oxidative stress as applied to the clinical chemistry laboratory. *Free Radicals in Diagnostic Medicine.* 366, 43–58.
4. Armstrong, D. 1998. Free Radicals and Antioxidant Protocols. *Methods Mol Biol.* 108, 315–324.
5. Armstrong, D. and Stratton, D. 2016. *Oxidative Stress and Antioxidant Protection.* John Wiley & Sons, New Jersey. 281–307
6. Bauer, L. K., Caro, M. A., Beach, S. R., Mastromauro, C. A., Lenihan, E., Januzzi, J. L. and Huffman, J. C. 2012. Effects of depression and anxiety improvement on adherence to medication and health behaviors in recently hospitalized cardiac patients. *Am J Cardiol.* 109(9), 1266–1271. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.12.017>
7. Boyum, A. 1966. *J. of Clinical Investigation.* 21: Supplement 97.
8. Brouns, R., Verkerk, R., Aerts, T., Surgeloose D., Wauters, A., Scharpé, S. and De Deyn, P.P. 2010. The role of tryptophan catabolism along the kynurenine pathway in acute ischemic stroke. *Neurochem Res.* 35(9), 1315–1322. <https://doi.org/10.1007/s11064-010-0187-2>
9. Carney, R. M. and Freedland, K. E. 2008. Depression in patients with coronary heart disease. *Am J Med.* 121(11 Suppl 2), S20–S27. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.010>
10. Celano, C. M. and Huffman, J. C. 2011. Depression and cardiac disease: a review. *Cardiol Rev.* 19(3), 130–142. doi: 10.1097/CRD.0b013e31820e8106
11. Chauvet-Géliniera, J. C., Trojak B., Vergès-Patois B., Cottin Y. and Bonin B. 2013. Review on depression and coronary heart disease. *Arch Cardiovasc Dis.* 106(2), 103–110. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2012.12.004>
12. Cheraghi, M., Ahmadvand, H., Maleki, A., Babaeenezhad, E., Shakiba, S. and Hassanzadeh, F. 2019. Oxidative stress status and liver markers in coronary heart disease. *Rep Biochem Mol Biol.* 8(1), 49–55.
13. Cumurcu, B. E., Ozyurt, H., Etikan I., Demir S. and Karlidag R. 2009. Total antioxidant capacity and total oxidant status in patients with major depression:

impact of antidepressant treatment. *Psychiatry Clin Neurosci.* 63(5), 639–645. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2009.02004.x>

14. Dhama, K., Latheef, S. K., Dadar, M., Samad, H. A., Munjal, A., Khandia, R., Karthik, K., Tiwari, R., Yattoo, M. I., Bhatt, P., Chakraborty, S., Singh, K. P., Iqbal, H., Chaicumpa, W. and Joshi, S. K. 2019. Biomarkers in stress related diseases/disorders: diagnostic, prognostic, and therapeutic values. *Front Mol Biosci.* 6, 91. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2019.00091>
15. European Health Information Gateway. Mortality rates, 2017. WHO <https://gateway.euro.who.int/en/hfa-explorer/>
16. Ērglis, A., Dzērve-Tāluts, V. un Bajāre, I. 2020. *Latvijas iedzīvotāju kardiovaskulāro un citu neinfekcijas slimību riska faktoru šķērsgriezuma pētījums* [Cross-sectional study of cardiovascular and noninfectious diseases risk factors among Latvia's inhabitants]. Latvijas Universitātes Kardioloģijas un reģeneratīvās medicīnas zinātniskais institūts, Rīga. 13. (in Latvian).
17. Frey, B. V., Valvassori, S. S., Réus, G. Z., Martins, M. R., Petronilho, F. C., Bardini, K., Dal-Pizzol, F., Kapczinski, F. and Quevedo, J. 2006. Changes in antioxidant defense enzymes after d-amphetamine exposure: implications as an animal model of mania. *Neurochem Res.* 31(5), 699–703.
18. World Health Organization, Mendis, S., Puska, P. and Norrving, B. 2011. Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control. *World Health Organization.* 155.
19. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. 2018. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 392(10159), 1789–1858. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30333-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30333-4)
20. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. 2017. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 390(10100), 1151–1210. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32152-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32152-9)
21. Goodman, J., Shimbo D., Haas D.C., Davidson K. W. and Rieckmann N. 2008. Incident and recurrent major depressive disorder and coronary artery disease severity in acute coronary syndrome patients. *J Psychiatr Res.* 42(8), 670–675. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2007.07.004>
22. Guck, T. P., Kavan, M. G., Elsasser, G. N. and Barone, E. J. 2011. Assessment and treatment of depression following myocardial infarction. *Am Fam Physician.* 64(4), 641–648.
23. Hasnain, M., Vieweg, W. V., Lesnefsky, E. J. and Pandurangi, A. K. 2011. Depression screening in patients with coronary heart disease: a critical evaluation of the AHA guidelines. *J Psychosom Re.* 71(1), 6–12. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.10.009>

24. De Hert, M., Detraux, J. and Vancampfort, D. 2018. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. *Dialogues Clin Neurosci.* 20(1), 31–40. doi: 10.31887/DCNS.2018.20.1/mdehert
25. Huffman, J. C., Celano, C. M., Beach, S. R., Motiwala, S. R. and Januzzi, J. L. 2013. Depression and cardiac disease: epidemiology, mechanisms, and diagnosis. *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2013, 695925. <https://doi.org/10.1155/2013/695925>
26. Ito, F., Yoko Sono Y. and Ito, T. 2019. Measurement and Clinical Significance of Lipid Peroxidation as a Biomarker of Oxidative Stress: Oxidative Stress in Diabetes, Atherosclerosis, and Chronic Inflammation. *Antioxidants.* 8, 72.
27. Jeon, S.W. and Kim, Y.K. 2017. Inflammation-induced depression: its pathophysiology and therapeutic implications. *J Neuroimmunol.* 313, 92–98. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.10.016>
28. Jiang, W., Krishnan, R., Kuchibhatla, M., Cuffe, M. S., Martsberger, C., Arias, R. M., O'Connor, C. M. and SADHART-CHF Investigators. 2011. Characteristics of depression remission and its relation with cardiovascular outcome among patients with chronic heart failure (from the SADHART-CHF Study). *Am J Cardiol.* 107(4), 545–551. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.10.013>
29. Kaya, Y., Çebı, A., Söylemez, N., Demir, H., Alp, H. H. and Bakan, E. 2012. Correlations between Oxidative DNA Damage, Oxidative Stress and Coen-zyme Q10 in Patients with Coronary Artery Disease. *Int J Med Sci.* 9(8), 621–626. doi: 10.7150/ijms.4768
30. Khawaja, I. S., Westermeyer, J. J., Gajwani, P. and Feinstein, R. E. 2009. Depression and coronary artery disease: the association, mechanisms, and therapeutic implications. *Psychiatry (Edgmont).* 6(1), 38–51.
31. Kukin, M. L., Kalman, J., Charney, R. H., Levy, D. K., Buchholz-Varley, C., Ocampo, O. N. and Eng, C. 2011. Prospective, randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction, and oxidative stress in heart failure. *Pharmaceuticals.* 4, 1099.
32. Lin, D., Wang, L., Yan, S., Zhang, Q., Zhang, J. H. and Shao, A. 2019. The Role of Oxidative Stress in Common Risk Factors and Mechanisms of Cardio-Cerebrovascular Ischemia and Depression. *Oxid Med Cell Longev.* 2019, 2491927. <https://doi.org/10.1155/2019/2491927>
33. Liu, T., Zhong S., Liao, X., Chen J., He, T., Lai, S. and Jia Y. 2015. A Meta-Analysis of Oxidative Stress Markers in Depression. *PLoS One.* 10(10), e0138904. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138904>
34. Maes, M., Galecki, P., Chang, Y. S. and Berk, M. 2011. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 35(3), 676–692. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.05.004>

35. Mattina, G. F., Van Lieshout, R. J. and Steiner, M. 2019. Inflammation, depression and cardiovascular disease in women: the role of the immune system across critical reproductive events. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 13. <https://doi.org/10.1177/1753944719851950>
36. Mazereeuw, G., Herrmann, N., Andrezza, A. C., Scola, G., Ma, D., Oh, P.I. and Lanctôt, K.L. 2017. Oxidative stress predicts depressive symptom changes with omega-3 fatty acid treatment in coronary artery disease patients. *Brain behav immune.* 60, 136–141. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.10.005>
37. Mazza, M., Lotrionete, M., Biondi-Zoccai, G., Abbate, A., Sheiban, I. and Romagnoli, E. 2010. Selective serotonin reuptake inhibitors provide significant lower re-hospitalization rates in patients recovering from acute coronary syndromes: evidence from a meta-analysis. *J Psychopharmacol.* 24(12), 1785–1792.
38. Moryś, J. M., Bellwon, J., Adamczyk, K. and Gruchała, M. 2016. Depression and anxiety in patients with coronary artery disease, measured by means of self-report measures and clinician-rated instrument. *Kardiol Pol.* 74(1), 53–60. DOI: 10.5603/KP.a2015.0116
39. Moylan, S., Berk, M., Dean O. M., Samuni Y., Williams, L. J., O'Neil, A., Hayley, A. C., Pasco, J. A., Anderson, G., Jacka, F. N. and Maes, M. 2014. Oxidative & nitrosative stress in depression: why so much stress? *Neurosci Biobehav Rev.* 45, 46–62. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.05.007>
40. Nakamura, K., Murakami, M., Miura, D., Yunoki, K., Enko, K., Tanaka, M., Saito, Y., Nishii, N., Miyoshi, T., Yoshida, M., Oe, H., Toh, N., Nagase, S., Kohno, K., Morita, H., Matsubara, H., Kusano, K. F., Ohe, T. and Hiroshi Ito, H. 2011. Beta-Blockers and Oxidative Stress in Patients with Heart Failure. *Pharmaceuticals.* 4, 1088–1100.
41. Nezafati, M. H., Vojdanparast, M. and Nezafati, P. 2015. Antidepressants and cardiovascular adverse events: A narrative review. *ARYA Atheroscl.* 11(5), 295–304.
42. Nikkheslat, N., Zunszain, P. A., Horowitz, M. A., Barbosa, I. G., Parker, J. A., Myint, A. M., Schwarz, M. J., Tylee, A. T., Carvalho, L. A. and Pariante, C. M. 2015. Insufficient glucocorticoid signaling and elevated inflammation in coronary heart disease patients with comorbid depression. *Brain Behav Immun.* 48, 8–18. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.02.002>
43. Paglia, D. V. 1967. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J. Lab. Clin. Med.* 70, 158–169.
44. Pezeshkian, M., Nouri, M., Zahraei, M., Afrasiabi, A. and Abadi, N. A. 2001. Study of MDA, antioxidant vitamins, lipoproteins serum levels and anthropometry parameters in coronary artery disease patients. *Med J Islam Acad Sci.* 14, 5–8.

45. Pinchuk, I., Weberb, D., Kochlikb, B., Stuetzd, W., Toussainte, O., Debacq-Chainiauxe, F., Dollef, M.E., Jansenf, E. H., Gonosg, E. S., Sikorah, E., Breusingd, N., Gradinarui, D., Sindlingerj, T., Moreno-Villanuevaj, M., Burklej, A., Tilman, T. and Gruneb, Lichtenberga, D. 2019. Gender- and age-dependencies of oxidative stress, as detected based on the steady state concentrations of different biomarkers in the MARK-AGE study. *Redox Biology*. 24.
46. Sanchis-Gomar, F., Perez-Quilis, C., Leischik, R. and Lucia, A. 2016. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*. 4(13), 256. doi: 10.21037/atm.2016.06.33
47. Sies, H. and Jones, D. P. 2007. Oxidative stress. In: Fink, G. *Encyclopedia of Stress*. Vol 3, 2nd ed. Elsevier, Amsterdam. 45–48.
48. Vavakova, M., Trebaticka, J., Dukat, A., Durackova, Z. and Muchova, J. 2017. Cardiovascular Diseases, Depression Disorders and Potential Effects of Omega-3 Fatty Acids. *Physiol. Res*. 66, 363–382.
49. Vichova, T. and Motovska, Z. 2013. Oxidative stress: Predictive marker for coronary artery disease. *Exp clin cardiol*. 18(2), e88–e91.
50. Voicehovskis, V. V., Margolina, J., Voicehovska, J.G. and Miksons, A. 2013. Validation of the Latvian version of the Geriatric depression scale (GDS). *Psychother Psychosom*. 82(S1), 122–123.
51. Wang, Q., Liu, D., Song, P. and Zou, M. H. 2015. Tryptophan- kynurenine pathway is dysregulated in inflammation, and immune activation. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 20, 1116–1143. doi: 10.2741/4363
52. Whooley, M. A. and Wong, J. M. 2013. Depression and cardiovascular disorders. *Annu Rev Clin Psychol*. 9, 327–354. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050212-185526>
53. Wirleitner, B., Rudzite, V., Neurauter, G., Murr, C., Kalnins, U., Erglis, A., Trusinskis, K. and Fuchs, D. 2003. Immune activation and degradation of tryptophan in coronary heart disease. *Eur J Clin Invest*. 33(7), 550–554. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2003.01186.x>
54. Yekehtaz, H., Farokhnia, M. and Akhondzadeh, S. 2013. Cardiovascular considerations in antidepressant therapy: an evidence-based review. *J Tehran Heart Cent*. 8(4), 169–176.
55. Yesavage, A. B. 1982–1983. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr. Res*. 17(1), 37–49.
56. Zuo, H., Ueland, P. M., Ulvik, A., Eussen, S. J., Vollset, S. E., Nygård, O., Midttun, Ø., Theofylaktopoulou, D., Meyer, K. and Tell, G. S. 2016. Plasma biomarkers of inflammation, the kynurenine pathway, and risks of all-cause, cancer, and cardiovascular disease mortality. *Am J Epidemiol*. 183(4), 249–258. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv242>