

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

На правах рукописи

Сучков Игорь Александрович

Коррекция эндотелиальной дисфункции в комплексном
лечении больных облитерирующим атеросклерозом
артерий нижних конечностей
14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор Калинин
Роман Евгеньевич

Рязань – 2013

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	
1.1. Проблема гиперплазии интимы в зоне реконструкции в хирургии магистральных артерий, механизмы развития эндотелиальной дисфункции.....	15
1.2. Биохимические маркеры функционального состояния эндотелия.....	23
1.3. Возможности медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции.....	35
1.4. Генетический статус пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей	49
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	56
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ..	72
3.1. Функциональное состояние эндотелия и варианты его коррекции после реконструктивных операций в эксперименте и у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.....	72
3.1.1. Экспериментальная оценка изолированного влияния моделируемой эндотелиальной дисфункции на развитие гиперплазии интимы в зоне реконструкции.....	72
3.1.2. Эндотелиотропные эффекты некоторых групп лекарственных препаратов при лечении ОААНК.....	96
3.1.3. Эффективность эндотелиотропной терапии в профилактике рестеноза зон реконструкции.....	117
3.2. Особенности морфологической картины зоны реконструкции в различные сроки после операции.....	150
3.3. Эндотелиальный резерв, как причина различной эффективности эндотелиотропной терапии у пациентов с	

ОААНК.....	163
3.4. Влияние генетического статуса на частоту рестеноза и эффективность эндотелиотропной терапии у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.....	175
3.5. Алгоритм коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.....	190
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	199
ВЫВОДЫ.	210
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	212
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	214
ПРИЛОЖЕНИЕ. Статистический анализ полученных данных.	256

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АБШ(П)	аорто-бедренное шунтирование (протезирование)
АДМА	асимметричный диметиларгинин
АОС	антиоксидантная система
АПФ	ангиотензин превращающий фермент
АРАТ II	антагонист рецепторов ангиотензина II
АТБ	атеросклеротическая бляшка
АТ II	ангиотензин II
АФК	активные формы кислорода
БПШ(П)	бедренно-подколенное шунтирование (протезирование)
ГБ	гипертоническая болезнь
ГБА	глубокая артерия бедра
ГГ	гипергомоцистеинемии
ГП	глутатионпероксидаза
ГМК	гладкомышечные клетки
ДК	диеновые конъюгаты
ЗББА	задняя большеберцовая артерия
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИАПФ	ингибитор ангиотензин превращающего фермента
КАТ	каталаза
ЛПИ	лодыжечно-плечевой индекс
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
МДА	малоновый диальдегид
МЦР	микроциркуляторное русло
НАДФ	никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НПА	наружная подвздошная артерия
ОААНК	облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей
ОСХ	отделение сосудистой хирургии

ПБА	поверхностная бедренная артерия
ПББШ(П)	поперкрёстное бедренно-бедренное шунтирование (протезирование)
ПОЛ	перекисного окисления липидов
РААС	ренин-ангиотензин-альдестероновая система
РЭД	рентгеноэндоваскулярная дилатация
СКТ	сопряжённные кетотриены
СРБ	С-реактивный белок
УЗДСММ	ультразвуковая доплеровская сфигмоманометрия
УЗДС	ультразвуковое дуплексное сканирование
Хл-П	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
ХС	холестерин
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ФАД	флавинаденин-динуклеотид
ФМН	флавинмононуклеотид
ФСЭ	функциональное состояние эндотелия
цГМФ	циклический гуанозинмонофосфат
ЭД	эндотелиальная дисфункция
ЭЗВД	эндотелийзависимая вазодилатация
ЭРФ	эндотелий релаксирующий фактора
Э-1	эндотелин – 1
AGTR1	ген рецептора (тип 1) ангиотензина 2
bFGF	фактор роста фибробластов
EDRF	эндотелий-зависимый релаксирующий фактор
GSH	глутатион восстановленный
ICAM	молекула межклеточной адгезии
НО·	гидроксильный радикал
JAK	янус-киназа
mNOS	макрофагальная NO синтаза
MTHFR	метилентетрагидрофолатредуктаза

NO	оксид азота (II)
NOS	синтаза окиси азота
NOS-1 (nNOS)	нейрональная NO синтаза
NOS-2 (iNOS)	индуцибельная NO синтаза
NOS-3 (eNOS)	эндотелиальная NO синтаза
ONOO ⁻	пероксинитрит
PDGF	тромбоцитарный фактор роста
TASC II	Trans Atlantic Inter-Society Concensus II (2007)
TGF- β 1	трансформирующий фактор роста бета
NF κ B	универсальный фактор транскрипции
VCAM	сосудисто-клеточная молекула адгезии
VEGF	фактор роста сосудистого эндотелия

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

На сегодняшний день частота заболеваемости облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК) достаточно высока и достигает от 2% до 10% населения и увеличивается с возрастом [67, 74, 87, 97, 136]. Как показывают данные опроса проведенного в США (National Health and Nutritional Examination Survey, 1999-2000), частота встречаемости поражений артерий конечностей у пациентов 50-59 лет достигает 2,5%, а у пациентов старше 70 лет равна 14,5% [320].

По данным отечественных авторов более 60% больных, которые обращаются к сосудистому хирургу по поводу перемежающей хромоты, имеют IIб стадию заболевания по классификации Фонтейна-Покровского [67, 96, 142, 171, 308, 310]. Это пациенты, которым чаще всего выполняют реконструктивные операции. Однако в течение 5 лет до 40% протезов перестают функционировать [15, 36, 67, 111, 126, 165, 168, 245, 314]. Основной причиной тромбозов шунтов является рестеноз зоны реконструкции [1, 9, 12, 15, 35, 62, 68, 128, 129, 317]. Проблему рестеноза не решает и применение аутовенозного пластического материала. Во многих случаях аллопротез остается материалом выбора. Аутовена либо непригодна, вследствие анатомического разветвленного типа строения, либо могла быть использована при предыдущих оперативных вмешательствах, например эндартерэктомия с аутовенозной пластикой.

На сегодняшний день в сосудистой хирургии разработаны основные принципы лечения больных с облитерирующими заболеваниями периферических [67, 74, 96, 97, 171, 206, 209, 235, 245, 305, 318, 326, 333].

При всём обилии различных вариантов лекарственной терапии, до сих пор остро стоят вопросы прогнозирования течения заболевания, развития осложнений, профилактики прогрессирования заболевания, развития рестеноза зоны реконструкции.

Частота рестеноза крайне высока, что подтверждается авторами разных школ и стран [4, 17, 46, 64, 93, 205, 217, 230, 260]. Но не учитываются причины развития рестеноза, а рассматриваются способы восстановления проходимости сосуда.

Основной причиной рестеноза является гиперплазии неоинтимы, вследствие пролиферации гладкомышечных клеток стенки сосудов. Различными авторами выявлено, что гиперплазия интимы выявляется при использовании любых типов сосудистых протезов, но при применении синтетических протезов рестеноз развивается чаще [40, 47, 53, 62, 68, 99, 108, 181, 183, 207, 215, 252, 300].

Реконструктивные операции редко выполняются в благоприятных условиях неизмененных путей притока и оттока. Как показали наши экспериментальные данные и в условиях гиперхолестеринемии, что является практически облигатным состоянием у больных ОААНК, гиперплазия интимы активно прогрессирует.

In vivo разделить изменения вызванные эндотелиальной дисфункцией и поражения вследствие гиперхолестеринемии практически невозможно. Применение спектра современных гипохолестеринемических препаратов не решает проблему коррекции эндотелиальной дисфункции, а тропные средства коррекции эндотелиальной дисфункции пока не вошли в арсенал сосудистых хирургов. Это обусловлено во многом отсутствием системных исследований и малым вниманием к возможностям медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции и традиционному акценту на хирургию гемодинамически значимых результатов ЭД.

Роль же дисфункции эндотелия в прогрессировании атеросклероза и развитии гиперплазии интимы сомнений не вызывает.

В литературе имеются данные о наличии пролиферативных процессов, воспалительной реакции в зоне контакта стенки артерий и материала аллопротеза [20, 88, 92, 108, 113, 213, 248]. Однако отсутствуют данные о морфологических особенностях изменений в различных слоях аорты и их

соотношении с уровнем маркеров ФСЭ. В представленной работе проведён анализ особенностей морфологических изменений в месте контакта протеза и стенки артерии на различных сроках после операции.

В настоящее время большинством авторов эндотелиальная дисфункция признается основным предиктором сердечно-сосудистых событий, а эндотелий характеризуется как активный орган, участвующий в рестенозе зоны реконструкции [6, 33, 43, 45, 66, 71, 90, 216, 259, 275, 277].

Актуальным является дальнейшее изучение патогенеза указанного явления, поиск точек приложения лекарственных препаратов с целью коррекции эндотелиальной дисфункции.

Существует целый ряд биохимических маркеров функционального состояния эндотелия, определение уровня которых может не только дать ответ о тяжести эндотелиальной дисфункции, но и показать эффективность проводимой терапии.

Выявление способов влияния на эти маркеры будет способствовать разработке новых методов лечения ОААНК, что в перспективе приведёт к совершенствованию лекарственных алгоритмов профилактики и лечения не только рестеноза зоны реконструкции, но и других различных состояний, сопровождающихся повреждением сосудистой стенки.

Известные в настоящее время варианты профилактики рестеноза зоны реконструкции, такие как приём антикоагулянтов, дезагрегантов, статинов, гормонотерапия, брахитерапия не решили указанной проблемы. Поэтому новым направлением в улучшении результатов реконструктивных операций является коррекция ЭД, нормализация выработки NO и других метаболитов эндотелия.

К сожалению, базовое лечение эндотелиальной дисфункции на сегодняшний день отсутствует, имеются препараты, лишь косвенно оказывающие влияние на функцию эндотелия сосудов, хотя определен круг препаратов с возможным эндотелиотропным эффектом. Но отсутствуют данные об эффективности различных препаратов, влияющих на ФСЭ, с

позиции профилактики прогрессирования атеросклероза и гиперплазии неоинтимы.

Таким образом, перспективным направлением развития сосудистой хирургии является изучение функционального состояния эндотелия при реконструктивных операциях на артериях нижних конечностей, продукции активных метаболитов эндотелия, выявление маркеров эндотелиальной дисфункции, разработка способов коррекции ЭД, оценка влияния коррекции ФСЭ на развитие рестеноза зоны реконструкции и эффективность консервативного лечения ОААНК. Также важными представляются вопросы исследования генетического статуса пациентов, и его влияние на эффективность эндотелиотропной терапии у больных ОААНК. Актуальным является возможность изучения колебания биохимических показателей, отражающих влияние изменений ФСЭ на артериальную стенку и морфологическую картину зоны реконструкции. К сожалению, на клиническом материале выполнить подобное исследование не представляется возможным по объективным причинам, поэтому чрезвычайно важной является возможность экспериментального моделирования и изучения указанных явлений на экспериментальных моделях.

Исходя из вышесказанного были сформулированы цель и задачи данного исследования.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пациентов страдающих облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей путём разработки алгоритма эндотелиотропной терапии с учётом способа лечения заболевания и генетического статуса пациента.

Задачи исследования

1. Оценить функциональное состояние эндотелия у больных ОААНК на основании уровня основных биохимических маркеров в сыворотке крови.

2. Провести экспериментальную оценку изолированного влияния моделируемой эндотелиальной дисфункции на развитие гиперплазии неоинтимы в зоне реконструкции.

3. Оценить эндотелиотропные эффекты препаратов: небиволол (небилет, «Берлин-Хеми», Германия), L-аргинин (вазотон, «Алтайвитамины», Россия), лозартан (лозап, «Зентива», Словакия) и периндоприл (престариум[®] А, «Servier», Франция) в лечении ОААНК и профилактике рестеноза зоны реконструкции после операции.

4. Провести оценку влияния генетического статуса пациентов с ОААНК на эффективность эндотелиотропной терапии.

5. Разработать алгоритм эндотелиотропной терапии у больных ОААНК при хирургическом и консервативном лечении.

Научная новизна

Проведена оценка состояния эндотелия у пациентов с различными стадиями заболевания ОААНК по классификации Фонтейна-Покровского при консервативном и хирургическом лечении.

Впервые разработаны способы медикаментозной профилактики гиперплазии неоинтимы и рестеноза зоны анастомоза после реконструктивных операций у пациентов с ОААНК.

Предложен алгоритм выбора препарата эндотелиотропной поддержки для пациентов с ОААНК, направленный на коррекцию эндотелиальной дисфункции, с учётом сопутствующей патологии и генетического статуса пациента.

Определена эффективность различных вариантов коррекции ЭД в зависимости от генетического статуса пациента по ряду актуальных генов.

Впервые разработан способ оценки функционального состояния эндотелия экспериментальных животных после реконструктивных операций на брюшной аорте, который позволил реализовать интерпретацию биохимических изменений характеризующих ФСЭ на артериальную стенку,

и прогнозировать развитие гиперплазии интимы *in vivo* (решение о выдаче патента РФ на изобретение №2012113807).

Научно-практическая значимость работы

1. Результаты могут быть использованы при лечении атеросклероза различных локализаций;
2. Повышение эффективности консервативной терапии ОААНК на стационарном и амбулаторном этапах лечения;
3. Улучшение результатов реконструктивных операций, вследствие снижения количества рестенозов зон анастомозов;
4. Экспериментальные данные могут определить новые способы коррекции эндотелиальной дисфункции.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Функциональное состояние эндотелия определяется уровнем и взаимным влиянием основных биохимических маркеров. Для эндотелиальной дисфункции характерны: низкий уровень оксида азота (II) и глутатионпероксидазы; высокий уровень эндотелина-1, компонентов перекисного окисления липидов, сосудистой молекулы адгезии (VCAM).
2. Основные изменения в стенке магистральных артерий, связанные с утолщением, изменением объёма клеток, развиваются именно в интима сосуда. Моделирование эндотелиальной дисфункции позволяет активно изучать её патогенез и способы коррекции.
3. Исследуемые препараты обладают эндотелиотропными свойствами, их применение снижает риск рестеноза зоны реконструкции и гиперплазии неоинтимы и улучшает результаты консервативного лечения ОААНК.
4. Стадия заболевания облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей и генетический статус пациента оказывают существенное влияние на эффективность эндотелиотропной терапии.

Внедрение результатов исследования в практику и учебный процесс

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения сосудистой хирургии ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, лечебную работу отделения сосудистой хирургии ГБУ Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер», клиническую практику отделения сосудистой хирургии ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница», лечебную работу отделения сосудистой хирургии ГБУЗ ОКБ г.Твери, работу отделения сердечно-сосудистой хирургии МУЗ Коломенская ЦРБ, а также в учебный процесс кафедры сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздрава России, кафедры ангиологии, сосудистой, оперативной хирургии и топографической анатомии, кафедры биологической химии с курсом клинической лабораторной диагностики ФДПО ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, кафедры хирургии ИПДО ГБОУ ВПО Ярославская ГМА Минздрава России.

Апробация работы

Основные результаты работы доложены и обсуждены на заседаниях Ассоциации хирургов Рязанской области, Рязанского отделения Российского общества хирургов, Четырнадцатой ежегодной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2010), 60 Международном Конгрессе Европейского общества сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2011), 17 Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2011), 19 Международном Конгрессе (био) Медицинских наук (Гронинген, Нидерланды, 2012), научной конференции НИИ Морфологии человека (Москва, 2012), 25 Международном Конгрессе Международного общества ангиологов (Прага, 2012), Ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета (Рязань, 2012), Международной конференции «Дни биохимии в СПбГМУ» (Санкт-

Петербург, 2012), III Международной научно-практической конференции «Постгеномные методы анализа в биологии, лабораторной и клинической медицине» (Казань, 2012), Конференции Европейского Общества Сосудистых Хирургов (ESVS) "Сосудистая биология, материалы и инженерия" (Франкфурт, 2013), XXVIII Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (Новосибирск, 2013).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 63 научные работы, в том числе 7 – в международной печати. 17 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 2 монографии. Также изданы 1 учебное пособие и 1 методические рекомендации для слушателей ФДПО.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 327 страницах печатного текста, и состоит из: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций, приложения, списка использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 93 рисунками и диаграммами, 34 таблицами, 14 клиническими примерами. Список литературы содержит 180 отечественных и 168 зарубежных авторов. В приложении представлен статистический анализ полученных данных в виде 13 рисунков и 149 таблиц.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Проблема гиперплазии интимы в зоне реконструкции в хирургии магистральных артерий, механизмы развития эндотелиальной дисфункции

Весьма актуальной проблемой современной сосудистой хирургии является облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (ОААНК) [13, 75, 101, 123, 301]. По мнению большинства авторов, как в России, так и за рубежом, распространенность заболевания достигает до 10-15% всего населения Земли [96, 97, 171, 326]. Классические реконструктивные операции с использованием аллопротезов являются одними из операций выбора при хирургическом лечении ОААНК [35, 95, 97, 101, 109, 127, 218, 229, 237, 285, 326].

Наиболее часто используемыми видами операций при поражении артерий нижних конечностей являются: аорто-бедренное шунтирование (протезирование) (АБШ(П)), бедренно-подколенное шунтирование (протезирование) (БПШ(П)), перекрёстное бедренно-бедренное шунтирование (ПББШ). Операции сопровождаются повреждением всех слоев стенки артерии, которые впоследствии регенирируют путем пролиферации гладкомышечных клеток средней оболочки и миграции их в интимальный слой [60, 67, 124, 132, 223, 261]. Указанные явления носят физиологический характер, однако, под действием различных факторов может происходить повышенная пролиферация клеток, ведущая к гиперплазии неоинтимы. Разрастание интимы чаще всего наблюдается в месте контакта стенки артерии и синтетического материала, т.е. зоне сосудистого анастомоза.

Основной причиной неудовлетворительных результатов реконструктивных операций на артериях инфраингвинальной зоны при ОААНК является рестеноз зоны реконструкции, особенно периферического анастомоза [15, 92, 94, 119, 144, 146, 157, 169, 188]. По данным различных авторов, гиперплазия неоинтимы развивается в 40-50% случаев после реконструктивных сосудистых операций, осложняя течение

послеоперационного периода развитием рестеноза [15, 110, 112, 115, 194, 262, 299].

Выявлено, что через 6 месяцев после операции у 74% больных обнаружил рестеноз в зоне анастомоза, причем указанные изменения наблюдались как после операций в бедренно-подколенном сегменте, так и в подвздошно-бедренном. Авторы отмечают, что рестеноз развивается, несмотря на приём дезагрегантных препаратов [18].

В зарубежных работах также встречаются данные о рестенозе анастомозов после реконструктивных операций, частота которых достигает 32,3% [303].

Как видно из литературных данных, частота рестеноза крайне высока. Однако не оцениваются причины развития рестеноза, а рассматриваются варианты и последствия хирургической коррекции сложившейся ситуации.

Согласно данным различных авторов, ежегодно на повторные хирургические вмешательства по поводу рестеноза зоны реконструкции в странах Европы тратится до 5 млн. долларов [256, 263, 326].

Рестеноз развивается вследствие гиперплазии интимы, обусловленной повышенной миграцией и пролиферацией гладкомышечных клеток меди и нарушений межклеточного взаимодействия.

В литературе отмечается, что одной из причин повышенного образования и миграции ГМК является нарушение апоптоза из-за высокой концентрации продуктов перекисного окисления липидов [8, 9, 27, 55, 80, 102, 116, 195].

В современной литературе выделяется несколько причин развития гиперплазии интимы [26, 116, 125, 135, 147]:

- влияние операционной травмы на стенку артерии при реконструкции;
- реакция стенки артерии на синтетический материал протеза;
- влияние гемодинамических факторов. Выявлено, что рестенозу более подвержены дистальные анастомозы;

- влияние метаболических и иммуногенных факторов.

В литературе представлены результаты, подтверждающие различные теории развития гиперплазии интимы, однако вероятнее всего в указанном процессе сказывается влияние одновременно нескольких факторов.

Некоторые авторы отмечают, что снижение периферического кровотока способствует гиперплазии интимы в анастомозе и приводит к тромбозам протезов [151, 158, 326]. А.В. Покровский (2006) выявил, что при бедренно-подколенном протезировании с использованием синтетического протеза отдаленные результаты напрямую зависят от состояния путей оттока [15].

Во многих работах изучены различия в образовании рестеноза в зависимости от вида наложения сосудистого шва. В некоторых работах отмечается, что различия пиковой систолической скорости в анастомозах с обычным и механическим способом наложения шва не выявлено [203, 264]. В других работах приводятся данные о различии коэффициента деформации в зоне анастомоза конец-в-конец при использовании механического и узлового шва [224, 246].

Как видно, результаты весьма противоречивы, отсутствует оценка влияния вида шовного материала, объёма эндартерэктомии, реакции стенки артерии, функционального состояния эндотелия. В последнее время появились работы, в которых роль таких, общепризнанных факторов риска атеросклероза, как курение, ожирение, гиперлипидемия нивелируется [60, 62, 150, 330, 336].

Во многих работах, авторы обращают внимание на пролиферативные процессы, происходящие в месте контакта протеза и артерии [20, 40, 78, 93].

G. Orlando (2006) в эксперименте доказал, что возможно уменьшить проявления гиперплазии интимы приёмом дефибротина. Было доказано, что у животных получавших дефибротин толщина аорты в месте операции была меньше [261]. Однако автором не проводилась морфологическая оценка изменений в различных слоях аорты. Полученные результаты показали влияние повреждения стенки артерии на течение гиперплазии интимы и

возможность медикаментозной коррекции изучаемого явления. Однако не ясны механизмы положительного влияния дефибротина.

В ряде работ отмечается, что вазоконстрикторы, например, эндотелин, способствуют пролиферации гладкомышечных клеток, а сочетание спазма и гиперплазии интимы ведёт к сужению просвета артерии, уменьшению скорости кровотока [14, 33, 45, 47, 65].

Не исключается влияние инфекционного компонента. Так выявлено, что цитомегаловирусы, хеликобактеры, хламидии способны увеличивать пролиферацию гладкомышечных клеток [249].

По данным А. И. Лысенко и Н. А. Соловьева, *Chlamydia pneumoniae* (Хл-П) в эндотелиальных клетках была обнаружена в 56,5% случаев, в 19,6% случаях бактерия выявлена на непораженных участках интимы [82]. Описаны три морфологические формы Хл-П - включения, пятнышки и агрегаты. Выявлено, что Хл-П приводит к обширному инфицированию и апонекротической смерти всех типов гетерогенных эндотелиальных клеток над жировыми полосками и бляшками. Очаговая хламидийная деструкция эндотелиального слоя приводит к повреждению интимы и тромбообразованию. Воспалительный ответ на повреждения эндотелиоцитов может быть причиной инициации и прогрессирования атеросклероза и дестабилизации бляшек [82].

В других работах авторами было доказано наличие воспалительной реакции на шовный материал в месте контакта стенки артерии и протеза [60, 92, 94, 101, 159].

В ряде экспериментальных работ выявлена зависимость уровня пролиферации гладкомышечных клеток и количества моноцитов и гранулоцитов в стенке артерии [52, 140, 156, 258]. Гранулоциты, моноциты могут выделять фактор роста фибробластов, фактор некроза опухоли, цитокины, эндотелиальный фактор роста. Всё это стимулирует пролиферацию ГМК и ведёт к развитию гиперплазии интимы и рестенозу зоны реконструкции [175, 193, 204, 208, 217, 278, 315].

Уровень С-реактивного белка также может определять степень развития гиперплазии интимы. Доказано, что СРБ может стимулировать моноциты, что ведет к увеличению количества интерлейкинов, фактора некроза опухоли, увеличению концентрации эндотелина-1. У пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей может наблюдаться высокий уровень СРБ [47, 62, 102, 105, 243, 283].

По данным Арзамасцева Д.Д. и соавт. (2012), у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей наблюдается повышение уровня СРБ в 3,3 раза по сравнению с группой контроля [5].

Наибольшие перспективы изучения влияния на развитие атеросклероза имеют такие маркеры воспаления, как растворимые молекулы адгезии. На поверхности эндотелиальных клеток лигандами интегринов служат молекулы, имеющие структурную гомологию с иммуноглобулинами. К ним относятся интерклеточные адгезионные молекулы: ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, сосудисто-клеточная адгезионная молекула – VCAM-1. VCAM-1 экспрессируется преимущественно на активированных эндотелиальных клетках [21, 45, 177].

На начальных стадиях развития атеросклероза, во время отложения липидов в интимае, лейкоциты «прилипают» к поверхности эндотелия артерий и проникают в стенку сосудов, при этом происходит повышение экспрессии на поверхности эндотелия VCAM-1 и ICAM-1 [6, 47, 63]. В норме эндотелиоциты не выделяют молекулы адгезии, их уровень увеличивается под влиянием факторов, вызывающих повреждение эндотелия [63, 65].

Выявлено, что в условиях гипоксии на 30% повышается содержание молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток, снижается синтез веществ, которые ингибируют рост ГМК, что ведёт к гиперплазии интимы [52, 254].

Полученные результаты доказывают, что системные воспалительные реакции стимулируют процесс гиперплазии интимы, а уровень СРБ и молекул адгезии может являться маркером развития рестеноза.

На сегодняшний день остается открытым вопрос о сроках развития рестеноза зоны реконструкции.

По данным Westerband (2001), активное разрастание неоинтимы происходит вплоть до 70 суток после оперативного вмешательства [337]. В работе других авторов в эксперименте на животных выявлено, что уже к первой недели после аортотомии отмечается выраженная пролиферация ГМК вокруг нитей шва [257].

По данным отечественных авторов, рестеноз зон анастомозов может развиваться в срок от 3 до 6 месяцев [126]. Однако в более поздних работах, коллеги уже приводят данные о развитии рестеноза вследствие гиперплазии интимы в срок до 12 месяцев [131].

Помимо ГМК, определяющую роль в развитии гиперплазии неоинтимы играет эндотелий.

В конце прошлого века появилась первая публикация о способности эндотелия регулировать сосудистый тонус. Авторы доказали, что в ответ на воздействие ацетилхолина изолированная артерия способна менять мышечный тонус [65]. Было предположено, что эта регуляция осуществляется за счёт работы эндотелиальных клеток. Эндотелий, выстилающий все сосуды изнутри, рассматривается как эндокринный орган. Его целостность, непрерывность, является обязательным условием поддержания нормального функционирования стенки сосуда и адекватного кровотока. Выделяется большое количество функций эндотелия и барьерная функция далеко не главная [65, 84, 103, 106]. Среди функций эндотелия также выделяют: регуляцию транспорта многих биологически активных веществ, участие в фагоцитозе, секреторную, контроль диффузии воды, электролитов, продуктов метаболизма, адгезии и агрегации тромбоцитов, барьерную функцию.

На эндотелий постоянно действует целый ряд факторов, которые вызывают ответную реакцию эндотелиальной клетки в виде синтеза и выделения различного рода биологически активных веществ (медиаторов).

Секреторная активность эндотелия определяет метаболические и иммунные процессы, воспалительные реакции, регуляцию роста клеток.

При нарушении основных функций эндотелия вследствие механического, химического или иного повреждения развивается дисфункция эндотелия.

Под эндотелиальной дисфункцией понимают нарушение равновесия между медиаторами, которые в норме поддерживают функционирование сложной системы [32, 65, 315,332].

Эндотелиальная дисфункция – сложный многогранный процесс, основным проявлением которого являются: нарушение биодоступности NO, подавление эндотелиальной NO синтазы (NOS) и снижение образования NO [31, 65].

В физиологических условиях между вазоконстрикторами, секретруемыми эндотелием, и вазодилататорами существует равновесие, при нарушении которого происходит спазм, повышение тонуса сосуда, истощение и извращение компенсаторной «дилатирующей» способности эндотелия. Таким образом, при ЭД преимущественным «ответом» эндотелиальных клеток на обычные стимулы становится вазоконстрикция.

В настоящее время механизм развития эндотелиальной дисфункции до конца не изучен. На внешние воздействия эндотелий реагирует продукцией и выделением различного рода медиаторов. Агеев Ф.Т. (2000) выделяет три основных фактора, на которые эндотелий реагирует изменением секреторной активности: изменение скорости кровотока, циркулирующие нейрогормоны (вазопрессин, катехоламины, ацетилхолин, брадикинин, гистамин и др.), факторы тромбоцитарного происхождения (серотонин, тромбин) [11].

При длительном или мощном действии указанных факторов происходит нарушение функционального состояния эндотелия, развивается его дисфункция.

Выделяют несколько стадий развития эндотелиальной дисфункции [65].

Первая стадия характеризуется повышением синтетической активности клеток эндотелия.

При второй стадии происходит нарушение баланса между секретируемыми медиаторами, которые регулируют гемостаз, тонус сосудов, межклеточные взаимодействия, повышается проницаемость эндотелия.

Третья терминальная стадия характеризуется истощением эндотелия, происходит повреждение, гибель эндотелиоцитов, нарушение процессов регенерации клеток [65].

При развитии облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей ауторегуляция функций эндотелия нарушается. Причём данный процесс начинает развиваться задолго до макроскопических признаков заболевания. В литературе встречаются сообщения о нарушении эндотелийзависимой вазодилатации, у пациентов с так называемыми ангиографически «чистыми» сосудами. У этих пациентов в ответ на эндотелийзависимые раздражения наблюдался ангиоспазм. Но у этих пациентов имелись факторы риска развития ОААНК. У пациентов в ответ на эндотелийзависимые стимулы в ряде случаев происходила вазоконстрикция [321, 344].

Многим авторами основным пусковым фактором развития эндотелиальной дисфункции рассматривается гипоксия. Доказано, что в условиях гипоксии происходит снижение секреции оксида азота (II), увеличение секреции эндотелина-1, серотонина [47, 62].

Эксперименты с инкубацией культивируемых эндотелиальных клеток человека в условиях гипоксии показали, что процент клеток, содержащих маркер апоптоза, активированную каспазу-3, повышается в 1,5 раза [161].

Под влиянием гипоксии происходит активация ядерных факторов транскрипции, что приводит к усилению продукции провоспалительных цитокинов, адгезивных молекул ICAM-1, ICAM-2, VCAM [52].

Таким образом, литературные данные показывают, что гиперплазия интимы как основная причина рестеноза зоны реконструкции, это сложный многогранный процесс, в основе которого лежит нарушение функционального состояния эндотелия.

1.2. Биохимические маркеры функционального состояния эндотелия

В большинстве литературных источников эндотелиальная дисфункция рассматривается как состояние, при котором отмечается недостаточная продукция или снижение биодоступности оксида азота (NO). Доказано, что оксид азота (NO) принимает участие в регуляции многих функций эндотелия, является фактором, наиболее чувствительным к повреждению [47, 105, 114]. Однако, эндотелиальная дисфункция – это сложный многогранный процесс. В широком смысле эндотелиальная дисфункция может быть представлена как неадекватное образование в эндотелии различных биологически активных веществ. Рядом авторов основными проявлениями дисфункции эндотелия выделяют [47, 50, 83, 117, 148, 176]:

1. Нарушение биодоступности NO: подавление экспрессии/инактивации эндотелиальной NO синтазы (NOS) и снижение синтеза NO; снижение количества рецепторов на поверхности эндотелиальных клеток, возбуждение которых в норме приводит к образованию NO; увеличение процессов разрушения оксида азота (NO);
2. Повышение активности ангиотензинпревращающего фермента;
3. Увеличение секреции эндотелием эндотелина-1 и других медиаторов, вызывающих вазоконстрикцию;
4. В некоторых случаях ввиду тяжести поражения может нарушаться целостность эндотелиального монослоя, в интимае появляются участки, лишенные эндотелиальной выстилки (деэндотелизация).

Исходя из этого, можно сказать, что существует целый ряд биохимических маркеров функционального состояния эндотелия, уровень которых определяет выраженность эндотелиальной дисфункции.

Оксид азота (II) является локальным тканевым гормоном, вызывающим активную вазодилатацию [104, 146, 174]. Многими авторами отмечается положительный эффект влияния оксида азота (II) на эндотелий, это выражается в ингибировании гиперплазии интимы, снижении пролиферации гладкомышечных клеток [170, 187, 241, 272].

Оксид азота (II) образуется в клетках эндотелия из L-аргинина под воздействием кальций/кальмодулинзависимой изоформы фермента NO-синтазы при участии ко-фактора НАДФН₂ [282].

Выделяют два уровня секреции NO – базальный и стимулированный. Стимулированная секреция требует увеличения в эндотелиальных клетках содержания внутриклеточного кальция [47, 273, 284]. Оксид азота (II) проникает в гладкомышечные клетки, где взаимодействует с гуанилатциклазой, увеличивается образование циклического ГМФ (цГМФ), происходит открытие калиевых и кальциевых каналов. Вследствие чего происходит расслабление гладких мышц из-за выхода калия и кальция из мышечных клеток [274, 293]. Открытие каналов K⁺, Ca²⁺, число которых на мембране гладкомышечных клеток велико, является главным механизмом реализации эффектов оксида азота (II). Действие NO ведёт к расслаблению сосудов, тормозит активность тромбоцитов, тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток [282, 292].

Выделяют три изоформы NOS: NOS-1-нейрональная (nNOS); NOS-2-индуцибельная (iNOS); NOS-3-эндотелиальная (eNOS).

Различные формы NO-синтаз по-разному участвуют в образовании, метаболизме и реализации эффектов оксида азота (II). Активность нейрональной и эндотелиальной синтаз напрямую зависит от концентрации кальция и кальмодулина в клетке и мало подвергается внешней коррекции [155, 291].

Индуцибельная NOS может образовываться в больших количествах и в основном выявляется в эндотелиальных клетках, скелетных мышцах и др. [92, 104, 294].

Такие вещества как гистамин и ацетилхолин увеличивают проницаемость мембран для Ca^{2+} , который связывается с кальмодулином, образовавшийся комплекс активирует NOS. При активности эндотелиальной NOS образуется небольшое количество оксида азота (II), но этого объёма вполне достаточно для локального воздействия на стенку сосуда. Концентрация индуцибельной NOS возрастает под влиянием бактериальных эндотоксинов, медиаторов воспаления [34, 65, 79, 228].

Образование оксида азота (II) зависит от наличия определенных кофакторов. Некоторыми авторами основными веществами, влияющими на метаболизм NO, называются: флавинаденин-динуклеотид (ФАД), кальмодулин, никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ), флавиномононуклеотид (ФМН), тетрагидробиоптерин [54, 304, 309].

Отмечается, что некоторые аналоги L-аргинина могут угнетать активность NOS, так N-монометил-L-аргинин, N-нитрит-L-аргинин ингибируют синтез eNOS и iNOS [42, 98, 201, 228, 282].

Оксид азота (II) быстро проникает через мембрану клетки в межклеточное пространство, затем проникает в клетки мишени, где реализует свои эффекты. Под действием NO из цитоплазматической растворимой гуанилциклазы образуется циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), который обладает миорелаксирующим эффектом. Помимо образования цГМФ оксид азота (II) открывает K^{+} -каналы мембран клетки [85, 122, 134].

В некоторых работах показано, что образованный эндотелиоцитами оксид азота (II) вызывает снижение адгезии и агрегации тромбоцитов [59, 140, 168]. Доказано, что NO принимает активное участие в регуляции системы внешнего дыхания, межнейрональных взаимодействиях, активность NOS доказана в гладкомышечных и эндотелиальных клетках лёгких, макрофагах, нейтрофилах [65, 225, 236].

При травме сосуда выделяется интерлейкин-1, который активирует индуцибельную NOS. Принято считать, что оксид азота (II), катализируемый индуцибельной NOS, ингибирует процессы воспаления, агрегацию тромбоцитов, выполняя тем самым защитную функцию.

Согласно литературным данным активность индуцибельной NOS резко возрастает при развитии патологических состояний. Считается, что высокие концентрации NO являются проявлением тяжелого патологического процесса в организме [104, 139, 166, 269, 276].

Однако, при хронических низких концентрациях оксида азота (II), например, при таких заболеваниях как ишемическая болезнь сердца, атеросклероз артерий нижних конечностей, отмечен положительный эффект воздействия повышения концентрации NO на эндотелий.

У этих пациентов наблюдается уменьшение гиперплазии интимы, снижение воспалительной реакции на повреждение. В некоторых работах, отмечается влияние NO на ремоделирование сосудистой стенки у пациентов с ишемической болезнью сердца [52, 104, 139, 145]. Выявлено, что хроническая гипопродукция NO ведёт к гиперплазии интимы, вследствие повышенной пролиферации ГМК, хронического продуктивного воспаления [133] (рис.1).

В некоторых работах доказано, что оксид азота (II) способен ингибировать гиперплазию интимы у пациентов после реконструктивных операций на артериях. Отмечается восстановление нормальной реакции эндотелийзависимой релаксации на ацетилхолин, снижение активности ГМК, агрегации тромбоцитов [65, 335].

Как мы видим, эффекты NO весьма разносторонни и направлены на нормализацию функционального состояния эндотелия, регуляцию апоптоза, ремоделирование сосуда.

Антагонистом оксида азота (II) является эндотелин, который впервые был выделен в 1988 г. из культуры эндотелиальных клеток аорты свиньи. ЭТ обладает выраженным вазоконстрикторным действием.

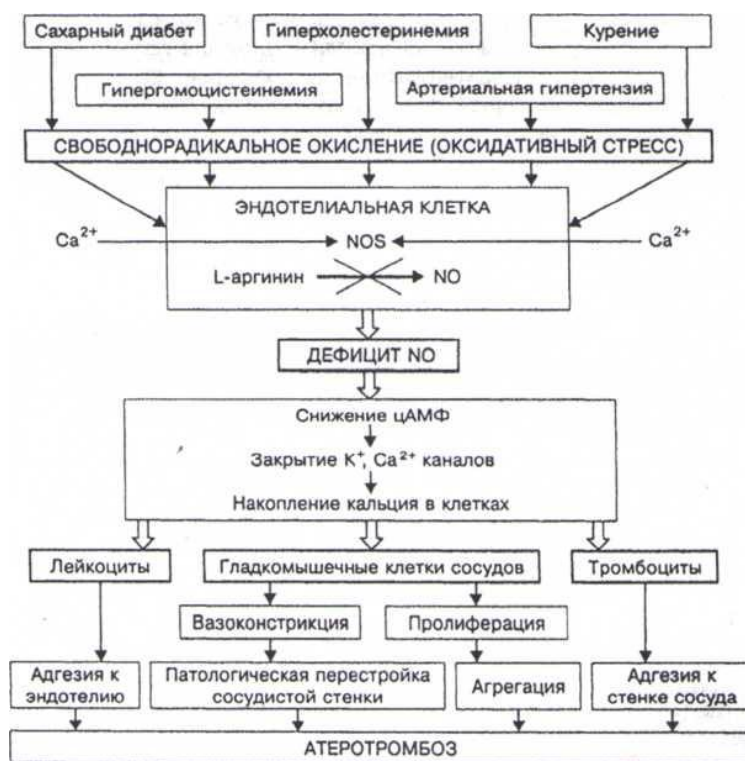


Рис. 1. Последствия дефицита оксида азота (II) в эндотелии, вызванные оксидативным стрессом [33]

Вазоконстрикторный эффект эндотелина-1 в 10 раз выше, чем у ангиотензина II.

Согласно литературным данным, выделяют три изоформы эндотелина: ЭТ-1, -2 и -3. Все изоформы ЭТ состоят из 21 аминокислотного остатка. Синтез ЭТ кодируется различными генами. ЭТ-2 и ЭТ-1 отличаются по двум аминокислотным остаткам. Эндотелин образуются из Big-ЭТ под действием мембраносвязанной металлопротеиназы – ЭТ-превращающего фермента. Вазоконстрикторная активность эндотелина в 140 раз выше, чем активность Big-ЭТ, но его период полураспада составляет около 40 секунд. Эндотелины выделены из многих тканей организма человека, но ЭТ-1 продуцируется только эндотелиальными клетками [14, 163, 175, 214].

Выявлено, что ЭТ-1 не накапливается в эндотелиальных клетках, но быстро образуется под действием адреналина, ангиотензина-II, механических воздействий. Отмечается, что в низких концентрациях ЭТ вызывает выработку эндотелиальных факторов релаксации. А высокий уровень ЭТ

активирует рецепторы ГМК, вызывая спазм сосуда. В ряде экспериментальных работ подтверждено, что у животных с моделью гиперхолестеринемии выявлен повышенный уровень эндотелина-1. В клинических работах у больных с верифицированным коронарным атеросклерозом также отмечен высокий уровень Э-1 [252, 268, 279, 297].

Увеличение содержания циркулирующего эндотелина-1 проявляется ростом констрикции венечных артерий и извращением реакции сосудов на ацетилхолин – проявлением артериальной вазоконстрикции. В исследованиях [30, 45, 295] установлено, что при нарушении эндотелийзависимой вазодилатации, по данным манжеточной пробы, уровень эндотелина-1 в крови коррелирует со степенью поражения венечного русла и тяжестью клинического состояния больных ИБС [133].

В работе Арзамасцева Д.Д., у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей выявлено увеличение уровня Э-1 в 4,7 раза по сравнению с группой контроля. Также авторы выявили достоверное повышение уровня СРБ и Э-1 в группе пациентов с трофическими нарушениями [5].

Ряд авторов указывают на влияние активности фактора Виллебранда на функциональное состояние эндотелия. Фактор Виллебранда принадлежит к семейству адгезивных белков и представляет собой гетерогенную популяцию гликопротеиновых мультимеров. Выявлено, что он регулирует адгезию тромбоцитов к поврежденным участкам сосудов. Наиболее крупные мультимеры хранятся в специфических для большинства эндотелиальных клеток тельцах Вейбеля-Паладе [66, 116, 306, 338]. После синтеза в эндотелиальных клетках фактор Виллебранда выделяется в плазму крови или субэндотелий двумя путями: конститутивным (постоянная секреция) и регуляторным (освобождение после накопления в тельцах Вейбеля-Паладе в ответ на разные стимулы). В отсутствии фактора Виллебранда тромбоциты не "прилипают" к местам повреждения кровеносных сосудов, места небольших ранений длительно кровоточат [5, 60, 66, 152, 160, 178].

Повышение уровня фактора Виллебранда больше нормы является индикатором повреждения эндотелиальных клеток. Наряду с регуляцией "прилипания" тромбоцитов к поврежденным тканям, фактор Виллебранда действует как белок-носитель для VIII фактора свертывающей системы крови, защищая последний от протеолитической деградации. У больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей дислипидемией, а также с ангиографическими признаками разрушения атеросклеротической бляшки, уровень фактора Виллебранда повышен. При проведении манжеточной пробы у таких больных отмечают увеличение уровня данного фактора после компрессии плечевой артерии [133].

Однако, по данным Арзамасцева Д.Д., у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей уровень фактора Виллебранда существенно не отличался от контрольных показателей [5].

Основным фактором, нивелирующим эффекты NO, является супероксидный радикал. Оксид азота (II) легко окисляется, превращаясь в пероксинитрит – ONOO^- , который является очень активным окислительным радикалом, обладающим цитотоксическим и иммуногенным действием, повреждающим клеточные мембраны [54, 60, 79]. ONOO^- усиливает повреждающие эффекты продуктов свободнорадикального окисления [61, 79, 149]. Считается, что ангиотензин II способствует превращению оксида азота (II) в пероксинитрит [60].

В некоторых работах отмечается, что под влиянием глюкокортикоидов происходит снижение уровня оксида азота (II) за счёт подавления активности NO-синтазы [65].

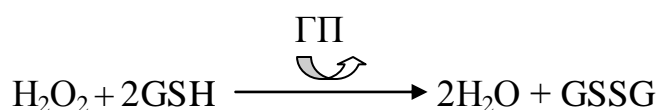
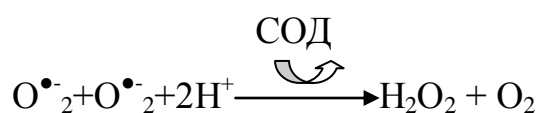
В ряде экспериментальных и клинических исследований установлено, что при повреждении стенки сосуда наблюдается значительная активация перекисного окисления липидов (ПОЛ). Система ПОЛ ингибирует регулирующее действие NO на сосуды, вследствие его взаимодействия со свободными радикалами [149, 172].

Процессы перекисного окисления липидов происходят в организме постоянно и имеют большое значение для жизнедеятельности организма. Процессы ПОЛ носят физиологический характер, но при избыточном образовании и нарушении процессов утилизации свободорадикальных форм кислорода происходит каскад реакций, ведущих к гибели клетки.

По данным Фролова Д.В. (2011), имеется обратно пропорциональная зависимость между активностью системы ПОЛ и длительностью функционирования синтетического протеза [165].

В процессе восстановления кислорода образуются три высокоактивных продукта, которые оказывают повреждающее действие на клетку: гидроксильный радикал (OH^\bullet), супероксидный анион-радикал ($\text{O}^{\bullet-}_2$), перекись водорода (H_2O_2) [47, 54, 280].

Во многих работах доказано [60, 149, 203], что при артериотомии происходит увеличение образования активных форм кислорода. Учитывая, что эффекты АФК проявляются в пролиферации ГМК, экспрессии молекул адгезии, окислении липидов, активации матриксных металлопротеиназ возможно их влияние на развитие рестеноза после реконструктивных вмешательствах на сосудах. Активность ферментов, ответственных за разрушение и инактивацию активных форм кислорода определяет повреждающее действие компонентов ПОЛ на клетку [10, 47, 60]. Такими ферментами являются супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза. Эти ферменты катализируют следующие реакции:



Активность СОД, КАТ, глутатионпероксидазы защищает клетки от действия O_2^{\bullet} , H_2O_2 . Будучи антиоксидантами, они регулируют процессы свободнорадикального окисления.

Супероксиддисмутаза является важным компонентом антиоксидантной системы. СОД катализирует реакцию превращения супероксида в H_2O_2 . Оксид азота (II) и СОД конкурируют за супероксид-анион. Взаимодействие NO с супероксидным-анион радикалом ($O_2^{\bullet-}$) ведет к образованию пероксинитрита ($ONOO^-$), который является очень токсичным для клетки метаболитом и его продукта распада - гидроксильного радикала (OH^{\bullet}). В норме образуется малое количество пероксинитрита и эндогенная супероксиддисмутаза удаляет супероксидный анион ($O_2^{\bullet-}$), так как скорость взаимодействия СОД и $O_2^{\bullet-}$ выше, чем NO и $O_2^{\bullet-}$. Однако, при избыточном образовании $O_2^{\bullet-}$, например, при атеросклерозе или после операции, супероксиддисмутаза не может инактивировать весь $O_2^{\bullet-}$, поэтому происходит его реагирование с NO и образуется пероксинитрит [45, 50, 60, 80, 211].

Другой составляющей антиоксидантной системы является активность глутатиона. Как уже говорилось, система глутатиона нейтрализует перекиси липидов и поддерживает в восстановленном состоянии SH-группы белков [60].

Выявлено, что активность глутатионпероксидазы в 1000 раз выше по сравнению с каталазой при реакции с перекисью водорода [10, 45, 50, 65]. Поэтому, антиоксидантная активность ГП рассматривается основной в защите клеток от H_2O_2 . Активность ГП регулируется образующимися в реакциях липопероксидами. При этом накапливается окисленный глутатион, снижается уровень НАДФ-Н, а затем и количество восстановленного глутатиона (GSH).

В норме активность ПОЛ регулируется антиоксидантной системой. При патологии состояние равновесия системы ПОЛ-АОС нарушается. Это может происходить как при увеличении образования свободных радикалов, так и при снижении активности компонентов АОС. Чаще при патологических

состояниях наблюдается избыточное образование свободных кислородных радикалов.

Активация реакций ПОЛ наблюдается при многочисленных патологических состояниях, таких как шок различного генеза, дерматозах, нарушении коронарного и мозгового кровообращения, сахарном диабете, атеросклерозе различной локализации. Очевидно, что операции на сосудах, сопровождающиеся обширной травмой тканей и повреждением эндотелия, должны оказывать влияние на состояние про- и антиоксидантных систем.

По данным Калинина Р.Е. (2009), в течение 30 дней после различных оперативных вмешательств на артериях нижних конечностей отмечается достоверное снижение уровня СОД на 10,2% и увеличение значения ГП 19,6%. К 6-ому месяцу наблюдений автором отмечено возвращение активности указанных ферментов к исходному значению [60].

В других работах показана важная роль систем ПОЛ и АОС в развитии атеросклероза, рестеноза зоны реконструкции. Однако отсутствуют системные данные о возможности и вариантах коррекции ПОЛ антиоксидантами и другими лекарственными веществами, их эффективности в профилактике гиперплазии интимы. Имеющиеся сведения носят разрозненный и неоднозначный характер.

Согласно данным В. Казак (2011), у больных ИБС, в независимости от тактики лечения, наблюдалась компенсированная дисфункция эндотелия. По данным автора при инфаркте миокарда происходила активация свободнорадикальных процессов без компенсаторного усиления антиоксидантной защиты и декомпенсация системы NO-эндотелий с быстрым восстановлением после интервенционного вмешательства. При этом показатели окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции были тесно взаимосвязаны [28]. Примечательно, что в данной работе определялся интегральный показатель эндотелиальной дисфункции с помощью факторного анализа концентраций нитратов, аргинина и десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови.

Представленные данные свидетельствуют о том, что оценка активности процессов ПОЛ и компонентов антиоксидантной системы, может дать ответ о функциональном состоянии эндотелия, эффективности проводимой терапии, прогнозе развития рестеноотических осложнений.

Другим маркером функционального состояния эндотелия может служить ангиотензин II (АТ II). В эксперименте доказано, что ангиотензин II вызывает сужение артерий и нивелирует эффекты NO. Так же АТ II является мощным медиатором свободнорадикального окисления, стимулирует выработку цитокинов и вызывает воспаление в сосудистой стенке, которое может способствовать гиперплазии интимы [45, 58, 80].

Ангиотензин II – физиологически активный пептид с большим количеством функций. Доказано, что АТ II является стимулятором образования свободных радикалов, которые, как говорилось выше, нейтрализуют оксид азота (II). В экспериментальных работах получены данные о том, что в аорте кроликов, получавших длительное время АТ II, отмечается повышение концентрации супероксида в 4 раза, реакция на ацетилхолин снижалась [54, 148, 167, 175].

В эксперименте на морских свинках, которые в течение 2 месяцев получали холестерин, был обнаружен сниженный уровень активности eNOS. Авторы предположили, что вызываемые гиперхолестеринемией изменения вызваны окислительным стрессом и играют ведущую роль в формировании эндотелиальной дисфункции. Ангиотензин II является мощным вазоконстриктором и нивелирует эффекты оксида азота (II) [60, 65, 207].

В ответ на повреждение эндотелиальные клетки увеличивают секрецию ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), который не только участвует в синтезе АТ II, но и катализирует распад брадикинина. Ослабление стимуляции брадикининовых рецепторов приводит к снижению синтеза NO и спазму сосудов [73, 65, 130, 148, 212].

Поврежденные эндотелиоциты выделяют большое количество веществ, в том числе и ангиотензинпревращающий фермент. В

эндотелиальных клетках АПФ расположен в мембранах и при дисфункции эндотелия является одним из ключевых факторов в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Он преобразовывает менее активный пептид АТ I в мощный сосудосуживающий агент АТ II, который действует как прямой активатор роста ГМК стенки сосудов, основного промотера рестеноза зоны реконструкции [47, 130, 192].

Поэтому ангиотензин II является важным фактором формирования и развития эндотелиальной дисфункции, коррекция которого позволит нормализовать функциональное состояние эндотелия, профилактировать рестенозические осложнения после реконструктивных операций на магистральных артериях.

Одной из важных составляющих патологического процесса гиперплазии неоинтимы является хроническое воспаление. Как говорилось выше, маркерами иммуновоспалительных реакций являются С-реактивный белок и молекулы адгезии.

В ряде работ отмечается, что в условиях гипоксии на 30% повышается содержание молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток, снижается синтез веществ, которые ингибируют рост ГМК, что ведёт к гиперплазии интимы [52].

По данным Касаткиной С.Г. (2012), уровень молекул sICAM-1 и sVCAM-1 у больных сахарным диабетом 2 типа превышал таковой в контрольной группе и отмечался достоверный рост с увеличением длительности диабета [63].

Также авторами установлена положительная корреляционная связь между толщиной комплекса интима-медиа и длительностью сахарного диабета ($r=0,488$), уровнем молекул адгезии sICAM-1 ($r=0,411$) и sVCAM-1 ($r=0,541$). На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что имеется статистически достоверная корреляция между толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии и уровнем молекул адгезии sVCAM-1 и sICAM-1 [63].

Суммируя эффекты эндотелия, необходимо отметить, что механизм взаимодействия различных по действию медиаторов сложен и многообразен. Коррекция эндотелиальной дисфункции путём нормализации различных звеньев данных взаимодействий объективно представляется приоритетным направлением в профилактике прогрессирования атеросклероза, развитии осложнений, улучшении результатов реконструктивных операций.

1.3. Возможности медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции

Точками приложения препаратов коррегирующих функциональное состояние эндотелия являются механизмы, поддерживающие равновесие описанных выше процессов. Однако в арсенале сосудистого хирурга на сегодняшний день не существует препаратов для специфической коррекции эндотелиальной дисфункции. Существуют лишь литературные данные о возможных плеiotропных эффектах некоторых лекарственных средств.

По данным некоторых авторов, для коррекции эндотелиальной дисфункции возможно использование препарата бозентан, который является блокатором эндотелиальных рецепторов. Он обладает не только сосудорасширяющим действием, но и уменьшает воспаление, снижает повышенную проницаемость сосудов. Его эффективность доказана в нескольких клинических исследованиях [65, 206, 316]. Однако, на сегодняшний день, опыт его применения достаточно мал, а стоимость данного препарата существенно ограничивает его широкое применение.

За последние годы в литературе появились данные различных исследований рекомбинантных генов, отвечающих за синтез эндотелиальных факторов роста VEGF, bFGF [89, 97, 100, 313]. Хороший результат был получен при введении этих препаратов в мышцы больных ОААНК. Точки приложения и ожидаемые эффекты данных препаратов не связаны с нормализацией ФСЭ, а направлены на стимуляцию новообразования сосудов. На рынке существуют единичные зарегистрированные препараты этого ряда,

например «Неоваскулген», но высокая цена и небольшой опыт применений ограничивают их дальнейшее продвижение в клиническую практику [89].

Антагонисты кальция могут улучшать функциональное состояние эндотелия за счет повышения активности супероксиддисмутазы, снижения процессов разрушения NO и агрегации тромбоцитов [65, 220].

Также антагонисты кальция оказывают ангиопротективный эффект, вызванный снижением проникновения Ca через L-каналы, уменьшением адгезии моноцитов и пролиферации гладкомышечных клеток, снижением агрегации тромбоцитов, разрушением ЭТ-1. Имеются данные, что антагонисты кальция ингибируют экспрессию молекул адгезии VCAM-1 и ICAM-1 [65, 220, 307].

В ряде исследований различные антагонисты кальция, показали, что они замедляют развитие атеросклеротического поражения сонных артерий у больных с артериальной гипертензией [47, 267, 290].

Имеются единичные наблюдения того, что некоторые сахароснижающие препараты, например метформин, улучшают эндотелийзависимую вазодилатацию, оказывают благоприятное воздействие на систему гемостаза [2].

Исследования некоторых статинов показали, что одним из наиболее ярких плеiotропных эффектов этих препаратов является их способность улучшать функциональное состояние эндотелия [49, 185, 221].

Доказано, что на поверхности эндотелия расположены специализированные рецепторы к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП), которые обладают прямым повреждающим действием на эндотелий [326].

Результаты применения различных гиполипидемических препаратов показывают, что эффект от лечения пациентов наблюдается через несколько недель, а о регрессе атеросклеротических поражений в столь короткий срок говорить не приходится [45, 65].

Перекисное окисление липидов инактивируют NO-синтазу, поэтому применение антиоксидантов с целью улучшения функции эндотелия

обоснованно. Наиболее популярным антиоксидантом является альфа-токоферол. По некоторым данным, приём витамина Е может снижать чувствительность ЛПНП к окислению и уменьшать риск развития эндотелиальной дисфункции и прогрессирования атеросклероза [319, 323].

В ряде работ отмечается и антиоксидантный эффект больших доз аскорбиновой кислоты и других витаминов [247, 340-342].

Приём L-аргинина, который является предшественником NO, улучшает вазодилатацию у пациентов с гиперхолестеринемией и атеросклерозом. На сегодняшний день существуют данные об эффективности L-аргинина у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей, однако результаты неоднозначны [96, 154, 196, 197]. Есть работы показывающие, что заместительная терапия L-аргинином у больных с ишемической болезнью сердца или гиперхолестеринемией улучшает функциональное состояние эндотелия и корректирует эндотелиальную дисфункцию [222, 226].

Считается, что изменение тонуса сосудов, которое осуществляется с помощью эндогенного NO, плохо поддается "стимуляции" экзогенно введенным NO, в частности нитросодержащими препаратами, которые способны лишь частично заменить этот фактор при наличии дисфункции эндотелия [133, 312].

Новым средством, содержащим L-аргинин, является вазотон, который обладает специфическим воздействием, направленным на улучшение синтеза NO у больных ИБС и гиперхолестеринемией без клинических проявлений, действующее вещество препарата является субстратом NOS-синтазы. В ряде работ у больных ИБС на фоне терапии L-аргинином выявлено увеличение потокзависимой дилатации плечевой артерии с 1,8% до 4,7% [134, 298].

Аналогичные данные получены при применении важнейшего кофактора NO-синтазы – тетрагидробиоптерина у больных с гиперхолестеринемией [232].

Так в эксперименте на собаках выявлено, что на фоне непрерывного внутривенного введения препарата L-NAME наблюдается стойкое

повышение артериального давления. Однако, введение L-аргинина, купировало явления гипертензии [270, 271].

Во многих работах отмечается, что введение L-аргинина больным эссенциальной артериальной гипертензией увеличивало секрецию оксида азота (II), снижало АД [322, 325, 345].

Доказано, что приём L-аргинина у пациентов с ишемической болезнью сердца ведёт к увеличению концентрации оксида азота (II) в сыворотке крови [177].

Терапия L-аргинином уменьшала или полностью устраняло дефицит NO при гиперхолестеринемии, улучшала микроциркуляцию в конечностях, тормозила развитие атеросклероза [184, 324, 339, 348].

У пациентов с сахарным диабетом приём L-аргинина в качестве пищевой добавки вызывал увеличение концентрации NO, снижал уровень малонового диальдегида, концентрацию эндотелина-1 на 30%, уровень артериального давления, степень агрегации тромбоцитов [137, 328].

В других работах, получены положительные результаты терапии L-аргинином у пациентов с сердечной недостаточностью. В этой группе пациентов наблюдалось увеличение ударного объема желудочков, сердечного выброса, объёма выполняемой физической нагрузки [222, 234].

Отмечается благоприятный эффект от приёма L-аргинина у больных с заболеваниями периферических сосудов. По данным А.Д. Махwell (2000), внутривенное введение аргинина в дозе 12,6 г ежедневно в течение 7 дней повышало уровень NO, уменьшало выраженность перемежающей хромоты на 66% [296].

В работе Пшенникова А.С. (2011) доказано, что приём вазотона в течение 1 месяца приводил к увеличению дистанции безболевого ходьбы на 225,92 метра (32%), а показатели теста с реактивной гиперемией выросли на 14,9%. Исследование проводилось у пациентов, которые проходили консервативную терапию по поводу ОААНК со Па-Пб стадиями заболевания по классификации Фонтейна-Покровского [134].

Примечательно отсутствие в большинстве случаев нежелательных побочных эффектов на фоне приёма L-аргинина, что является несомненным преимуществом данного метода лечения болезней сердца и сосудов.

Однако в литературе не встречаются данные в отношении эффективности препаратов содержащих L-аргинин в профилактике развития рестеноза после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей.

В современной литературе представлены сведения о возможных плейотропных эффектах различных групп препаратов, которые часто применяются у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС, ГБ). С позиции эндотелиальной дисфункции, эти эффекты направлены на восстановление секреции NO.

Рядом авторов отмечается эффективность препарата сулодексид в нормализации функционального состояния эндотелия. Препарат представляет собой естественную смесь двух гликозаминогликанов, состоящую из быстротекущей средне- и низкомолекулярной гепариноподобной фракции (80%) и дерматан сульфата (20%) и является природным продуктом, выделенным из слизистой оболочки тонкого кишечника свиньи. Механизм вазопротективного действия сулодексида связан с его способностью повышать отрицательный заряд эндотелиальных клеток и их резистентность к повреждающему действию многих веществ (экзо- и эндотоксинов, иммунных комплексов, ЛПНП, лейкоцитарных протеаз, цитокинов и др.). Этот препарат снижает повышенную проницаемость базальной мембраны капилляров, ослабляет формирование рыхлых атеросклеротических бляшек и пролиферацию гладкомышечных клеток в стенках кровеносных сосудов. В эндотелиальных клетках сосудов он блокирует выброс эндотелина-1, стимулирует образование оксида азота (II), в гладкомышечных клетках блокирует внутриклеточную мобилизацию Ca^{2+} и образование комплекса Ca-кальмодулин, снижая тем самым контрактильные свойства сосудов

[97, 311, 326].

Одним из новых перспективных путей коррекции эндотелиальной дисфункции при атеросклерозе служит применение кардиоцитопротекторов. К этой группе относится мексикор – комплекс сукцината с антиоксидантом эмоксипином. Препарат уменьшает уровень липопероксидов в крови, накопление которых ведет к перекисной модификации и повреждению клеточных структур и способствует нарушению функции сосудистого эндотелия, ускорению деградации оксида азота (II). В основе действия мексикора лежит способность препарата активировать сукцинатдегидрогеназный путь окисления глюкозы, что в итоге уменьшает кислородоемкий процесс окисления жирных кислот при неизменном количестве продуцируемой АТФ. Мексикор стабилизирует мембранные структуры сосудистой стенки, ингибирует агрегацию тромбоцитов, снижает уровень холестерина, ЛПНП, при одновременном повышении холестерина ЛПВП [65].

Также одним из возможных путей коррекции функционального состояния эндотелия является приём β -адреноблокаторов, например небиволола, который обладает сосудорасширяющими свойствами. Активное вещество небиволола – рацемат, состоящий из двух энантиомеров: D- и L-небиволола. L-небиволол вызывает умеренное сосудорасширяющее действие за счёт модуляции синтеза NO сосудистым эндотелием. D-небиволол вызывает блокаду β_1 -адренорецепторов, снижая АД, уряжая ЧСС. Фармакологические эффекты препарата обусловлены высокоселективной блокадой β_1 -адренорецепторов и стимулирующим действием в отношении секреции NO эндотелиоцитами [98, 199, 289].

Небиволол не обладает вазопрессорным действием на периферические сосуды, которое характерно для многих β -блокаторов. Механизм действия препарата различен и многогранен. Сосудорасширяющие эффекты небиволола реализуются через взаимодействие с эндотелиальным метаболическим путем L-аргинин/NO. Экспериментальные исследования на

животных показали, что небиволол индуцирует экспрессию NO-синтазы, а это приводит к продукции и высвобождению NO. Кроме того, дополнительное антиоксидантное действие, которым обладает небиволол, способствует уменьшению распада NO и повышению его биодоступности [289]. Клеточные механизмы повышения биодоступности NO еще не вполне ясны и, согласно предложенным в литературе гипотезам, могут включать такие механизмы, как агонистическое воздействие на β_2 -адренорецепторы, β_3 -адренорецепторы, 5-HT_{1A}-серотониновые рецепторы или взаимодействие с медиаторными путями эстрогеновых рецепторов [65, 289, 327].

За несколько последних лет выявлены новые механизмы, влияющие на биодоступность оксида азота (II). Выявлено, что приём небиволола приводил к расширению коронарных артерий и стимулировал образование новых сосудов. У других β -блокаторов, воздействующих на β_1 - и β_2 -рецепторы, подобного эффекта пока не выявлено [37, 327, 346].

По некоторым данным эндотелийзависимая вазорелаксация в ответ на приём небиволола реализуется за счёт взаимодействия с эстрогеновыми рецепторами. Это приводит к увеличению их чувствительности к эстрадиолу и вызывает расширение сосудов [134, 219, 239].

В ряде экспериментов установлено, что небиволол индуцирует эндотелийзависимую релаксацию сосудов сердца. Данный β -адреноблокатор стимулирует Ca⁺-зависимую продукцию эндотелиальной NO-синтазы, в связи с чем увеличивается секреция NO [47, 288, 346].

В некоторых исследованиях получены данные, показывающие эффективность небиволола у пациентов с ОААНК [65, 238].

Согласно данным А.С. Пшенникова (2011), на фоне приёма небиволола через 3 месяца от начала лечения происходит увеличение уровня секреции NO на 78,4%, дистанции безболевого ходьбы на 21,7% [134]. Эти результаты получены при консервативном лечении пациентов с ОААНК. Однако приведенные результаты весьма интересны и могут быть использованы при лечении пациентов, которым проводились реконструктивные операции.

Указанные эффекты делают приём небиволола весьма перспективным способом лечения пациентов с ОААНК, а учитывая тот факт, что у 60% больных страдающих атеросклерозом артерий конечностей имеется гипертоническая болезнь, увеличивает привлекательность указанной группы препаратов.

Кроме того, установлено дезагрегационное действие небиволола и уменьшение системного оксидантного действия при его приеме. Небиволол конкурентно и избирательно блокирует β -адренорецепторы [189, 240, 286].

В ходе исследований небиволол повышал активность эндотелиальной NO-синтазы в культуре клеток и уровень метаболитов NO в сыворотке крови, достоверно увеличивал эндотелийзависимую вазодилатацию [287].

Широко известен механизм влияния на функциональное состояние эндотелия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. На мембране эндотелиоцитов расположена основная часть ангиотензинпревращающего фермента, около 90% всего объема ренин-ангиотензин-альдестероновой системы, поэтому при эндотелиальной дисфункции происходит активация РААС [65, 251, 331].

Влияние АПФ в регуляции сосудистого тонуса осуществляется путем образования ангиотензина II, который оказывает вазоконстрикторное влияние при стимуляции AT_1 - рецепторов ГМК. Также AT_2 стимулирует высвобождение эндотелина-1 [73, 329].

Другой механизм связан со свойством АПФ ускорять разрушение брадикинина. Повышение активности АПФ увеличивает распад брадикинина. Схема механизма действия ИАПФ представлена на рисунке 2.

Ангиотензин II способствует выработке активного кислорода, который нейтрализует уже выработанный NO [65, 302].

В некоторых экспериментальных работах подтвержден возможный путь коррекции дисбаланса между NO и AT_2 путем приема препаратов группы ИАПФ [6, 190].

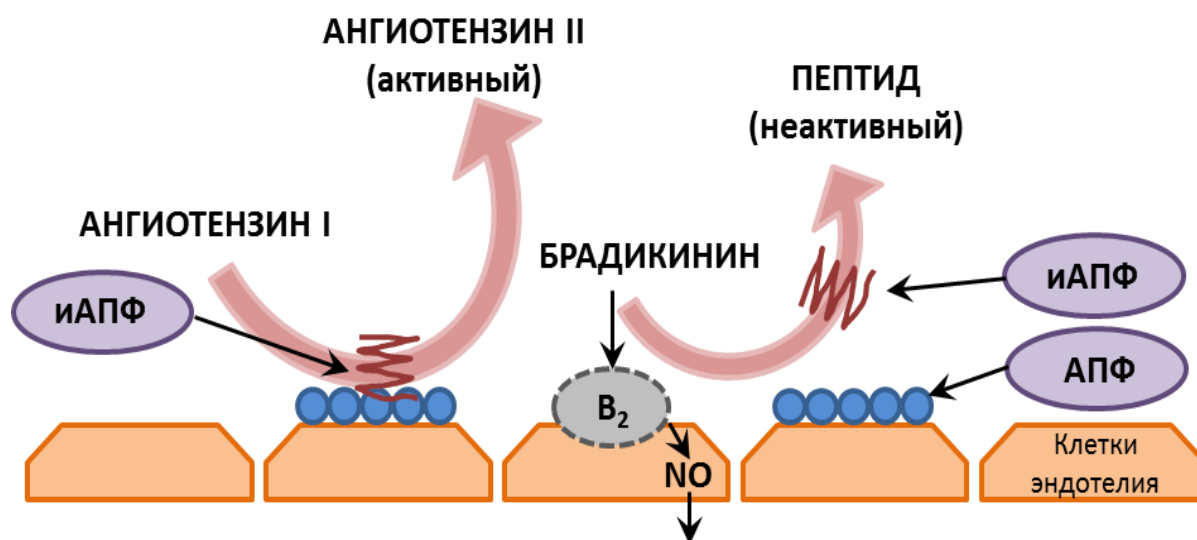


Рис. 2. Механизма действия ИАПФ на секреторную активность эндотелия

Ингибируя действие АПФ, эти препараты воздействуют на две точки приложения фермента. С одной стороны это ингибирование выработки АТ II, а с другой – препятствие разложению брадикинина, который обладает сосудорасширяющим действием. Поэтому указанные препараты могут улучшать функциональное состояние эндотелия [6, 327].

Установлено, что как и ИАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, предотвращают развитие эндотелиальной дисфункции. Основным механизмом действия этих препаратов на систему оксида азота (II) является блокада АТ₁-рецепторов, приводящая к снижению продукции супероксидных радикалов, уменьшению связывания NO и его накоплению. АТ II принимает участие в механизмах генетического ответа, результатом которого является апоптоз – запрограммированная смерть клеток [73, 134].

Блокада АТ₁-рецепторов препятствует развитию эффектов ангиотензина II, опосредуемых этими рецепторами, что предотвращает неблагоприятное влияние АТ II на сосудистый эндотелий. Длительный прием этих лекарственных средств может приводить к ослаблению пролиферативных эффектов ангиотензина II в отношении гладкомышечных клеток сосудов [30, 186].

В ряде работ на животных выявлено, что приём каптоприла предупреждал изменения уровня мРНК eNOS и показателей эндотелиальной дисфункции, а рамиприл способен предотвращать повреждение эндотелия у собак в модели с ишемией сердца [101].

Выявлено, что приём кандесартана у пациентов с эссенциальной гипертензией приводил к нормализации функционального состояния эндотелия, которое выражалось в улучшении вазотонической активности, снижении вазоконстрикции [65, 81, 234].

На основании нескольких исследований при экспериментальном моделировании атеросклероза ИАПФ показали свои анитиатерогенные свойства [6, 65]. Но не все ИАПФ одинаково влияют на течение атеросклероза. В исследовании с применением цилазаприла после коронарной ангиопластики, не выявлено достоверного снижения количества рестенозов, а при применении квинаприла наблюдалось увеличение смертности, рецидив стенокардии, рестеноз зоны ангиопластики [6, 58, 202].

Ряд авторов связывают полученные результаты с низкой, по сравнению с другими исследованиями, дозой препарата. Данные наблюдения, возможно, свидетельствуют о дозозависимости между степенью роста неоинтимы сосуда и уровнем артериального давления [6, 65, 224]

По некоторым данным, лечение периндоприлом на протяжении 3 месяцев вызывает уменьшение ангиозных болей у пациентов с ишемической болезнью сердца, индуцированной добутамином [16]. Авторы предположили, что вследствие блокады ангиотензина II и накопления брадикинина периндоприл обладает вазопротекторным действием. Однако биохимической оценки функционального состояния эндотелия и влияния на него периндоприла не проводилось.

По данным Вартановой с соавт. (2008), на фоне лечения периндоприлом число больных с вазодилатацией более 10% увеличилось на 9%, с вазодилатацией менее 10% на 3,5%, с вазоконстрикцией уменьшилось

на 12,5%. Авторы пришли к выводу, что добавление периндоприла в дозе 8 мг/сутки к антиишемической терапии уменьшает проявления ЭД, что указывает на вазопротективный эффект препарата [19].

По данным Калинина Р.Е. с соавт. (2011), на фоне приёма периндоприла у пациентов получавших консервативную терапию по поводу ОААНК происходило достоверное увеличение уровня оксида азота (II), а так же дистанции безболевого ходьбы [61].

Приведённые данные говорят о наличии эндотелиотропных свойств у ИАПФ, поэтому данные препараты, возможно использовать с целью коррекции ФСЭ, профилактики развития гиперплазии интимы и рестеноза зоны реконструкции.

Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРАТ II), или блокаторы АТ₁-рецепторов – ещё одна группа гипотензивных препаратов, которые могут влиять на ФСЭ. В настоящее время у человека выделены и изучены два подтипа мембраносвязанных, сопряженных с G-белком рецепторов ангиотензина II – подтипы АТ₁ и АТ₂ [72, 244].

АТ₁-рецепторы обнаружены во многих органах и тканях, но наибольшее их количество выделено в гладкой мускулатуре сосудов. Основные эффекты АТ II, такие как вазоконстрикция, выработка вазопрессина, ЭТ-1, пролиферация ГМК, гипертрофия кардиомиоцитов, гиперплазия интимы, реализуются через АТ₁-рецепторы. Стимуляция этих рецепторов приводит к увеличению уровня ангиотензина II и реализации его негативных эффектов [65, 72].

В экспериментальных исследованиях выявлена роль АТ₂-рецепторов в процессах роста и созревания, включая пролиферацию и дифференцировку клеток, развитие эмбриональных тканей. АТ₂-рецепторы найдены в сердце, сосудах, почках, надпочечниках, головном мозге. В некоторых источниках отмечается, что количество АТ₂-рецепторов может увеличиваться в ответ на травму, например при инфаркте миокарда, операции на сосудах. Ряд авторов считает, что

указанные рецепторы могут участвовать в программированной гибели клеток (апоптоз) [210].

Первым антагонистом рецепторов ангиотензина II, внедренным в терапевтическую практику в 1971 г., был саралазин, который обладает похожей на ангиотензин II структурой. Саралазин блокирует сосудосуживающее действие ангиотензина II и снижает тонус периферических сосудов, уменьшает уровень альдостерона, понижает АД. В начале 90-х годов был синтезирован первый непептидный селективный антагонист AT₁-рецепторов – лозартан, получивший практическое применение в качестве антигипертензивного средства [210].

Блокада AT₁-рецепторов предотвращает реализацию негативных эффектов ангиотензина II. Согласно литературным данным, длительный прием лекарственных средств данной группы приводит к снижению пролиферативных процессов в гладкомышечных клетках [210, 227].

Препараты этой группы действуют на ту же систему, что и ИАПФ, но имеют другую точку приложения: они препятствуют воздействию ангиотензина II на рецепторы, т.е. действуют более целенаправленно, чем ИАПФ. Кроме того, в отличие от ИАПФ, сартаны не влияют на систему брадикинина, и для них не характерно такое побочное действие ИАПФ, как кашель (рис. 3).

Последние данные указывают на существование поверхностных рецепторов, которые связывают как ренин, так и проренин. Они находятся в тканях мозга, сердца, плаценты и почек. Эффекты таких рецепторов направлены на локальное увеличение выработки AT II и запуска внеклеточных киназ. Эти данные пролили свет на AT II – независимые механизмы клеточного роста, активируемые ренином и проренином.

Результаты некоторых исследований, в которых изучалась дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии, показали, что эффекты блокаторов ангиотензиновых рецепторов могут быть также связаны с модуляцией эндотелия и влиянием на продукцию NO.

Renin-angiotensin-aldosterone system

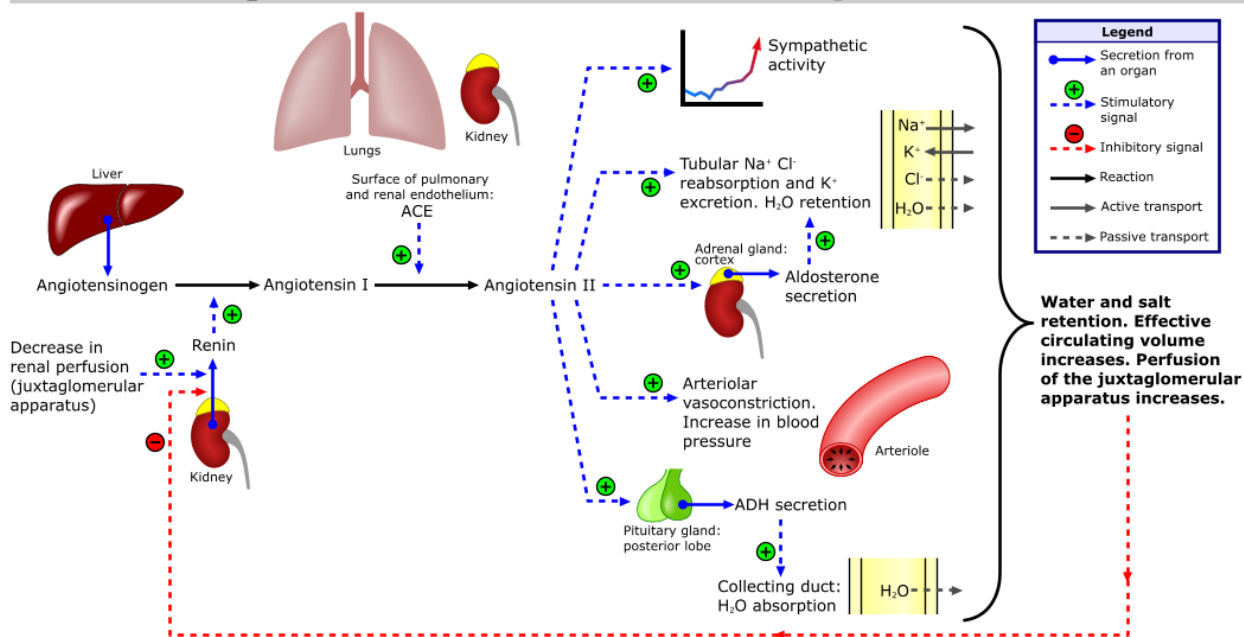


Рис. 3. Механизмы реализации эффектов РААС [210]

Отмечают, что на фоне блокады AT_1 -рецепторов, увеличивается эндотелийзависимый синтез и высвобождение оксида азота (II), что способствует вазодилатации, уменьшению агрегации тромбоцитов и снижению пролиферации клеток [65, 134, 233].

По некоторым данным, у пациентов с артериальной гипертензией на фоне приёма лозартана происходит увеличение концентрации оксида азота до 60 мкМ [267].

Указанные данные говорят о том, что применение блокаторов AT_1 -рецепторов может влиять на ФСЭ, уменьшать гиперплазию интимы и снижать риск рестеноза зоны реконструкции после реконструктивных операций. Особенно это актуально, учитывая частоту встречаемости артериальной гипертонии у пациентов с ОААНК.

В настоящее время ведется активный поиск нефармакологических способов коррекции функционального состояния эндотелия. Известны работы, посвященные изучению функции эндотелия у больных с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей при трансплантации аутологичных мононуклеарных клеток костного мозга и

периферической крови, применении перемежающей пневмокомпрессии [156, 253, 255, 265, 266, 278]. Авторы отметили усиление эндотелийзависимой вазодилатации на фоне приема ацетилхолина в ишемизированных конечностях при ангиографическом исследовании, улучшение показателей кровотока по УЗДС, перфузионному индексу и давлению кислорода. В культуре мононуклеаров удалось получить капилляроподобные структуры, состоящие из клеток, несущих маркеры эндотелия. Трансплантация таких клеток иммунодефицитным животным способствовала формированию капиллярной сети в ишемизированных органах [140].

По данным Кузнецова М.Р. и Комова К.В. (2010), эффективной схемой профилактики рестеноза сосудистых анастомозов является интраоперационное подадвентициальное введение препарата «Лонгидаза 3000 МЕ» в зонах анастомозов [70, 131]. Так же авторы рекомендуют в послеоперационном периоде внутримышечное введение препарата в зону дистального сосудистого анастомоза каждые 10 дней в течение 80 суток [70, 131].

Здоровый образ жизни, применение различного рода физиотерапевтических и бальнеологических процедур способствуют нормализации функционального состояния эндотелия, но указанные мероприятия больше носят профилактический, а не лечебный характер [23, 46, 96, 182, 200].

Резюмируя выше сказанное, необходимо отметить, что, на сегодняшний день выявлены возможные пути медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции, но указанные эффекты требуют дальнейшего всестороннего изучения и оценки.

Доказано, что вещества, регулирующие сосудистый тонус, обладают и рядом других эффектов, таких как пролиферация и рост гладкой мускулатуры сосудов, нарушение данного процесса напрямую ведёт к гиперплазии интимы, рестенозу зоны реконструкции и снижению

эффективности реконструктивных операций на артериях нижних конечностей.

Однако, на сегодняшний день, отсутствуют системные исследования по оценке эффективности данных препаратов в комплексном лечении облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей при консервативном и хирургическом лечении, в профилактике гиперплазии неоинтимы, рестеноза зоны реконструкции.

Поэтому коррекция эндотелиальной дисфункции является важной задачей лечения пациентов с ОААНК, особенно после реконструктивных операций.

1.4. Генетический статус пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей

Значение эндотелиальной дисфункции как критерия стратификации риска облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей широко обсуждается. Поэтому очень важным является поиск возможных генетических предпосылок развития эндотелиальной дисфункции у больных ОААНК.

Ген эндотелиальной NO-синтазы признается многими авторами, важным в развитии ЭД и атеросклероза. NOS-3 участвует в синтезе NO эндотелием, который обладает выраженным вазодиллятирующим эффектом. В ряде экспериментальных работ подтверждена связь полиморфизма гена NO-синтазы 3 типа с развитием гиперплазии неоинтимы и прогрессированием атеросклеротического поражения артерий [56, 198, 121, 134].

В своей работе С. В. Костюк с соавторами, для того чтобы определить возможную роль изменения свойств внеклеточной ДНК в регулировании синтеза NO исследовали влияние 4 разных фрагментов ДНК [162]. Авторы выявили, что фрагменты ДНК человека с высоким содержанием CG-повторов увеличивали в клетках количество NO. Также доказано, что

изменение количества метаболитов NO через 24 ч культивирования зависело от изменения экспрессии гена индуцибельной NO-синтазы, но не эндотелиальной [162]. Увеличение экспрессии индуцибельной NO-синтазы положительно коррелировало с увеличением количества мРНК белка-адаптера MyD88, но не зависело от экспрессии гена TLR9, кодирующего белок-рецептор, узнающий CG-ДНК [162].

По данным Т.А. Дегаева (2010), патологический генотип СС промотора гена NOS-3 у больных артериальной гипертонией выявляется чаще, чем в здоровой популяции, однако авторами признано, что пока генетическое тестирование мало влияет на стратегию лечения [138].

Другие авторы указывают, что полиморфизм T786C связан с системой оценки критериев риска Duke – прогностическим индексом, который учитывает не только количество стенозированных сосудов, но и процент сужения, анатомическую локализацию стенозов [173, 180]. На основании результатов исследования этой связи, было сделано предположение о влиянии мутации на процесс ремоделирования сосудов при атеросклерозе путем изменения продукции NO, что, в свою очередь, может влиять на миграцию и пролиферацию ГМК [138, 145].

При экспериментальном исследовании мутантной линии мышей отмечено парадоксальное утолщение стенок сосудов. Авторы предположили, что имеется связь мутаций с патологическим ремоделированием, изменением сосудистой стенки, морфологически сходным с атеросклерозом [231].

По данным Л. В. Ефремовой с соавт., фрагменты внеклеточной ДНК постоянно поступают в кровоток в результате апоптоза клеток организма и могут влиять на синтез NO [29]. Выявлено, что образцы внеклеточной ДНК больных гипертонией и атеросклерозом снижали количество NO в клетках и среде по сравнению с контролем в 1,3-26 раз, причем величина эффекта коррелировала с содержанием CG-богатых последовательностей [29].

В современной литературе описываются четыре полиморфных маркера гена NOS-3: интрон 18 локус A27C; интрон 23 локус G10T; интрон 4

eNOS4a/b полиморфизм и аксон 7 Glu298Asp полиморфизм [51, 65, 141, 173, 180, 184, 198, 231].

По данным Т. Ю. Кузнецовой с соавт., есть отличия в распределении генотипов и аллелей полиморфизма Glu298Asp гена eNOS в подгруппах в зависимости от возраста установления атеросклероза и артериальной гипертензии, поражения сонных артерий [24]. У пациентов, которым АГ установлена в возрасте до 35 лет, патологические изменения сонных артерий ассоциированы с аллелем G полиморфизма Glu298Asp гена eNOS ($p=0,016$), с аллелем A ассоциировалась гипертрофия левого желудочка ($p=0,037$) [24].

В работе Е. Н. Березикова с соавт., установлены ассоциативные взаимосвязи полиморфизма генов iNOS (CCTTT) и eNOS (Glu298Asp) с нарушением эндотелийзависимой вазодилатации и тяжестью течения ХСН [38].

При генотестировании в группе здоровых добровольцев выявлено, что «aa» генотипу соответствует максимальный уровень базального NO, у людей с «bb» генотипом уровень NO приблизительно в 2 раза ниже, гетерозиготы занимают промежуточное положение [25, 81].

В исследовании С. Ю. Никулиной и соавт., выявлена ассоциация наследственного синдрома слабости синусового узла с полиморфизмом гена эндотелиальной NO-синтазы [121].

По данным Wang X.L. и соавт. имеется связь данного полиморфизма с ишемической болезнью сердца у курильщиков [184, 242]. Выявлена достоверно большая частота «а» аллеля среди курильщиков, страдающих ИБС.

В работе Ю. А. Шувалова с соавт. (2008), проведена оценка связи генотипов четырех полиморфизмов генов каталазы, параоксоназы и eNOS с развитием рестеноза после стентирования коронарных артерий [7]. Выявлено, что полиморфизм E298D гена eNOS ассоциирован с развитием рестеноза в стенке, а сочетание генотипов LM/QQ полиморфизмов L55M и Q192R гена параоксоназы встречалось в 2 раза чаще в группе рестеноза [7].

На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что генотипирование по полиморфизму E298D гена eNOS и полиморфизмам L55M HQ192R гена параоксоназы может применяться для стратификации риска развития рестеноза после стентирования коронарных артерий у российских пациентов [7].

В исследовании Р.Е. Калинина (2009) доказано, что изменения в сосудистом эндотелии при рентгенэндоваскулярных и открытых реконструктивных операциях носят схожий характер [60]. Поэтому результаты исследований пациентов после эндоваскулярных вмешательств могут быть в определенной степени экстраполированы на пациентов с открытыми операциями.

Представленные данные говорят о влиянии полиморфизма гена eNOS на течение различных сердечно-сосудистых событий, поэтому считаем перспективным изучение роли полиморфизма этого гена в прогрессировании атеросклероза, развитии гиперплазии интимы и рестеноза зоны реконструкции.

По данным литературы, помимо гена eNOS, большой интерес представляет полиморфные варианты гена, кодирующего фермент метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR). Известно, что патофизиологический механизм гипергомоцистеинемии приводит к угнетению синтеза окиси азота, нарушению вазоконстрикции, возникновению тромбов и формированию липидных бляшек [22, 39, 91, 347]. На сегодняшний день выделено около 20 мутаций в гене MTHFR, связанных с нарушением функционирования указанного фермента. Одна из этих мутаций - замена цитозина на тимин в положении 677 - приводит к нарушению термолабильности фермента и накоплению гомоцистеина [3, 7]. Отмечено, что полиморфизм MTHFR (677T/T) оказывает выраженное активизирующее влияние на морфофункциональные характеристики тромбоцитов. Доказано, что среди пациентов с ишемической болезнью сердца распространен полиморфизм 677T/T гена MTHFR [3].

Многими авторами отмечается связь гипергомоцистеинемии с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Полученные данные говорят о возможном влиянии гена MTHFR на развитии атеросклероза [3, 7, 39, 91, 134, 141, 172, 184, 343].

По некоторым данным пациенты с генотипом TT MTHFR имеют выраженное атеросклеротическое поражение коронарных артерий, а объём поражения более выражен, чем у пациентов несущих аллель C677 [334].

В работе О.А.Смирновой с соавт., выявлено, что генотип 677T/T встречался в подгруппе пациентов с гипергомоцистеинемией в 7 раз чаще, чем у пациентов, имевших нормальный уровень гомоцистеина (22,8% против 3,3%) [39].

По данным Р.Е.Калинина (2009), до 58% пациентов, у которых после реконструктивной или эндоваскулярной операции была выявлена гиперплазия интимы, имели гетерозиготность по термолабильному варианту A222F (677C->T) гена метилентетрагидрофолатредуктазы [60].

По некоторым данным, ген рецептора (тип 1) ангиотензина II (AGTR1) также может влиять на течение атеросклероза [48, 120, 173]. Через указанные рецепторы реализуется не только вазоконстрикторное действие ангиотензина II, но и экспрессия факторов роста и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [48, 65, 191].

Отмечается, что полиморфизм гена A1166C AGTR1 является маркером повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В Европе аллель 1166C встречается с частотой 30–40%. Полиморфизм 1166C чаще встречается у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца [48]. По данным О.А.Смирновой с соавт, основанным на наблюдении 96 пациентов с ишемической болезнью сердца выявлено, статистически значимое увеличение частоты 1166C AGTR1 [39]. В другом исследовании доказано, что наличие гомозиготного генотипа 1166C/C приводит к повышению риска сердечно-сосудистых событий в 1,7 раза [250].

Таким образом, по многим литературным данным полиморфизм AGTR1 может оказывать влияние на течение атеросклероза, развитие эндотелиальной дисфункции, эффективность эндотелиотропной терапии.

В межклеточном взаимодействии с участием рецептора (тип 1) ангиотензина 2 участвуют целые семейства тирозинкиназ, основными из которых являются янус-киназы (JAK). Семейство янус-киназ в клетках млекопитающих, в противоположность остальным семействам киназ, является малочисленным и представлено только 4 JAK белками: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2, которые были идентифицированы в начале 90-х г. XX века. Затем была установлена их функциональная роль в передаче сигналов от интерферонов и цитокинов. Янус-киназы участвуют в процессе роста клеток гладкой мускулатуры сосудов, а так же в процессе индукции ранних генов [65, 116, 278, 332].

Киназы фосфорилируют и димеризируют STAT-белки (Signal transducer and activator of transcription). STAT-комплекс перемещается в ядро, где взаимодействует со специфическими участками ДНК, активируя пролиферацию клеток. Следует отметить, что на самовоспроизведение эндотелиоцитов оказывают влияние фосфатаза SHP2 (SH2-containing protein tyrosine phosphatase-2), белки семейств SOCS (Suppressor of cytokine-signaling protein) и PIAS (Protein inhibitors of activated STAT), которые блокируют пролиферацию клеток. Киназы адгезивного комплекса участвуют в регулировании роста, размера и формы ГМК [65, 116].

Доказано, что АТ II активирует JAK/STAT каскад через свой тип 1 (АТ I) рецепторы и вызывает синтез и высвобождение интерлейкина-6 [7, 116, 317]. Таким образом, была исследована роль O_2^- - анионов порожденных NAD(P)H-оксидазы системы на активацию ангиотензина II из JAK/STAT каскада и его влияние на IL-6 синтезе. Авторы пришли к выводу, что JAK/STAT является ключевым регулятором роста гладкомышечных клеток.

Ингибирование JAK/STAT пути и, как следствие, окислительного стресса может быть эффективной терапевтической стратегией по

сокращению атерогенеза. Отмечено, что активность системы JAK/STAT определяет уровень образования эндотелина-1 и модуляция этой системы может представлять собой фармакологическую мишень [7, 253].

Приведенные данные говорят о том, что полиморфизм генов JAK может иметь значение в развитии эндотелиальной дисфункции и прогрессировании атеросклероза.

Таким образом, суммируя данные литературного обзора можно сделать заключение, что изучение функционального состояния эндотелия у пациентов с ОААНК, оценка его влияния на результаты реконструктивных операций с позиции развития рестеноза, вследствие гиперплазии неоинтимы является новым и перспективным направлением развития сосудистой хирургии. Крайне актуальным является разработка способов коррекции эндотелиальной дисфункции, направленных не только на стимуляцию секреции оксида азота (II), а также на нормализацию секреторной активности эндотелия и соотношения про- и антиоксидантных систем. Важным в оценке эффективности эндотелиотропной терапии и выборе варианта медикаментозной коррекции ЭД представляется изучение влияния генетического статуса пациента. Перспективным может быть соотношение колебания биохимических маркеров ЭД и гистологических изменений в зоне анастомозов. Это возможно осуществить при экспериментальном моделировании различных вариантов патологии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа выполнена в рамках гранта Президента Российской Федерации №МД-2536.2011.7. в соответствии с критериями ICH GCP («International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice», Международная конференция по гармонизации Надлежащая клиническая практика). По дизайну исследование организовано как открытое, в параллельных группах пациентов.

Исследование разделено на два этапа, экспериментальный и клинический.

Экспериментальный этап выполнен на лабораторных животных (57 беспородных кошек, массой от 3,0 до 4,5 кг). Животные разделены на три группы. В первой опытной группе (20 кошек) выполнена операция на интактных артериях, во второй (19 животных) поставленная экспериментальная модель дисфункции эндотелия (Покровский М.В., 2006) [86], в третьей группе (18 кошек) использована экспериментальная модель гиперхолестеринемии (Окуневич И.В., 1999) [41].

В качестве оперативного вмешательства выполнялась аллопластика инфраренального отдела брюшной аорты с лабораторным контролем биохимических показателей, оценкой клинических исходов и морфометрией зоны реконструкции.

Все животные содержались в условиях вивария ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России: стандартная экспериментальная биологически чистая комната, освещение 12 ч/12 ч светлый/темный цикл, t 22-24⁰С. Все исследования проводились в одно и то же время суток во второй половине дня с соблюдением принципов, изложенных в «Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986) и приказом Минздрава СССР №755 от 12.08.1977 г.

В первый день эксперимента осуществляли забор крови из подкожной вены правой передней конечности животного в количестве 4-5 мл в

стерильные пробирки для определения следующих показателей: малоновый диальдегид (МДА), супероксиддисмутаза (СОД), оксид азота (II).

Через 3 дня от начала эксперимента под наркозом (табл. 1) выполнялась операция – аллопластика брюшного отдела аорты. Во время оперативного вмешательства (при пережатии аорты) животным, для предотвращения развития тромботических осложнений, однократно вводился гепарин в дозе 220 МЕ/кг п/к.

Таблица 1

Хронология течения общей анестезии

Этапы анестезии	Препараты и дозы
I этап - подготовительный	
Седация	Р-р ксилазина («Ксило») 1 мг/кг в/м
Через 5 мин	
II этап – введение в анестезию	Золетил 50 - 15 мг/кг в/м
III этап – поддержание анестезии	Повторное введение Золетила 50 в дозе не превышающей 1/3-1/2 исходной
IV этап – пробуждение и ближайший послеоперационный период	Преднизолон 0.4 мг/кг в/м однократно Сульфокамфокаин 0.1 мл/кг п/к однократно Анальгин 50% - 30 мг/кг 3 р/д в/м в течение 5 дней Папаверин 2% - 1.5 мг/кг 3 р/д в/м 5 дней Амоксициллин 0.2 мл/кг в/м в течение 4 дней Р-р глюкозы 5% - 20 мл/кг в/в однократно Р-р NaCl 0.9% - 20 мл/кг в/в однократно Гепарин 66 МЕ/кг 4 р/д п/к в течение 5 дней Гамавит 0.1 мл/кг в/м 3х-кратно в течение 7 дней

Моделирование L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции осуществлялось по следующей методике:

1. В первый день эксперимента проводился забор крови для определения исходного уровня исследуемых показателей;

2. Затем в течение 7 дней вводился N-нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME) ежедневно один раз в сутки внутривентрально в дозе 25 мг/кг.

3. Для подтверждения получения модели повторно проводился забор крови и определения биохимических показателей.

Модель гиперхолестеринемии достигалась путем гиперхолестериновой диеты животных в течение 21 дня. Диета состоит из 3% холестерина (10 г), 0,12% 6-метилтиоурацила (6-MTU) (400 мг), 30% прогорелой смеси жиров (подсолнечное масло/свиной жир). Через 21 день проводится забор крови по описанной выше методике.

Экспериментальный этап был необходим для объективизации частоты рестеноза в различных группах и оценки самостоятельного влияния модели на развитие рестенозического процесса, прицельного изучения зоны реконструкции с целью определения реакции стенки артерии на хирургическое повреждение, выявления неоинтимальной гиперплазии.

В процессе наблюдения в различные сроки (до операции, через 7 дней после, через 1 месяц, 3 месяца и 6 месяцев после вмешательства) проводился лабораторный контроль биохимических показателей с целью оценки функционального состояния эндотелия (оксид азота (II), малоновый диальдегид, супероксиддисмутаза).

Через шесть месяцев животные выводились из эксперимента (под наркозом внутривенно вводился 20% раствор магния сульфата в объёме 4 мл), зона реконструкции изучалась макро и микроскопически.

Клинический этап был выполнен на 291 пациенте, получавшем консервативную терапию и в группах пациентов, оперированных на магистральных артериях, путём реконструктивных операций. Перед включением в исследование, пациенты в удобной для них обстановке, с предоставлением достаточного количества времени знакомились с

информированным согласием (ИС). После ответа на все возникшие в ходе ознакомления вопросы, ИС подписывалось.

По дизайну клинический этап исследования выполнялся как открытое, в параллельных группах пациентов в соответствии с принципами ICH GCP. Дизайн исследования представлен на рисунках 2-3.

У большинства пациентов с ОААНК есть сопутствующая кардиальная патология. С учетом доминирования соматической патологии и получаемой при этом необходимой терапии пациенты распределялись на группы. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью и гипертонической болезнью применялись небиволол в дозе 5 мг в сутки, периндоприл в дозе 5 мг в сутки или лозартан в дозе 25 мг в сутки.

Совместно с кардиологом проводился выбор препаратов и их дозирование. Пациентам без патологии сердечно-сосудистой системы, назначался L-аргинин по 500 мг 2 раза в сутки в течение 30 дней, согласно рекомендациям по приему препарата для пациентов с ОААНК.

В группы пациентов, получавших консервативную терапию, включены больные, страдающие ОААНК IIa-III стадиями заболевания по классификации Фонтейна-Покровского.

В операционные группы сравнения включены пациенты IIb-III стадиями заболевания, которым выполнены реконструктивные операции в бассейне инфраренального отдела аорты или инфраингвинальных артерий (аорто-бедренное протезирование (шунтирование), перекрёстное бедренно-бедренное шунтирование, бедренно-подколенное протезирование (шунтирование) выше щели коленного сустава).

Согласно дизайну исследования, в указанные сроки производился забор крови для определения уровня основным биохимических маркеров функционального состояния эндотелия: оксид азота (II), эндотелин-1, С-реактивный белок, молекулы адгезии (VCAM, ICAM), глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза, интегральная оценка перекисного окисления липидов.

Из инструментальных методов обследования на каждом визите проводились: определение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), ангиографическое исследование и ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) по показаниям в соответствии с практикой ведения пациентов принятой в сосудистой хирургии. На визитах через 3 и 6 месяцев после операции, помимо определения ЛПИ и лабораторных тестов, проводилось УЗДС зон анастомозов с целью оценки наличия гиперплазии неоинтимы.

Также в исследование ретроспективно включены 47 пациентов, которым выполнялись реконструктивные операции в бассейне инфраренального отдела аорты или инфраингвинальных артерий без назначения эндотелиотропной терапии.

У данной группы пациентов отслежены отдаленные результаты операции, с оценкой наличия гиперплазии неоинтимы в зоне анастомозов при ультразвуковом дуплексном сканировании.

Дизайн экспериментального и клинического этапов исследования представлен на рисунках 1-3. Распределение количества наблюдений экспериментального и клинического этапов по группам представлено в таблице 2.

Общее количество пациентов вошедших в настоящее исследование составило: 214 пациентов в группах сравнения и 77 пациентов ретроспективного анализа, которые не получали эндотелиотропной терапии. В исследовании приняло участие мужчин 264 (90,7%) , женщин - 27 (9,3%). Средний возраст составил $60,86 \pm 7,2$ лет.

Группы были сопоставимы по возрастному, гендерному составу, по клинико-лабораторным показателям. Из сопутствующих заболеваний у пациентов наиболее часто выявлялись: гипертоническая болезнь (82,1%), ишемическая болезнь сердца (58,3%). С учетом доминирования соматической патологии и получаемой при этом необходимой терапии пациенты распределялись на группы исследования.

Локализации атеросклеротического поражения была следующей: дистальная окклюзия – 32 человека, окклюзия бедренно-подколенного сегмента – 168 человек, окклюзия подвздошно-бедренного сегмента – 91 человек. По стадиям заболевания пациенты разделились следующим образом: Па - 54 человека, Пб – 142 пациента, Пв – 95 человек.

Критериями исключения из исследования служили: любая соматическая патология в стадии декомпенсации, IV стадия заболевания ОААНК по классификации Фонтейна-Покровского, оперативное лечение по поводу ОААНК в анамнезе, сахарный диабет.

Помимо препарата исследования, согласно дизайну исследования, все пациенты, получали стандартный объём консервативных мероприятий согласно Национальным рекомендациям по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией [96, 97].

Всем больным проводились традиционные методы клинической лабораторной и инструментальной диагностики (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма, ЭКГ, ФЛГ, при необходимости ультразвуковое исследование органов брюшной полости и фиброгастродуоденоскопия, прочие методы по показаниям).

Специализированные инструментальные методы и тесты диагностики сосудистой системы: ультразвуковая доплерография с расчетом лодыжечно-плечевого индекса (аппарат GE Vivid Five, датчик Angiodin-PC); ультразвуковое дуплексное сканирование (аппарат GE Sonoline G60); ангиографическое обследование (аппараты Philips «Integris 5000» и Siemens); тредмил-тест (на тренажёре Kettler).

Всем пациентам проводилось определение ЛПИ при поступлении и перед выпиской из стационара, а также после оперативного вмешательства. Исследования выполнялись на аппарате GE Vivid Five, датчик Angiodin-PC.

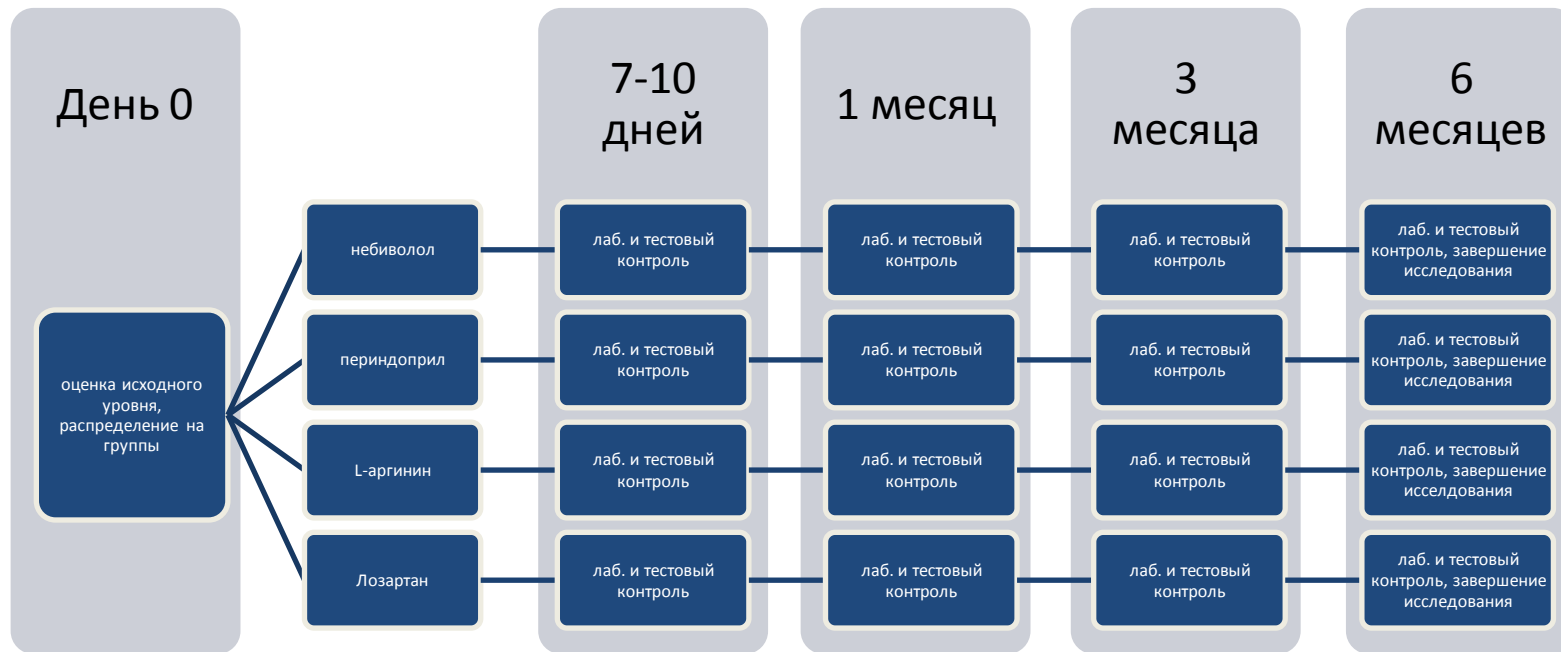


Рис. 4. Дизайн исследования в группах пациентов, оперированных по поводу ОААНК (IIб-III стадии заболевания по классификации Фонтейна-Покровского) путём выполнения реконструктивных операций. Четыре группы пациентов по 25-30 человек в группе. После операции пациенты были разделены на четыре группы, помимо препарата сравнения, получали стандартную терапию в соответствии с Национальными рекомендациями по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Москва, 2010)

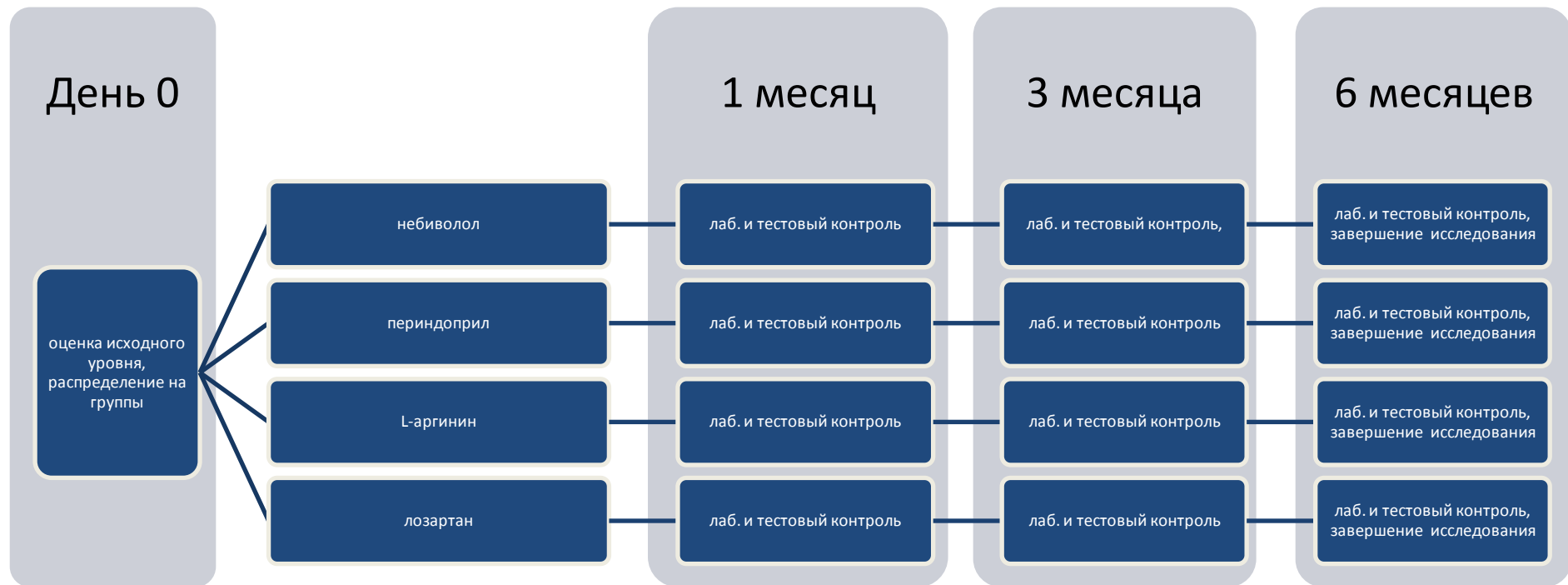


Рис. 5. Дизайн исследования в группах пациентов, получавших консервативную терапию по поводу ОААНК (IIa-III стадии заболевания по классификации Фонтейна-Покровского). Четыре группы пациентов по 25-30 человек в группе. Пациенты были разделены на четыре группы, помимо препарата сравнения, применялась стандартная инфузионная и таблетированная терапия в соответствии с Национальными рекомендациями по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Москва, 2010)



Рис. 6. Дизайн исследования в группах лабораторных животных. После распределения животных в группы (экспериментальная гиперхолестеринемия, экспериментальная эндотелиальная дисфункция, группа интактного контроля) выполнялась операция (аллопластика брюшного отдела аорты) с последующим лабораторным контролем в указанные сроки и выводом из исследования через 6 месяцев после операции

Таблица 2

Распределение количества наблюдений по группам

Операционные группы					Консервативные группы				
лозартан	небиволол	периндоп рил	L-аргинин	Группа ретроспек тивного анализа	лозартан	небиволол	периндоприл	L-аргинин	Без эндотелио тропной терапии
25	24	25	24	47	28	29	30	29	30
145					146				
Экспериментальный этап									
Модель эндотелиальной дисфункции				Модель гиперхолестеринемии			Интактная группа		
19				18			20		

Дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей проводилось при невозможности выполнения ангиографического исследования с целью оценки поражения магистральных артерий и развития коллатерального русла. Через 3 и 6 месяцев пациентам клинического этапа, согласно дизайну исследования, проводилось УЗДС зоны анастомозов для диагностики возможного рестеноза.

С целью уточнения степени поражения магистральных артерий инфраренального отдела аорты и выбора адекватного оперативного пособия больным со IIб-III стадиями заболевания выполнялось ангиографическое исследование, которое позволяет оценить состояние как магистрального, так и периферического русла и степень развития коллатерального кровообращения. Исследование проводилось на аппаратах Philips «Integris 5000» или Siemens .

При тредмил – тесте проводили оценку расстояния, которое пациент может пройти на беговой дорожке до появления болей в икроножных мышцах. Тест проводился со скоростью движения 1 км/ч по горизонтальной поверхности при угле наклона в 0 градусов.

Для гистологических исследований и стереометрии на экспериментальном этапе и в клинических группах при наличии операционного материала (операции у пациентов с рестенозом после реконструкции) использовались: микроскоп Leica DM3000 с камерой Leica DFC360 FX и программным обеспечением, позволяющим архивировать и анализировать (в т. ч., проводить морфометрические исследования) изображения.

Материал для гистологического исследования фиксировался в нейтральном забуференном 10% формалине (рН 7,4), обезжовивался в серии возрастающей концентрации этанола и изопропанола, заливался в парафин. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином, фукселином по Харту. Для заключения препаратов под покровное стекло применялась монтирующая среда Био Маунт.

На клиническом этапе исследования определение биохимических показателей функционального состояния эндотелия, за исключением определения метаболитов NO, выполнялось ИФА по методике «Bender MedSystems» (аппараты «Personal lab»; «Stat Fax»): эндотелин-1, количественное определение перекисей методом ИФА, ферменты антиоксидантной защиты (суммарная активность изоформ СОД, ГП), маркеров воспаления (СРБ) и молекул адгезии (sVCAM-1, sICAM-1). Исследования выполнялись на базе центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.

Определение метаболитов оксида азота (II) в сыворотке крови осуществлялось по оригинальной методике фотоколориметрическим методом, предложенной сотрудниками ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России (рационализаторское предложение (удостоверение № 1317)) [164].

Кровь забиралась из кубитальной вены больного утром натощак после низконитратного ужина в чистую пробирку без добавления стабилизатора. Сыворотку крови разводили в соотношении 1:2, потом депротеинизировали этиловым спиртом, т.е. смешивали ее с 96⁰ этиловым спиртом, затем центрифугировали в течение 20 минут на скорости в 3000 об/мин. Определения нитрит-иона проводили колориметрически с применением раствора Грисса. Раствор Грисса получали при растворении 1г реактива Грисса в 10 мл 12% уксусной кислоты. Для приготовления раствора ванадия хлорида 400 мг. VCl₃ растворяли в 50 мл 1N соляной кислоты с последующим фильтрованием через бумажный фильтр. Использовался только свежеприготовленный раствор.

Определение уровня метаболитов оксида азота (II) проводили фотоколориметрическим методом, оценивая развитие окраски в реакции диазотирования нитратом сульфаниламида, который входит в состав реактива Грисса. С помощью фотометра фотоэлектрический КФК-3-01 («ЗОМС») при длине волны 540 нм определяли интенсивность окраски. При построении калибровочной кривой использовали 1 М раствор NaNO₂ в

воде, разведенный в 1000 раз и готовили серию разведений для построения кривой.

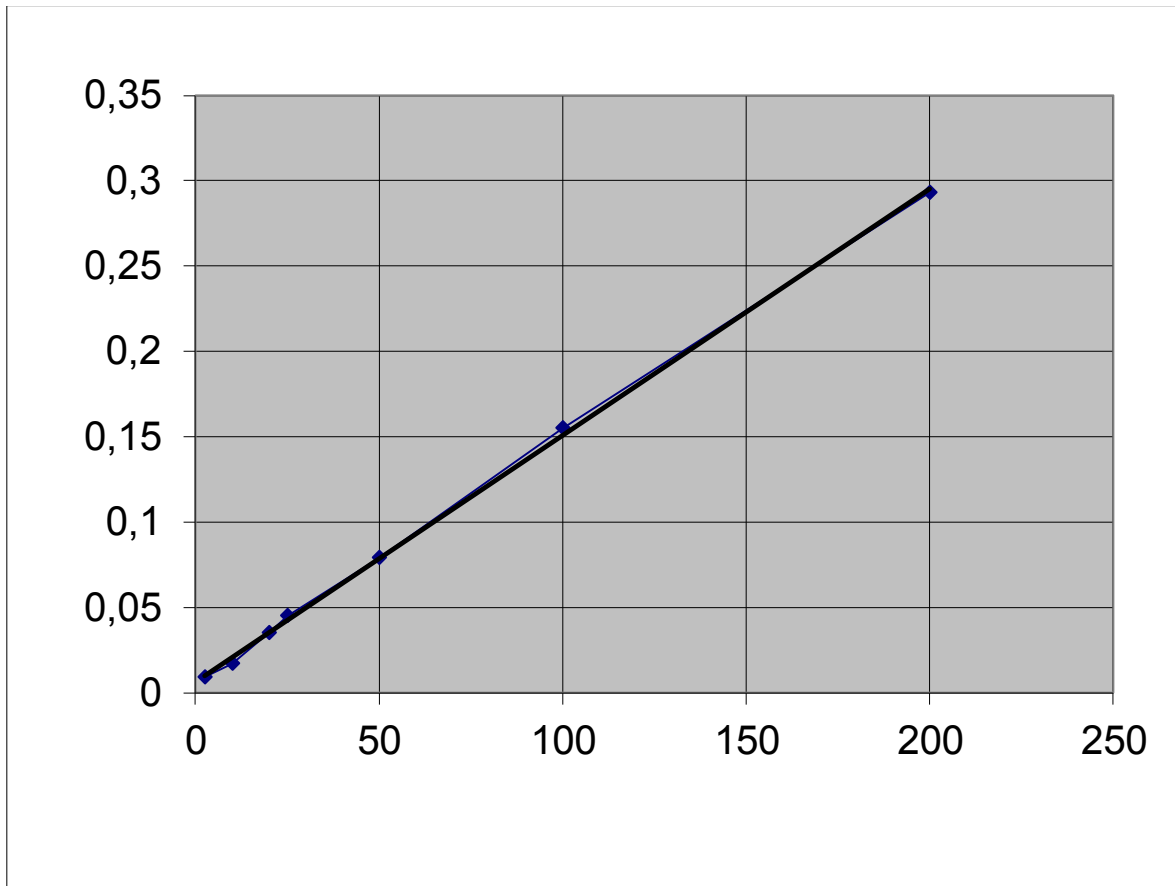
Согласно литературным данным метаболиты оксида азота в сыворотке крови определяются в основном нитратами, поскольку нитриты легко окисляются и практически отсутствуют в крови. Так как реактив Грисса, с помощью которого проводится определение, позволяет детектировать только нитрит-ион, поэтому производился перевод нитратов в нитриты в присутствии реактива VCl_3 , так как нитраты при температуре $37^{\circ}C$ практически полностью восстанавливаются до нитритов. По интенсивности полученной розовой окраски, которую определяли фотоколориметрически, определяли концентрацию метаболитов NO . К 300 мкл супернатанта добавляли 300 мкл раствора ванадия хлорида и 300 мкл реактива Грисса. Смесь инкубировали в течение 30 мин при $37^{\circ}C$.

Оптическую плотность раствора измеряли в кювете толщиной 7 мм с максимальным объемом 1 мл при 540 нм. Количество нитрит-иона рассчитывали в мкмольях по калибровочной кривой, построенной по стандартным растворам $NaNO_2$; линейность кривой сохранялась в диапазоне концентраций нитрит-иона от 5 до 200 мкМ (рис. 7).

Для измерения концентрации нитрита сыворотку инкубировали с реактивом Грисса без добавления VCl_3 , а концентрацию нитратов рассчитывали, вычитая из уровня суммарных метаболитов содержание нитритов.

Ввиду отсутствия специализированных наборов реактивов по определению биохимических показателей ФСЭ для лабораторных животных, нами на экспериментальном этапе применялись мануальные методики для определения уровня СОД, МДА, описанные в литературе. Исследования выполнялись на базе кафедры биологической химии с курсом клинической лабораторной диагностики ФДПО ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.

Ext



мкМ

Рис. 7. Калибровочная кривая для определения уровня NO

Примечания: оптическая плотность пробы - ось ординат, уровень оксида азота (II) в сыворотке крови - оси абсцисс

Спектрофотометрический (кверцитиновый) метод
определения активности СОД

На основании методик, описанные В.А. Костюк и др. (1990), С.О. Бурмистровым и др. (1997) [107], были внесены изменения, которые заключались в приготовлении рабочей смеси за 10-12 часов до исследования активности СОД. Смесь состояла из равных объёмов 0,1М фосфатного буфера рН 7,8 и 0,5 мМ водного раствора ТМЭД (тетраэтилендиамид), включающего 0,08 мМ ЭДТА.

Реактивы: фосфатный буфер 0,1 М рН 7,8; водный раствор 0,5 мМ тетраэтилендиамида и 0,08 мМ ЭДТА; рабочая смесь, состоящая из равных объёмов 1+2; 0,462 мМ раствор кверцетина в диметилформамиде.

Ход определения активности СОД на спектрофотометре (СФ-46) был следующим. В две пробирки (контрольную и опытную) помещали по 1 мл рабочей смеси. Затем в контрольную пробирку добавляли 1,9 дистиллированной воды, а в опытную 0,05 мл сыворотки крови и 1,85 мл дистиллированной воды. Пробирки с реакционной смесью преинкубировались при температуре 37°C в течение 10 минут. В контрольную и опытную пробирки вносили 0,1 мл раствора кверцетина. Содержимое пробирок переносили в кюветы, фиксировали исходную величину оптической плотности (Dk' и Do'). Через 10 минут повторно снимали показатели оптической плотности в контроле (Dk'') и опыте (Do''). Расчёт производили по формуле: $Dk''' = Dk' - Dk''$; $Do''' = Do' - Do''$. Затем определяли процент ингибирования образования пероксида за 10 минут по формуле:

$$\% \text{ингибирования} = (Dk''' - Do''' / Dk''') \times 100.$$

50% ингибирование принимается за одну единицу (ед).

Метод определения концентрации малонового диальдегида в сыворотке крови

Основан на методике, описанной в 1977 году [155].

Принцип метода. Реакция малонового диальдегида с тиобарбитуровой кислотой сопровождается образованием триметилового комплекса, имеющего максимум поглощения при $\lambda=532-535$ нм.

Реактивы: 2% раствор ортофосфорной кислоты; 0,8% раствор ТБК.

Ход определения. К 0,2 мл сыворотки крови добавляли 3,0 мл 2% раствора ортофосфорной кислоты. Пробирки плотно закрывали, центрифугировали при 3000 об/мин 15 минут, добавляли 1,0 мл 0,8% раствора ТБК и ставили в кипящую водяную баню на 45 минут. После охлаждения проводили спектрофотометрирование при $\alpha=532$ нм и $\alpha=580$ нм против

контроля, содержащего 0,2 мл дистиллированной H_2O , 3 мл 2% ортофосфорной кислоты и 1 мл 0,8% раствора ТБК. Концентрацию МДА рассчитывали по формуле: $C = \Delta D_{532-580} \cdot 106 + 0,81$ мкМ/мл.

Согласно данным литературы был определен ряд генов, которые могут быть ответственны за развитие и прогрессирование атеросклероза. Генотип больных изучали методом полимеразной цепной реакции с аллель-специфичными праймерами «SNP-экспресс» на базе центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России. Проводилось определение генотипа по: термолабильному варианту A222F(677C->T) MTHFR, NOS 3, AGTR1, JAK 2. Материалом для исследования являлась кровь больных, взятая из кубитальной вены однократно до начала лечения.

Обработка и хранение материалов диссертации проводилось на персональном компьютере Pentium (R) Dual-Core CPU2, 20GHz, пакет программ Microsoft Office Windows 7. Статистический анализ производился с определением средних значений (M), среднего квадратичного отклонения (σ) и ошибки средней арифметической (m). При оценке существенности различий между средними величинами вычислялся коэффициент достоверности (P) по критериям (t) Стьюдента. Большинство данных в таблицах и графиках представлены в формате «среднее значение \pm стандартное отклонение» ($M \pm m$). Частотные переменные представлены в виде абсолютной частоты и в виде процентов. За уровень достоверности была принята вероятность различия 95% ($p < 0,05$). Методика математической проверки гипотез о вероятности при сравнении двух генеральных совокупностей представлена в приложении.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Функциональное состояние эндотелия и варианты его коррекции после реконструктивных операций в эксперименте и у больных ОААНК

Данный раздел посвящен освещению результатов исследования функционального состояния эндотелия и вариантам его медикаментозной коррекции у пациентов с ОААНК как после реконструктивных операций, так и при консервативной терапии. Также в данной главе представлены данные экспериментального этапа по изолированному влиянию оперативного вмешательства на течение различных вариантов моделируемой патологии.

3.1.1. Экспериментальная оценка изолированного влияния моделируемой эндотелиальной дисфункции на развитие гиперплазии интимы в зоне реконструкции

Согласно литературным данным, развитие неоинтимы представляет собой физиологический послеоперационный процесс, определяемый взаимным влиянием биохимических показателей. Существуют биохимические маркеры, такие как СОД, МДА, NO, которые отражают ФСЭ и изменения активности про- и антиоксидантных систем, нарушение баланса которых приводит к патологическому разрастанию неоинтимы, т.е. её гиперплазии [33, 47, 60, 65, 134].

Актуальным, представляется возможность изучения колебания биохимических показателей, отражающих влияние изменений ФСЭ на артериальную стенку и морфологическую картину в зоне реконструкции. На клиническом материале выполнить такое исследование не представляется возможным по объективным причинам, поэтому чрезвычайно важным является экспериментальное моделирование и изучение указанных явлений на экспериментальных моделях.

В литературе представлен ряд работ по моделированию эндотелиальной дисфункции на животных, но эксперименты выполнялись

лишь на крысах и без реконструктивного вмешательства на магистральных артериях, что не в полной мере соответствовало задачам нашего исследования [41, 86, 107].

Основываясь на литературных данных, нами выбраны и использованы в работе 2 модели эндотелиальной дисфункции: L-NAME-индуцированная эндотелиальная дисфункция [86, 107] и модель гиперхолестеринемии [41], которые были дополнены выполнением операции – аллопластика брюшного отдела аорты.

Исследуемую группу составили 57 экспериментальных животных (беспородные коты). Все исследования проводили с соблюдением принципов, изложенных в «Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986) и приказом Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977г. Животные разделены на 3 группы (рис. 8).

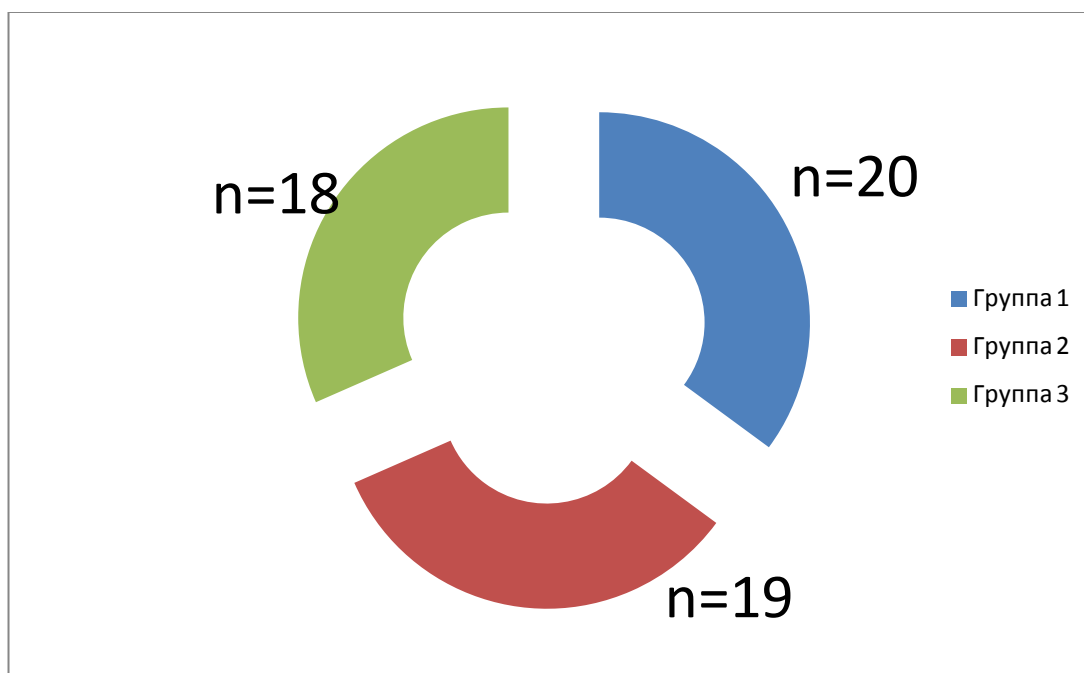


Рис. 8. Распределение животных по группам

Первой группе животных (n=20) оперативное вмешательство выполнялось без предварительного моделирования эндотелиальной дисфункции. Вторую группу составили животные (n=19), которые

оперировались на фоне L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции. Третью группу составили животные (n=18), которым оперативное вмешательство проводилось на фоне гиперхолестеринемии.

Первая группа животных: в первый день эксперимента осуществляли забор крови из головной (подкожной) вены правой передней конечности животного в количестве 4-5 мл в стерильные пробирки. Исходный уровень исследуемых показателей составил: малоновый диальдегид (МДА) ($19,886 \pm 2,775$ (ye) на mg Hb), супероксиддисмутаза (СОД) ($0,152 \pm 0,026$ (ye) на mg Hb), оксид азота (II) ($13,885 \pm 5,677$ ye).

Через 3 дня от начала эксперимента под наркозом выполнялась операция – аллопластика брюшного отдела аорты (рис. 9-11). Во время оперативного вмешательства (при пережатии аорты) животным однократно вводился гепарин в дозе 220 МЕ/кг п/к.

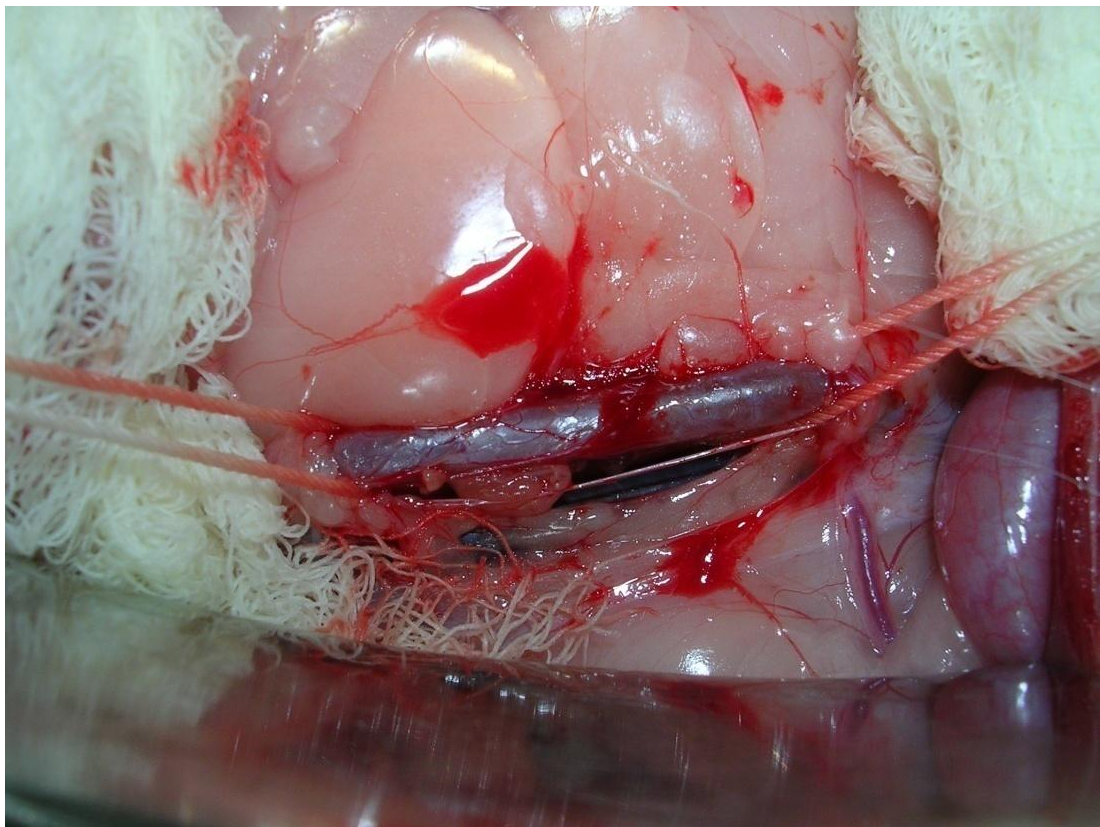


Рис. 9. Выделение брюшной аорты

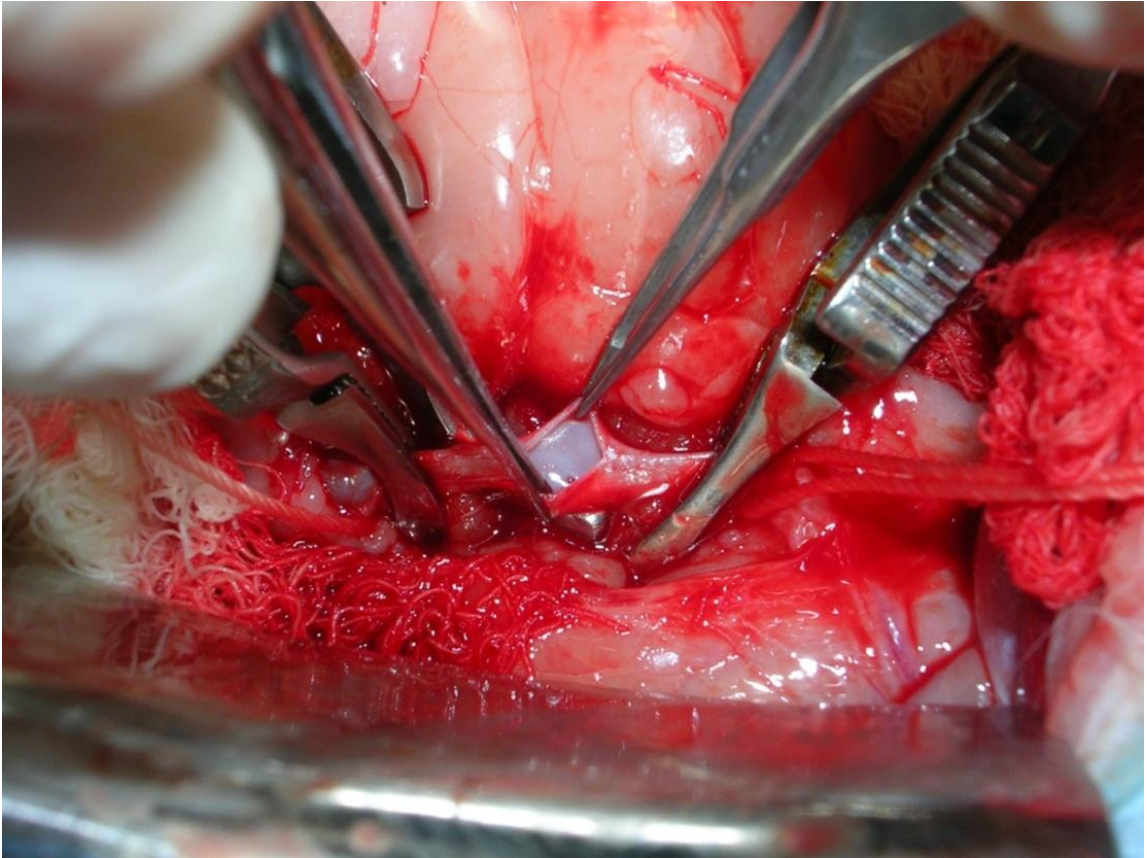


Рис. 10. Этап операции: аортотомия

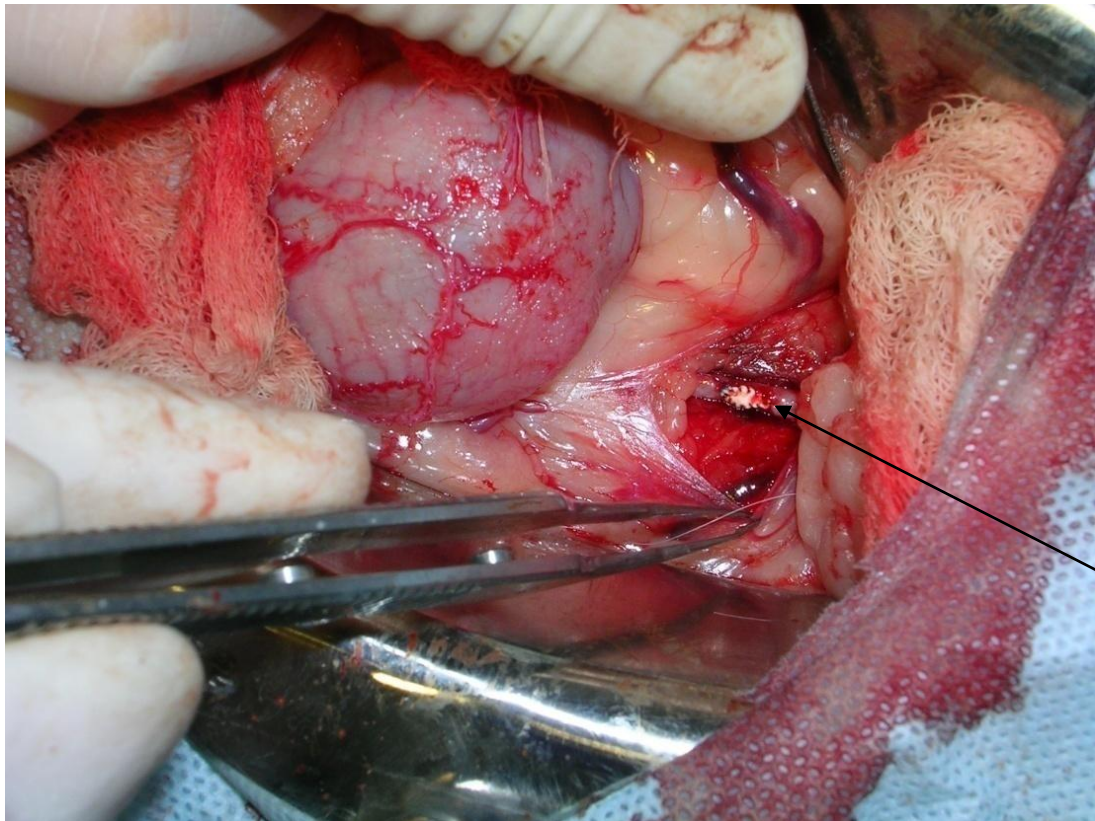


Рис. 11. Этап операции: аллопластика брюшного отдела аорты

Значения исследуемых показателей в различные сроки после операции в группе 1

	До операции	Через 10 дней	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 6 мес.
МДА (ye) на mg Hb	19,886±2,77	34,505±5,114*	21,11±1,501**	16,325±4,36**	14,849±6,12**
СОД (ye) на mg Hb	0,152±0,026	0,208±0,022*	0,968±0,017*	1,008±0,036*	1,009±0,039*
NO (ye)	13,885±5,677	24,916±9,299*	9,423±4,641**	8,709±6,783**	8,7±6,783**

Условные обозначения: *– значимое отличие от уровня до операции ($p < 0,05$); ** – различия недостоверны в сравнении с уровнем до операции ($p > 0,05$)

Согласно дизайну исследования через 10 дней, 1, 3 и 6 мес. после оперативного вмешательства производился забор крови по описанной выше методике. Полученные результаты исследуемых показателей в различные сроки до и после операции в данной группе представлены в табл. 3.

Как видно из таблицы 3, колебания основных биохимических показателей функционального состояния эндотелия, которые были определены в исследовании, позволяют с уверенностью говорить, что оперативное вмешательство влияет на ФСЭ, но через месяц после операции значения возвращаются к исходным.

При отсутствии заболевания сосудов в ответ на операционную травму происходит увеличение секреции уровня NO, что снижает риск повышенной пролиферации ГМК и гиперплазии неоинтимы. Однако, через 1 мес. наблюдения секреция NO резко снижается, развивается ЭД, повышается риск гиперпролиферации ГМК и гиперплазии неоинтимы.

Уровень СОД сохраняется высоким на протяжении всего периода наблюдения. СОД катализирует реакцию превращения супероксида в H_2O_2 . Оксид азота (II) и СОД конкурируют за супероксид-анион. Высокая концентрация СОД в сыворотке крови животных говорит об активности антиоксидантной системы.

Малоновый диальдегид является конечным продуктом перекисного окисления липидов. Повышение активности ПОЛ ведёт к угнетению секреции NO и его повышенному разрушению, что создает благоприятные условия для прогрессирования атеросклероза и развития рестеноза.

Анализируя полученные результаты можно сказать, что при отсутствии патологии сосудов оперативное вмешательство ведёт к развитию эндотелиальной дисфункции, и создаются благоприятные условия для гиперплазии неоинтимы. О толщине интимы мы можем судить по результатам морфометрии по окончании эксперимента.

Через 6 месяцев после операции животные выводились из эксперимента с последующим выполнением морфометрии зоны реконструкции.

При гистологическом исследовании выявлено, что в контрольной группе исследования картина представлена умеренной воспалительной инфильтрацией вокруг ткани протеза, как со стороны средней оболочки, так и со стороны адвентиции (рис. 12).

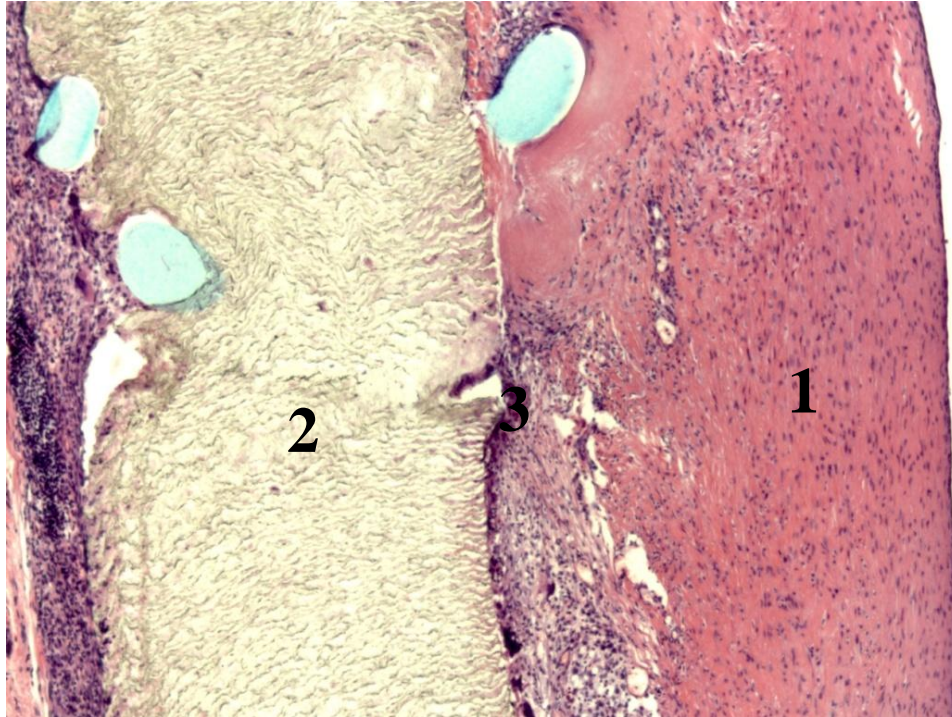


Рис. 12. Воспалительная инфильтрация вокруг ткани протеза со стороны меди и адвентиции. Окраска гем.-эозин; x 80

Обозначения: 1 - неоинтима; 2 – аллопротез; 3 – воспалительная инфильтрация

Средняя оболочка с явлениями умеренно-выраженного интерстициального воспаления преимущественно макрофагального характера. На обзорных срезах отчетливо видна гиперплазированная интима, лишенная или частично лишенная эндотелиальной выстилки (рис. 13).

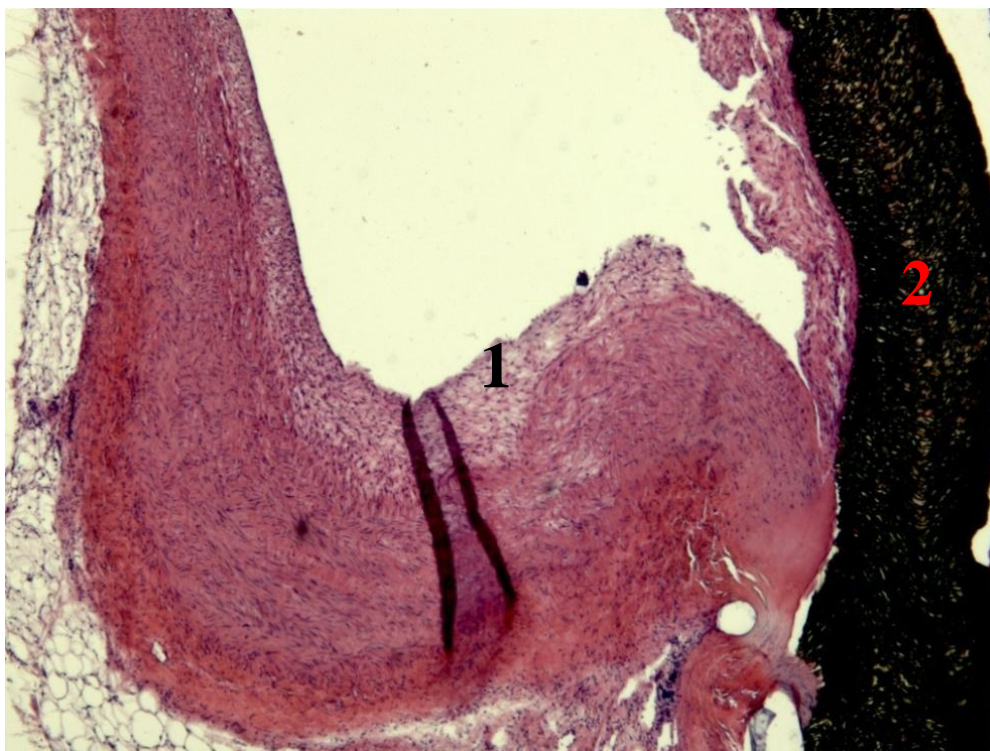


Рис. 13. Стенка аорты в зоне аллопластики. Окраска гем.- эозин; x 80
Обозначения: 1 - неоинтима; 2 – аллопротез

Морфометрические показатели толщины оболочек сосудов у животных 1 группы представлены в таблице 4.

Таблица 4

Морфометрические показатели толщины оболочек
сосудов у животных 1 группы

Оболочка сосуда	Размер (мкм)	Без операции (мкм)
Средняя толщина интимы	73,3±5,7*	41,2±3,1
Средняя толщина средней оболочки	205,7±12,9**	195,5±12,2
Средняя толщина адвентиции	123,6±28,4**	103,7±24,1

Условные обозначения: *– значимое отличие от уровня без операции ($p < 0,05$);

** – различия недостоверны в сравнении с уровнем до операции ($p > 0,05$).

Как видно из таблицы 4, травма стенки артерии при оперативном вмешательстве ведёт к гиперплазии интимы в зоне повреждения, даже при отсутствии сосудистой патологии. Это говорит о том, что гиперплазия

интимы это физиологический процесс, направленный на восстановление целостности стенки сосуда.

Вторая группа животных с L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункцией. В соответствии с дизайном исследования в первый день эксперимента осуществляли забор крови для определения исходных биохимических показателей. Затем в течение 7 суток вводился N-нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME) по описанной выше методике (стр. 58-59).

После получения модели L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции проводился повторный забор крови для определения исследуемых показателей.

На 8 день от начала эксперимента под наркозом (табл. 1) выполнялась операция – аллопластика брюшного отдела аорты (рис. 9-11).

Через 10 дней, 1, 3 и 6 мес. после оперативного вмешательства производился забор крови.

Колебание исследуемых показателей в различные сроки после операции в данной группе представлено в таблице 5.

Как видно из таблицы 5, введение L-NAME ведёт к снижению продукции оксида азота (II) и увеличению уровня СОД и МДА, что является убедительным признаком развития нарушения функционального состояния эндотелия, а представленная модель эндотелиальной дисфункции корректна с позиции ингибирования синтеза NO эндотелием. Дальнейшее колебание изучаемых биохимических показателей, отражает тот факт, что на протяжении 6 месяцев секреция оксида азота, как основного маркера эндотелиальной дисфункции остаётся подавленной и интерпретация морфологических изменений позволяет изучать процессы, происходящие в зоне сосудистого анастомоза, а полученные результаты, возможно, экстраполировать на человека. Колебания СОД и МДА отражают реакцию организма на операционную травму, как и в первой группе.

Значения исследуемых показателей в различные сроки после операции в группе 2

	До приёма L-name	После приёма L-name	Через 10 дней после операции	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 6 мес.
МДА (ye) на mg Hb	18,142±2,77*	25,677±4,44	29,06±2,32*	16,119±1,50*	22,30±4,77**	18,990±2,92*
СОД (ye) на mg Hb	0,162±0,038*	0,260±0,044	0,829±0,365*	0,968±0,017*	1,413±0,25*	1,387±0,46*
NO (ye)	14,988±2,46*	6,811±2,975	3,71±2,051*	9,423±4,641 (p<0,1)	5,545±1,584**	8,2136±0,44**

Условные обозначения: *– значимое отличие от уровня после приёма L-NAME (p<0,05); ** – различия недостоверны в сравнении с уровнем после приёма L-NAME и становления модели (p>0,05)

Через 6 мес. после операции животные выводились из исследования с последующим выполнением морфометрии зоны реконструкции брюшного отдела аорты (табл. 6).

Выявлено, что клеточная реакция на протез со стороны адвентиции слабовыраженная, проявляющаяся, в основном, в умеренновыраженной диффузной полиморфноклеточной инфильтрации с минимальным количеством клеток рассасывания и макрофагов (рис. 14).

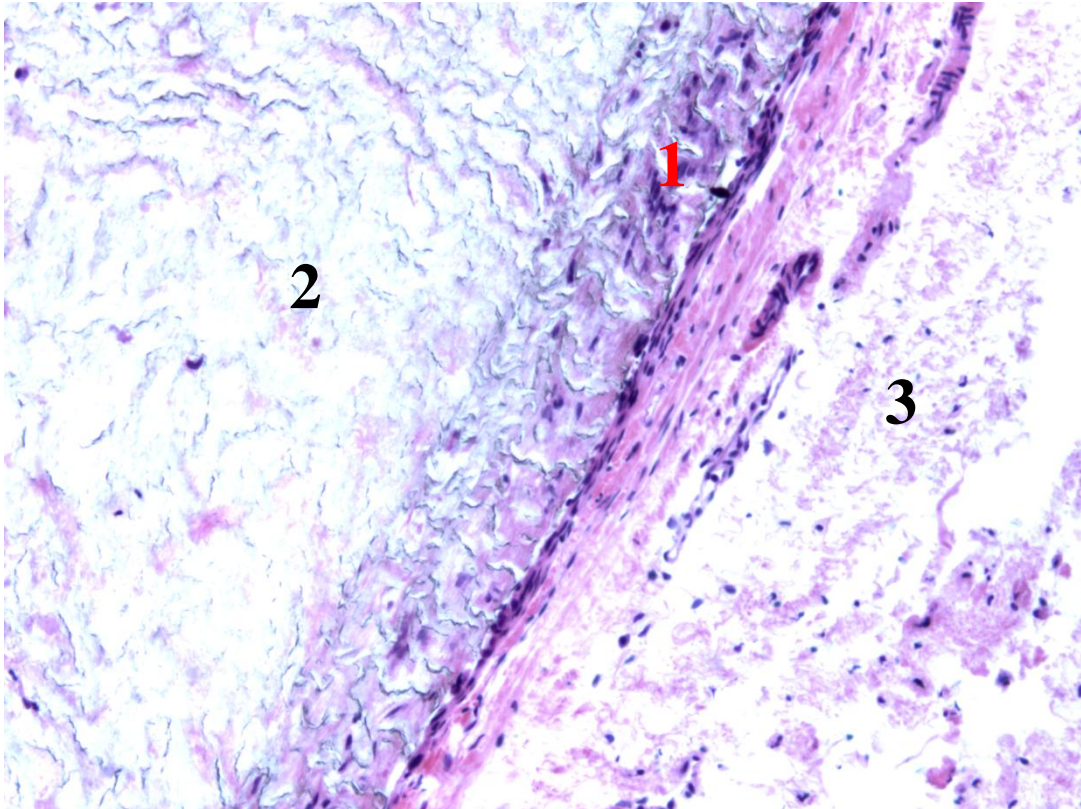


Рис. 14. Клеточная реакция (1) на протез (2) со стороны адвентиции (3) с минимальным количеством клеток рассасывания и макрофагов. Окраска гем.-эозин; x 80

Среди клеток инфильтрата, определяются единичные плазмоциты и тучные клетки в разной стадии дегрануляции. Интима в данной группе с признаками гиперплазии, что подтверждают и морфометрические расчеты. Обращает на себя внимание, плотность и компактность расположения волокон в гиперплазированной неоинтимае (рис. 15). Местами, к

гиперплазированной интима лишенной эндотелиальной выстилки, прилежат фрагменты тромботических масс.

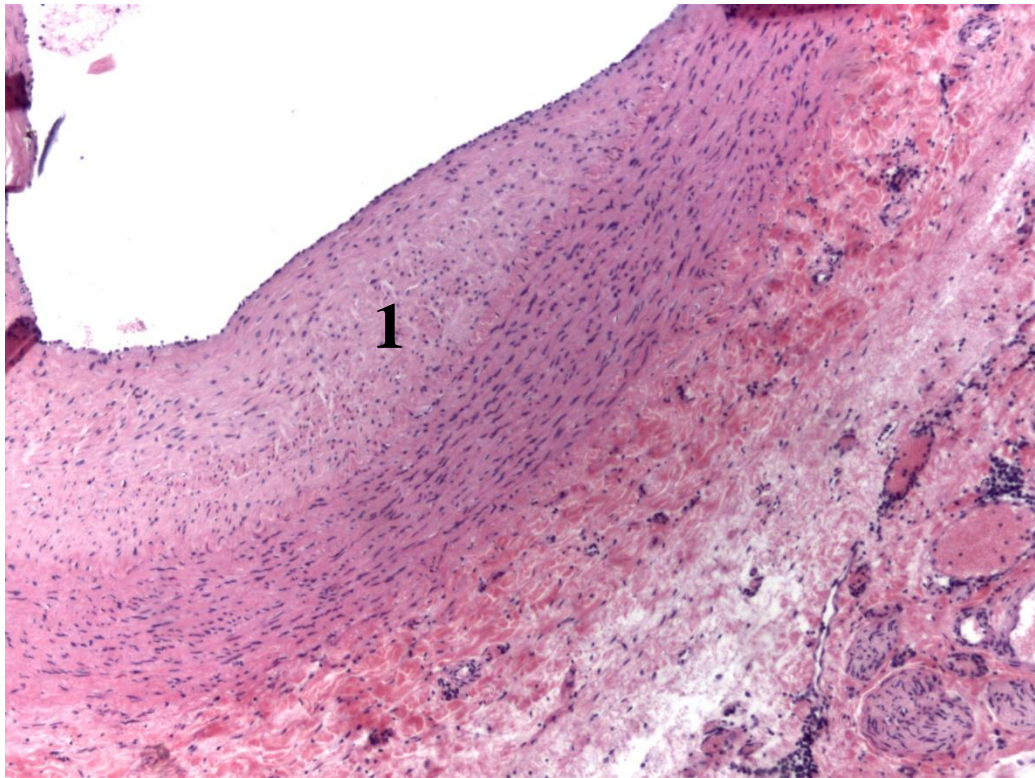


Рис. 15. Плотность и компактность расположения волокон в гиперплазированной интима в зоне аллопластики (1). Окраска гем.-эозин; х 80

Выявленные изменения говорят о том, что гиперплазированная неоинтима создавала условия для развития тромботических осложнений, хотя макроскопически признаков стеноза аорты в зоне пластики не выявлено.

Отмечается очаговая и диффузно-очаговая инфильтрация гиперплазированной неоинтимы полиморфноклеточными элементами, преимущественно нейтрофилами и макрофагами. Указанные изменения воспалительного характера поддерживают процесс гиперплазии неоинтимы и способствуют рестенозу зоны реконструкции.

Морфометрические показатели толщины оболочек
сосудов у животных 2 группы

Оболочка сосуда	Размер (мкм)	Без операции (мкм)
Средняя толщина интимы	87,8±3,1*	41,2±3,1
Средняя толщина средней оболочки	242,3±11,8*	195,5±12,2
Средняя толщина адвентиции	128,5±16,6**	103,7±24,1

Условные обозначения: * – значимое отличие от уровня без операции ($p < 0,05$);

** – различия недостоверны в сравнении с уровнем до операции ($p > 0,05$)

Как и у животных 1 группы выявлено статистически достоверное увеличение толщины интимы в зоне реконструкции, однако при моделируемом заболевании процесс носит более выраженный характер и ведёт к гиперплазии неоинтимы и развитию рестеноза. В данной группе наблюдения отмечается достоверное увеличение толщины средней оболочки, это происходит за счёт более активного продуктивного воспаления, которое ведёт к более выраженной гиперплазии интимы с вовлечением меди.

Третья группа животных с моделью гиперхолестеринемии

В первый день эксперимента осуществляли забор крови по стандартной методике. В течение 21 дня животные находились на гиперхолестериновой диете, состав которой указан выше.

На 24 день от начала эксперимента под наркозом выполнялась операция – аллопластика брюшного отдела аорты. В соответствие с дизайном исследования через 10 дней, 1, 3 и 6 мес. после оперативного вмешательства производился забор крови.

Колебание исследуемых показателей в различные сроки после операции в данной группе представлено в таблице 7.

Таблица 7

Значения исследуемых показателей в различные сроки после операции в группе 3

	До гиперхолестериновой диеты	После гиперхолестериновой диеты	Через 10 дней после операции	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 6 мес.
МДА (ye) на mg Hb	16,432±1,97*	25,274±2,76	32,015±5,26*	44,990±3,35*	24,871±3,46*	40,227±5,29*
СОД (ye) на mg Hb	0,172±0,052*	1,335±0,499	2,493±0,829*	7,655±0,504*	7,795±1,15*	3,822±0,26*
NO (ye)	13,398±4,68*	1,640±0,735	8,637±3,94*	6,448±5,95*	12,21±5,59*	8,688±0,858*
Холестерин (мг/дл)	74,135±6,46*	98,32±6,838	90,428±7,34	84,161±8,15	90,532±8,96	99,408±4,98

Условные обозначения: *– значимое отличие от уровня после гиперхолестериновой диеты и становления модели (p<0,05)

Как видно из таблицы 7, через 21 день гиперхолестериновой диеты уровень холестерина достоверно повышается, а секреция NO резко падает. Колебания МДА и СОД более выраженные, чем в первой группе. Вышеописанная тенденция характерна для эндотелиальной дисфункции. В дальнейшем уровень холестерина в сыворотке крови остается высоким, показатели ПОЛ и СОД растут, что отражает различную выраженность эндотелиальной дисфункции. Хотя уровень оксида азота и повышается через 1 месяц после операции, но его уровень значительно ниже исходных значений. Это говорит о менее выраженном повреждающем действии гиперхолестеринемии на эндотелиоциты, чем приём L-NAME.

Процессы ПОЛ-АОС взаимосвязаны, гиперхолестеринемия ведёт к активации процессов ПОЛ, в ответ на это возрастает активность АОС, индикатор – уровень супероксиддисмутазы.

Очевидно, что колебания исследуемых параметров оказывают взаимное влияние. При повышении активности ПОЛ наблюдается снижение уровня NO и повышение активности СОД.

Через 6 месяцев после операции все животные, также как и в других группах, выводились из исследования с последующим выполнением морфометрии зоны реконструкции брюшного отдела аорты (табл. 8).

Таблица 8

Морфометрические показатели толщины оболочек
сосудов у животных 3 группы

Оболочка сосуда	Размер (мкм)	Без операции (мкм)
Средняя толщина интимы	80,1±2,8*	41,2±3,1
Средняя толщина средней оболочки	206,2±11,4**	195,5±12,2
Средняя толщина адвентиции	125,7±23,5**	103,7±24,1

Условные обозначения: *– значимое отличие от уровня без операции ($p < 0,05$); ** – различия недостоверны в сравнении с уровнем до операции ($p > 0,05$)

При гистологическом исследовании полученного материала выявлено, что клеточная реакция на ткань протеза умеренно выраженная, в основном, проявляющаяся распределением полиморфноклеточного экссудата (рис. 16) по ходу волокон основного вещества и вокруг собственных сосудов адвентиции.

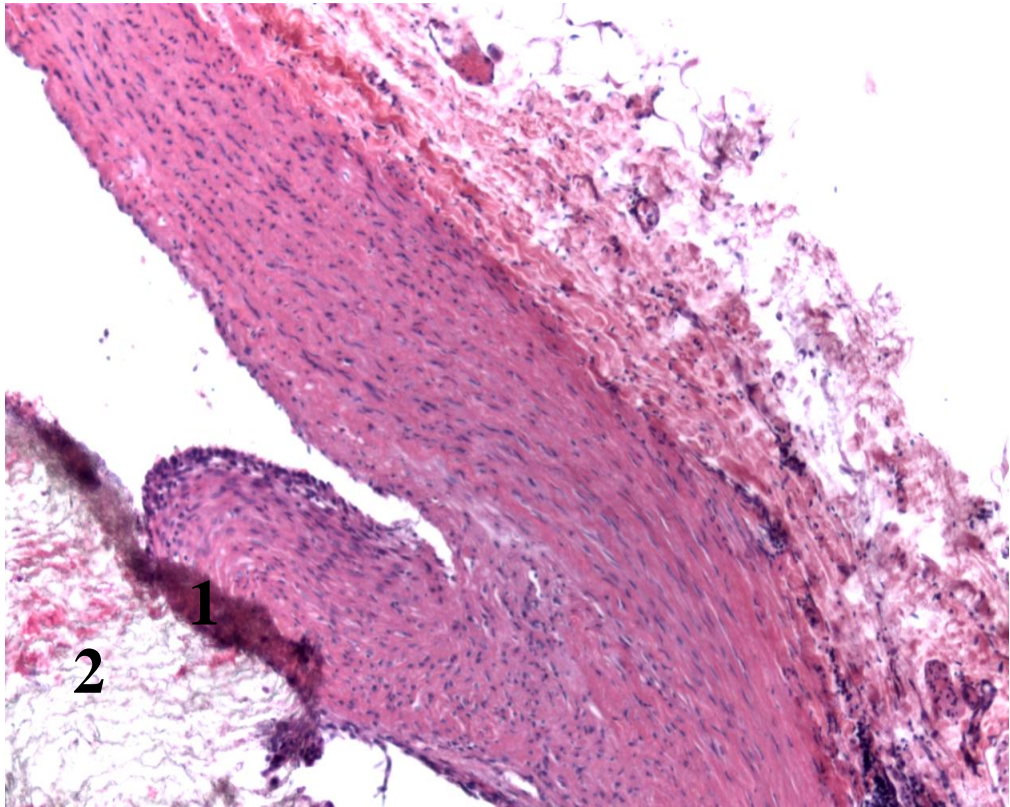


Рис. 16. Клеточная реакция (1) на ткань протеза (2). Окраска гем.-эозин; x 80

Клетки инородных тел практически не встречаются. В месте прилегания ткани протеза к меди и интима, четко определяется умеренно выраженная гиперплазированная интима. Внутренняя эластическая мембрана извита, просматривается не везде, что создает эффект прерывания мембраны (рис. 17). Медиа плотная, широкая, местами с очагами разряжения, очаговая базофилия и межучный отек.

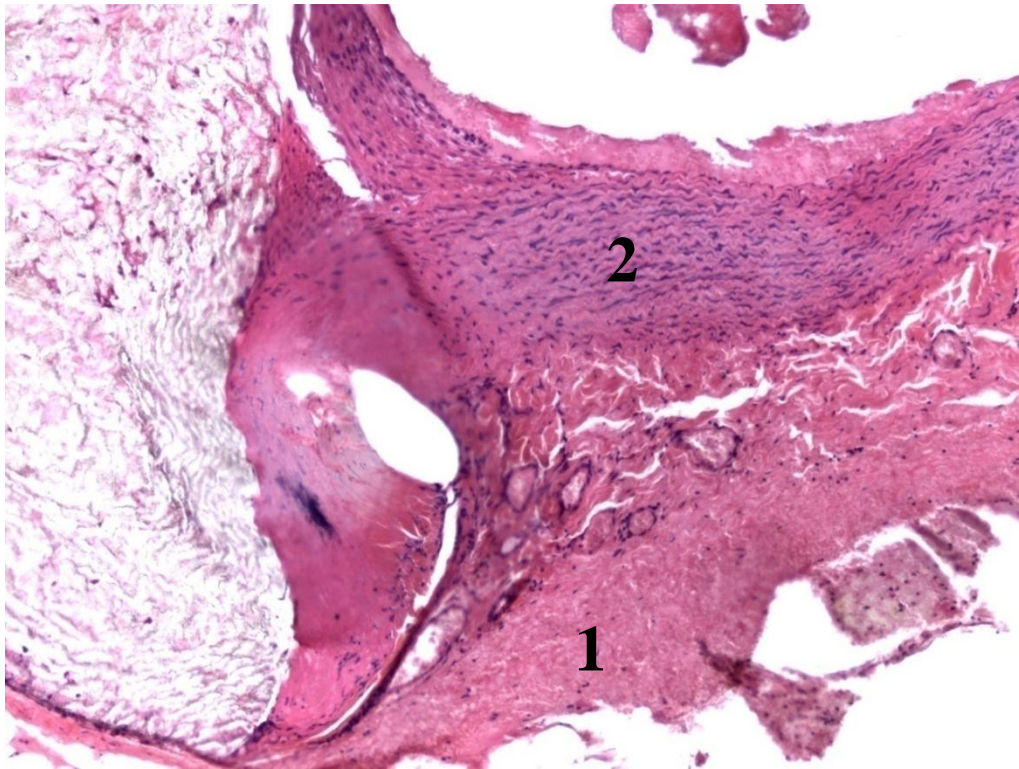


Рис. 17. Гиперплазированная интима (1), извитость внутренней эластической мембраны (2). Окраска гем.- эозин; x 80

Анализируя результаты в данной группе, можно сказать, что изменения затрагивают все слои, но данные изменения маловыражены по сравнению с группой 2. Гиперплазия интимы, по данным морфометрии, в данной группе выражена меньше, чем в группе с моделью L-NAME индуцированной эндотелиальной дисфункции, но толщина интимы в 2 раза больше, чем в группе животных без оперативного вмешательства. Изменения средней и адвентициальной оболочки носят однотипный характер. Гранулематозная реакция в ответ на наличие протеза минимальная.

При сравнении динамики биохимических показателей в различных группах моделирования выявлены следующие особенности.

Исходный уровень NO во всех группах не имеет достоверного различия, что подтверждает изначальную равнозначность групп. В группах с моделируемой патологией отмечается существенное снижением уровня оксида азота (II), что говорит о моделировании эндотелиальной дисфункции в обеих группах (рис. 18).

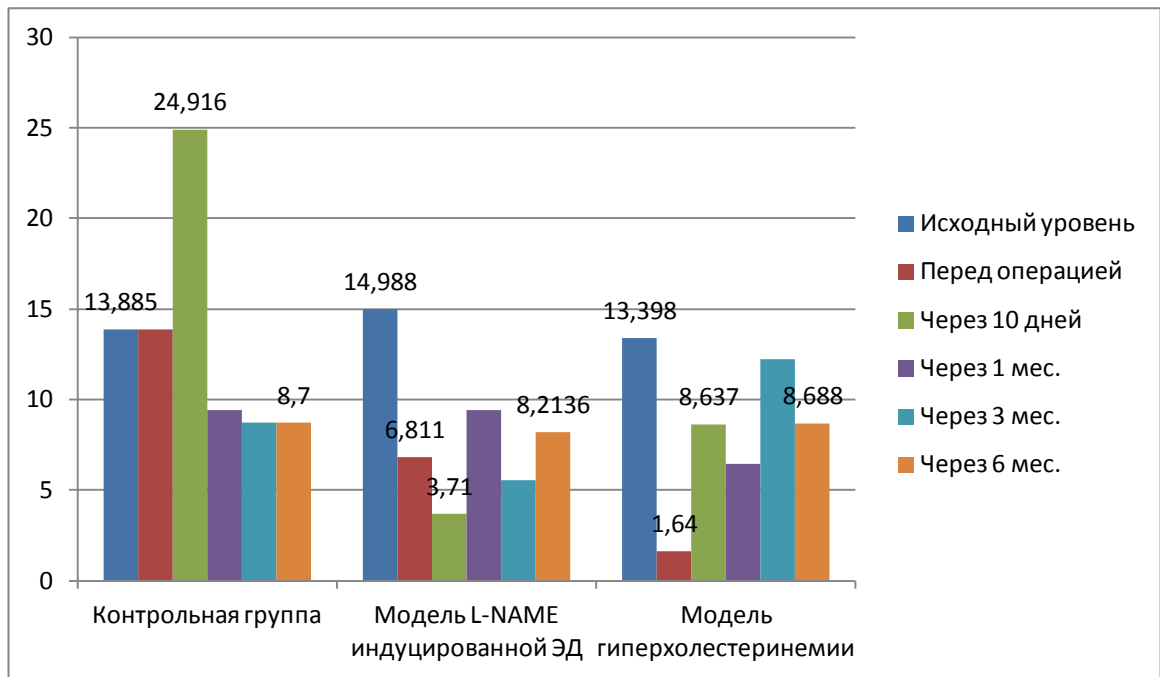


Рис. 18. Колебание уровня NO в группах животных в различные сроки наблюдения (ye)

В контрольной группе после операции наблюдается значительное усиление секреции NO, что подтверждает реакцию эндотелия на травму, в данном случае операционную, усилением секреции оксида азота (II).

Увеличение уровня NO на определенных этапах наблюдения, на наш взгляд, обусловлено активацией антиоксидантной системы, направленной на нейтрализацию продуктов перекисного окисления липидов, однако в последующем уровень оксида азота (II) значительно снижается, что создает условия для гиперплазии неоинтимы.

В группах с моделируемой патологией дооперационный уровень секреции NO ниже, чем до включения в исследование. В этих группах эндотелий в ответ на травму не способен к существенному усилению секреции. А в группе животных с L-NAME индуцированной ЭД происходит дальнейшее угнетение функции эндотелия.

В отдаленные сроки после операции (1, 3, 6 месяцев) наблюдается разнонаправленное колебание исследуемого показателя, но достижения исходного, физиологического уровня секреции оксида азота (II), ни в одной

из групп не наблюдалось. Данный факт, можно считать биохимическим маркером, сохраняющейся эндотелиальной дисфункции, механизмы поддержания которой могут быть различными, но одним из них является продуктивное воспаление, которое по данным морфологического исследования сохраняется, в различной степени, во всех группах исследования даже через 6 месяцев наблюдения.

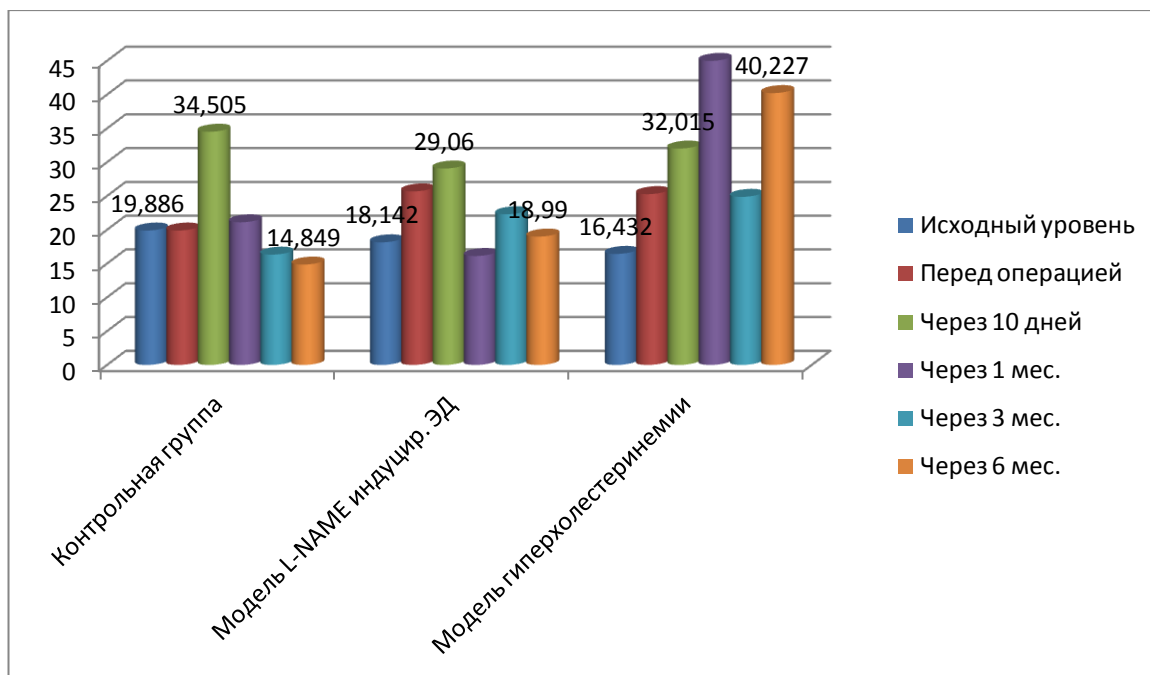


Рис. 19. Колебание уровня МДА в группах животных в различные сроки наблюдения (µе на mg Hb)

Колебание уровня МДА в исследуемых группах, а именно высокий уровень через 10 дней после операции, говорит об активации ПОЛ (рис. 19). Этот процесс является физиологическим, но МДА, как один из конечных продуктов ПОЛ, оказывает высокотоксичное действие и способствует избыточному разрастанию неоинтимы. Так как продукты ПОЛ вызывают повреждения эндотелия, снижение секреции NO, разрушение уже выработанного оксида азота (II). В свою очередь, гипопродукция NO ведёт в гиперпролиферации ГМК, их миграции из меди в интиму и гиперплазии неоинтимы.

В группе животных без моделируемой патологии уровень малонового диальдегида снижается, и становится ниже исходного значения. А в других группах наоборот продолжает расти, что создает благоприятные условия для дальнейшего роста неоинтимы.

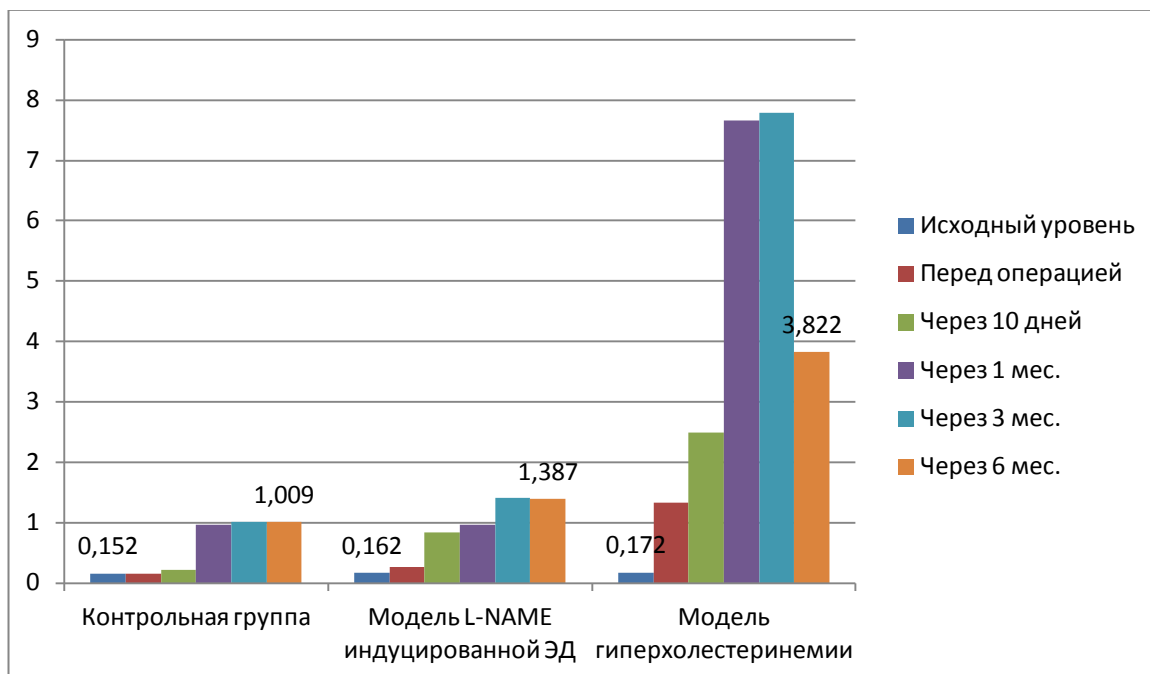


Рис. 20. Колебание уровня СОД в группах животных в различные сроки наблюдения (ye на mg Hb)

Динамика СОД (рис. 20) во всех группах отражает повышенную активность антиоксидантной системы, которая особенно выражена в группе животных с моделью гиперхолестеринемии, также в этой группе наблюдается высокий уровень перекисного окисления липидов (уровень МДА), в связи с высоким уровнем холестерина в крови.

Высокая активность АОС при низкой секреции NO ведёт к пролиферации гладкомышечных клеток, уровень которой значительно выше, чем необходим для восстановления целостности сосуда. Гиперпролиферация ГМК ведёт к гиперплазии неоинтимы и увеличивает риск развития рестеноза зоны реконструкции.

Проведено сравнение морфометрических параметров в различных группах исследования (табл. 9). Выявлено, что изменения затрагивают все

слои и носят воспалительный характер. Наиболее выраженные изменения отмечены в группе с моделью L-NAME индуцированной эндотелиальной дисфункции.

Таблица 9

Морфометрические показатели толщины оболочек сосудов артериального типа у кошек 1, 2, 3 экспериментальных групп

Оболочка сосуда	1 контрольная группа Размер (мкм)	2 группа Размер (мкм)	3 группа Размер (мкм)	Без операции (мкм)
Средняя толщина интимы	73,3±2,7*	87,8±3,1*	80,1±2,8*	41,2±3,1
Средняя толщина меди	205,7±12,9**	242,3±11,8**	206,2±11,4**	195,5±12,2
Средняя толщина адвентиции	123,6±28,4**	128,5±16,6**	125,7±23,5**	103,7±24,1

Условные обозначения: *– значимое отличие от уровня без операции ($p < 0,05$);

** – различия недостоверны в сравнении с уровнем без операции ($p > 0,05$)

Согласно полученным данным морфометрии (табл. 9) оперативное вмешательство ведет к утолщению всех слоев стенки сосуда. Наиболее выраженная гиперплазия интимы выявлена в группе 2 с моделью L-NAME индуцированной эндотелиальной дисфункции. Но и в других группах выявлено значительное утолщение интимы в сравнении с не оперированными животными.

Таким образом, предложенная в исследовании оценка влияния травмы сосуда при различных исходных условиях (отсутствие заболевания, различные варианты моделируемой патологии) при реконструктивных операциях на магистральных артериях в эксперименте на животных, показала свою состоятельность.

Между результатами биохимических тестов через 6 месяцев наблюдения после выполненной операции и показателями морфометрии проведен корреляционный анализ (рис. 21-23).

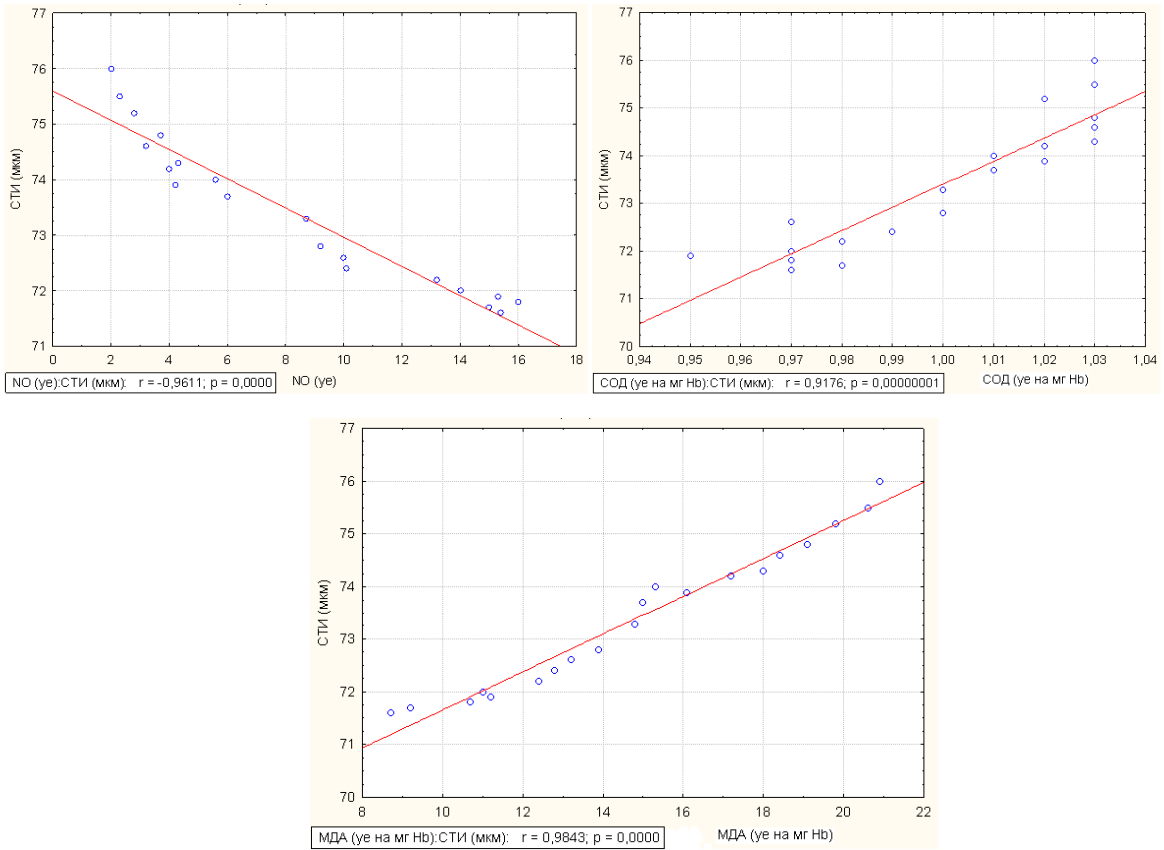


Рис. 21. Корреляционный анализ: r-коэффициент корреляции. Отношение между средней толщиной интимы и изучаемыми показателями в 1 группе животных

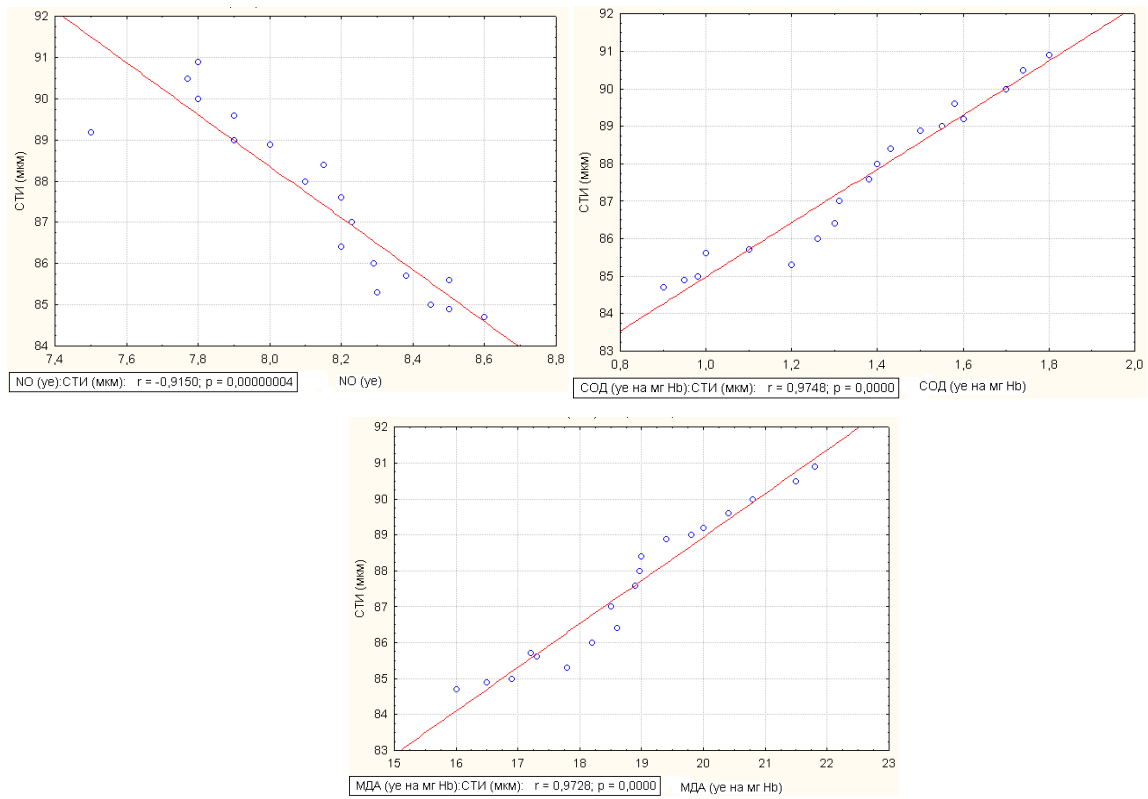


Рис. 22. Корреляционный анализ: r-коэффициент корреляции. Отношение между средней толщиной интимы и изучаемыми показателями в 2 группы животных

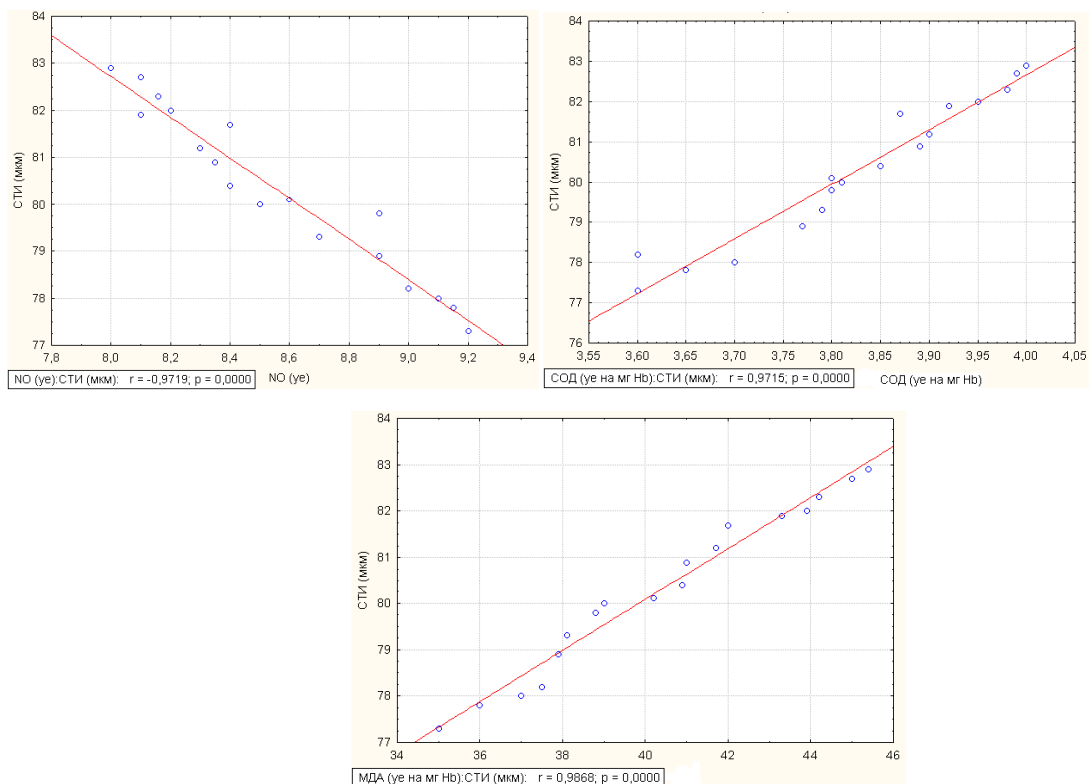


Рис. 23. Корреляционный анализ: r-коэффициент корреляции. Отношение между средней толщиной интимы (СТИ) и изучаемыми показателями (МДА, СОД, NO) в 3 группы животных

Изучалась корреляционная связь между изучаемыми биохимическими показателями (МДА, СОД, NO) и средней толщиной интимы (СТИ), для оценки влияния биохимических показателей на реакцию сосудистой стенки в различных группах наблюдения (рис. 21-23).

Полученные результаты свидетельствуют об обратной зависимости между уровнем NO и СТИ, прямой зависимости между СОД и СТИ, МДА и СТИ. Корреляция значима во всех группах исследования. Таким образом, в случае высокого уровня метаболитов NO развитие утолщения интимы менее выражено, при низком уровне метаболитов NO – развивается гиперплазия интимы. Чем выше активность СОД и уровень МДА, тем активнее развивается утолщение интимы (гиперплазия).

Представленные данные позволяют реализовать интерпретацию биохимических изменений, характеризующих ФСЭ, на артериальную стенку, оценить влияние NO, СОД, МДА на послеоперационное утолщение интимы,

прогнозировать развитие гиперплазии интимы *in vivo* путём анализа представленных показателей в крови лабораторных животных и определения тенденции биохимических изменений в соответствие с корреляционной зависимостью.

Таким образом, резюмируя результаты экспериментального этапа, необходимо отметить, что основные изменения в стенке магистральных артерий, связанные с утолщением, изменением объёма клеток, развиваются именно в интиме сосуда.

В ходе исследования доказано, что все изменения в сосудах носят схожий характер, выражающийся гиперплазией интимы, дегенеративно-дистрофическими изменениями меди и клеточным ответом адвентиции, преимущественно гранулематозно-воспалительного типа. Указанные изменения сохраняются в течение и после 6 месяцев наблюдения. Выявлены статистически достоверные отличия в толщине неоинтимы при различных способах моделирования эндотелиальной дисфункции. Наиболее выражена гиперплазия интимы в зоне реконструкции при L-NAME индуцированной эндотелиальной дисфункции, глубокие дегенеративно-дистрофические изменения меди, что ярко демонстрирует морфометрическое исследование стенки сосуда, при котором получены статистически значимые данные.

Дальнейшее исследование морфологической картины в зоне сосудистых анастомозов с позиции клеточно-стромальных взаимодействий, позволит изучить проблему рестеноза более подробно, выявить особенности патогенеза и морфогенеза, найти пути её решения.

Применение указанных моделей открывает возможности для поиска способов коррекции эндотелиальной дисфункции и профилактики развития гиперплазии интимы в зоне реконструкции.

В ходе работы доказано, что колебание исследуемых показателей (СОД, МДА, NO) отражает функциональное состояние эндотелия. Высокая активность СОД и МДА является предиктором гиперплазии интимы и развития рестеноза зоны реконструкции. Высокая концентрация NO

позволяет существенно снизить риск избыточного разрастания неоинтимы и тромботических осложнений.

3.1.2. Эндотелиотропные эффекты некоторых групп лекарственных препаратов при лечении ОААНК

На основании литературных данных в исследовании оценены эндотелиотропные эффекты некоторых групп лекарственных препаратов. Напомним, что в ходе исследования использовались 4 группы препаратов различного механизма действия: аминокислота L-аргинин (Вазотон, «Алтайвитамины», Россия), селективный β -адреноблокатор небиволол (Небилет, «Берлин-Хеми», Германия), ингибитор ангиотензин превращающего фермента периндоприл (Престариум[®] А, «Servier», Франция) и антагонист рецепторов ангиотензина II лозартан (Лозап[®], «Зентива», Чехия).

На данном этапе исследования проведена оценка эффективности изучаемых групп препаратов в коррекции ЭД и лечении ОААНК у 116 пациентов, которым проводилась консервативная терапия, и с целью коррекции функционального состояния эндотелия назначался один из препаратов исследования.

Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от препарата эндотелиотропной поддержки. Контрольную группу (n=10) составили здоровые добровольцы, у которых проводили однократное определение уровня исследуемых показателей.

Группу пациентов без эндотелиотропной терапии (n=30) составили пациенты, которые не получали препараты с возможным эндотелиотропным действием, забор крови у них производился однократно до начала лечения. Это обусловлено тем, что в предыдущих исследованиях нами были выявлено, что стандартная консервативная терапия не влияет на уровень исследуемых показателей [134, 170].

Объём консервативной терапии соответствовал «Национальным рекомендациям по лечению заболеваний периферических артерий» и включал препараты, улучшающие реологию крови, дезагреганты, гипохолестеринемические средства [96].

По данным литературы, до 60% пациентов с ОААНК страдают ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью [96, 97]. Поэтому наличие эндотелиотропных эффектов у препаратов «кардиологического» ряда может быть очень перспективным. Выбор и дозирование данных препаратов осуществлялось согласно рекомендациям кардиолога. Пациентам, которые не имели манифестирующей сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, назначался L-аргинин.

Всем пациентам проводилось определение уровня основных биохимических маркеров, отражающих функциональное состояние эндотелия: оксид азота (II), эндотелин-1, С-реактивный белок, супероксиддисмутаза, интегральная оценка перекисного окисления липидов, глутатионпероксидаза, VCAM, ICAM. Забор крови у пациентов осуществляли согласно дизайну исследования (рис. 5). Исходный уровень исследуемых показателей в группах сравнения и контрольной группе представлен в таблице 10.

Как видно из таблицы 10 уровень исследуемых показателей в группах сравнения и в группе здоровых добровольцев существенно отличаются, что говорит о нарушении ФСЭ у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

Кроме биохимических показателей, контрольными точками по которым оценивали результаты лечения, были УЗДСММ, тредмил-тест.

Полученные результаты в каждой группе пациентов представлены в таблицах 11-14.

Значения изучаемых показателей до начала лечения, М±m

Изучаемые показатели	Лозартан (n=28)	Периндоприл (n=30)	Небиволол (n=29)	L-аргинин (n=29)	Группа без эндотелиотропной терапии (n=30)	Контроль (здоровые добровольцы) (n=10)
НО, мкМ	7,33±3,09*	7,0±1,56*	7,62±1,25*	5,2±1,8*	6,52±1,3*	28,35±4,5
Э-1, фмоль/мл	0,54±0,07	0,86±0,29*	0,68±0,16*	0,55±0,21	0,54±0,11	0,23±0,1
СОД, Ед/мл	0,34±0,15	0,16±0,05*	0,26±0,04*	0,24±0,07*	0,18±0,03*	0,54±0,15
ГП, нг/мл	101,2±21,26*	126,85±2,64*	116,7±24,81*	125,67±25,66*	124,5±22,1*	74,0±9,60
ПОЛ, мкмоль/л	437,12±93,88*	873,18±13,72*	684,66±113,58*	709,29±120,15*	654,36±110,8*	611,72±23,4
СРБ, г/л	10,2±3,31*	7,0±1,29	6,13±0,63*	12,83±5,23	8,43±0,57*	5,0±1,2
VCAM, нг/мл	1080,41±55,52*	745,7±68,40*	850,21±75,25*	869,93±71,66*	780,34±77,5*	623,33±41
ICAM, нг/мл	449,96±54,24*	303,88±9,74*	296,73±15,59*	350,46±32,37*	346,3±16,9*	258,16±24

Условные обозначения: *– значимое отличие от группы контроля (p < 0,05)

Колебание исследуемых биохимических показателей у пациентов консервативной группы, получавших L-аргинин

Группа n=29	Препарат коррекции	Показатель	Визит				
			V ₀	V ₁	V ₂	V ₃	V ₄
Консервативное лечение	L-аргинин	Эндотелин-1, фмоль/мл	0,55±0,21		0,5±0,13	0,35±0,10	0,31±0,12
			100%		90,91%	63,64%	56,3%
		СРБ, г/л	12,83±5,23		8,83±1,77	5,75±0,47	5,0
			100%		68,83%	44,82%	38,98%
		VCAM, нг/мл	869,93±71,66		791,74±64,20	697,5±56,90	656,66±44,84
			100%		91,02%	80,18%	75,5%
		ICAM, нг/мл	350,46±32,37		382,13±29,88	442,29±39,19	411,5±55,2
			100%		109,03%	126,20%	117,41%
		ПОЛ, мкмоль/л	709,29±120,15		811,13±131,8	1031,08±246,73	953,65±210,73
			100%		114,35%	145,36%	134,45%
		СОД, Ед/мл	0,24±0,07		0,29±0,05	0,31±0,07	0,34±0,03
			100%		120,8%	129,16%	141,66%
		Глутатионпероксидаза, нг/мл	125,67±25,66		109,66±22,26	125,5±46,70	183±37,04
			100%		87,27%	99,87%	145,61%
		Метаболиты NO, мкМ	5,2±1,8		10,27±3,71	7,99±1,0	8,66±3,25
			100%		197,5%	153,6%	166%
		ЛПИ справа	0,79±0,08		0,87±0,09	0,82±0,14	0,85±0,08
			100%		110,12%	103,79%	107,59%
ЛПИ слева	0,50±0,12		0,54±0,11	0,46±0,06	0,57±0,11		
	100%		108%	92%	114%		

Примечание: V₀- исходные значения; V₁- забор крови через 10 дней, пациентам консервативных групп не проводился;

V₂- значения через 1 месяц; V₃- значения через 3 месяца; V₄- значения через 6 месяцев

Колебание исследуемых биохимических показателей у пациентов консервативной группы, получавших лозартан

Группа n=28	Препарат коррекции	Показатель	Визит				
			V ₀	V ₁	V ₂	V ₃	V ₄
Консервативное лечение	Лозартан	Эндотелин-1, фмоль/мл	0,54±0,07		0,45±0,03	0,6±0,07	0,54±0,11
			100%		83,3%	111,1%	100%
		СРБ, г/л	10,2±3,31		9,5±3,2	7±2	7,8±1,9
			100%		93,14%	68,63%	76,4%
		VCAM, нг/мл	1080,41±55,52		1162,86±99,37	926,16±115,20	584±70,59
			100%		107,63%	85,73%	54,06%
		ICAM, нг/мл	449,96±54,24		364,37±55,81	467,37±50,95	476,2±47,82
			100%		80,98%	103,86%	105,83%
		ПОЛ, мкмоль/л	437,12±93,88		736,84±97,2	726,91±120,54	1072,02±186,66
			100%		168,56%	166,29%	245,24%
		СОД, Ед/мл	0,34±0,15		0,48±0,04	0,61±0,26	0,42±0,1
			100%		141,2%	179,41%	123,52%
		Глутатионпероксидаза, нг/мл	101,2±21,26		112±37,17	162±24,24,71	161,2±30,67
			100%		110,67%	160,07%	159,28%
		Метаболиты NO, мкМ	7,33±3,09		10,99±2,07	10,03±3,36	14,8±3,3
			100%		149,93%	136,83%	201,9%
		ЛПИ справа	0,68±0,09		0,66±0,07	0,68±0,09	0,8±0,08
			100%		97,06%	100%	117,64%
ЛПИ слева	0,67±0,16		0,77±0,15	0,65±0,16	0,7±0,14		
	100%		114,92%	97,02%	104,47%		

Примечание: V₀- исходные значения; V₁- забор крови через 10 дней, пациентам консервативных групп не проводился;
V₂- значения через 1 месяц; V₃- значения через 3 месяца; V₄- значения через 6 месяцев

Колебание исследуемых биохимических показателей у пациентов консервативной группы, получавших небиволол

Группа n=29	Препарат коррекции	Показатель	Визит				
			V ₀	V ₁	V ₂	V ₃	V ₄
Консервативное лечение	Небиволол	Эндотелин-1, фмоль/мл	0,68±0,16		0,46±0,08	0,63±0,17	0,51±0,19
			100%		67,65%	92,65%	75%
		СРБ, г/л	6,13±0,63		6,37±1,11	7±1,61	5,16±0,16
			100%		103,91%	114,19%	84,18%
		VCAM, нг/мл	850,21±75,25		772,4±55,67	731,54±46,91	732,50±49,22
			100%		90,85%	86,05%	86,16%
		ICAM, нг/мл	296,73±15,59		326,20±20,68	287,34±12,17	322,50±42,44
			100%		109,93%	96,84%	108,68%
		ПОЛ, мкмоль/л	684,66±113,58		693,16±123,8	627,70±179,16	1027,08±147,15
			100%		101,24%	91,69%	150,01%
		СОД, Ед/мл	0,26±0,04		0,30±0,06	0,26±0,07	0,43±0,10
			100%		115,38%	100%	165,38%
		Глутатионпероксидаза, нг/мл	116,75±24,81		109,5±19,55	126,66±50,93	148±27,38
			100%		93,8%	108,48%	126,76%
		Метаболиты NO, мкМ	7,62±1,25		16,9±5,96	12,01±5,41	11,58±2,14
			100%		221,78%	157,61%	151,96%
		ЛПИ справа	0,72±0,09		0,73±0,07	0,71±0,06	0,76±0,09
			100%		101,38%	98,62%	105,55%
		ЛПИ слева	0,75±0,08		0,78±0,06	0,70±0,05	0,77±0,06
			100%		104%	93,34%	102,66

Примечание: V₀- исходные значения; V₁- забор крови через 10 дней, пациентам консервативных групп не проводился;
V₂- значения через 1 месяц; V₃- значения через 3 месяца; V₄- значения через 6 месяцев

Таблица 14

Колебание исследуемых биохимических показателей у пациентов консервативной группы, получавших периндоприл

Группа n=30	Препарат коррекции	Показатель	Визит				
			V ₀	V ₁	V ₂	V ₃	V ₄
Консервативное лечение	Периндоприл	Эндотелин-1, фмоль/мл	0,86±0,29		0,66±0,09	0,67±0,02	0,52±0,05
			100%		76,75%	77,91%	60,47%
		СРБ, г/л	7±1,29		9,6±3,42	7±1,55	6,14±0,98
			100%		137,14%	100%	87,82%
		VCAM, нг/мл	745,7±68,40		901,3±15,49	882,85±26,35	603,57±78,19
			100%		120%	118%	80,9%
		ICAM, нг/мл	303,88±9,74		294,60±12,04	322,28±11,91	343,42±13,77
			100%		96,95%	106,05%	113%
		ПОЛ, мкмоль/л	873,18±13,72		924,52±12,40	960,82±16,42	1107,86±9,08
			100%		105,87%	110,03%	126,87%
		СОД, Ед/мл	0,16±0,05		0,28±0,07	0,33±0,04	0,36±0,07
			100%		175%	206,25%	125%
		Глутатионпероксидаза, нг/мл	126,85±2,64		128±8,51	176,85±7,23	186,66±9,87
			100%		100,9%	139,41%	147,15%
		Метаболиты NO, мкМ	7±1,56%		9,31±1,05	12,33±1,01	13,15±1,99
			100%		133%	176,14%	187,85%
		ЛПИ справа	0,63±0,08		0,65±0,11	0,65±0,07	0,61±0,08
			100%		103,17%	103,17%	96,83%
		ЛПИ слева	0,58±0,04		0,56±0,04	0,61±0,04	0,62±0,07
			100%		96,56%	105,17%	106,89%

Примечание: V₀- исходные значения; V₁- забор крови через 10 дней, пациентам консервативных групп не проводился;

V₂- значения через 1 месяц; V₃- значения через 3 месяца; V₄- значения через 6 месяцев

Сравнение уровня колебаний исследуемых параметров в группах пациентов, принимавших различные препараты эндотелиотропной поддержки, представлены в виде диаграмм на рис. 24-30.

Как видно из диаграммы (рис. 24), все препараты исследования стимулируют секрецию оксида азота (II). Наиболее высокий прирост уровня NO получен в группах пациентов, принимавших небиволол и лозартан, но сроки реализации эффекта были различными. Согласно полученным результатам, максимальный эффект от приёма небиволола наблюдался уже через 1 месяц наблюдения, потом уровень снижался, но оставался выше исходных значений. У пациентов, принимавших лозартан, пик секреции NO наблюдался к 6 месяцу терапии.

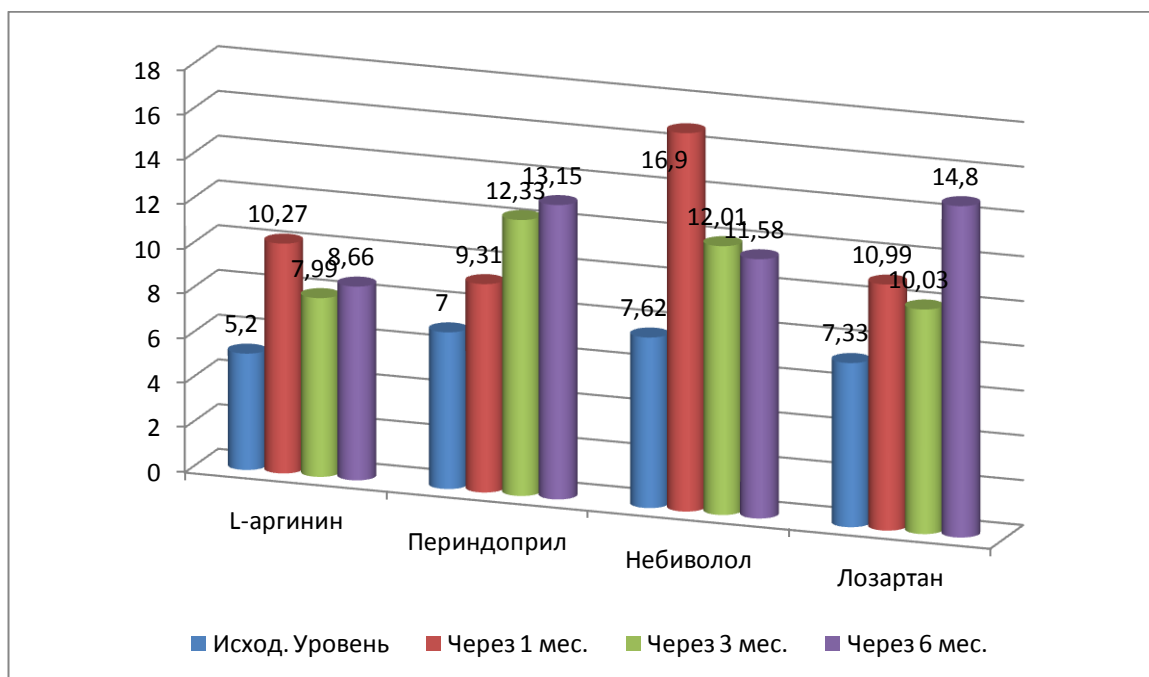


Рис. 24. Колебание уровня NO у пациентов разных групп (мкМ)

Интересна динамика уровня оксида азота (II) у пациентов, принимавших L-аргинин. Изначально пациенты этой группы имели самый низкий уровень NO, но уже через месяц прирост составил 197,5% ($p < 0,05$). После отмены препарата, наблюдалось снижение продукции NO, не достигающее исходных значений.

Увеличение секреции оксида азота (II) благотворно влияет на ФСЭ, ведёт к увеличению безболезненно проходимого расстояния и снижает риск прогрессирования атеросклероза.

Анализируя уровень Э-1, на фоне приёма препаратов различных групп, выявлена общая для всех тенденция к снижению исследуемого показателя (рис. 25). У пациентов, принимавших L-аргинин, уровень Э-1 снижался и после отмены препарата. Учитывая схожий эффект и в динамике NO, можно говорить о пролонгированном действии L-аргинина.

Также отмечено, что, несмотря на самый низкий уровень оксида азота (II) у пациентов первой группы, исходный уровень Э-1 был не самым высоким в исследовании, что можно было предположить, учитывая антагонистические свойства NO и Э-1.

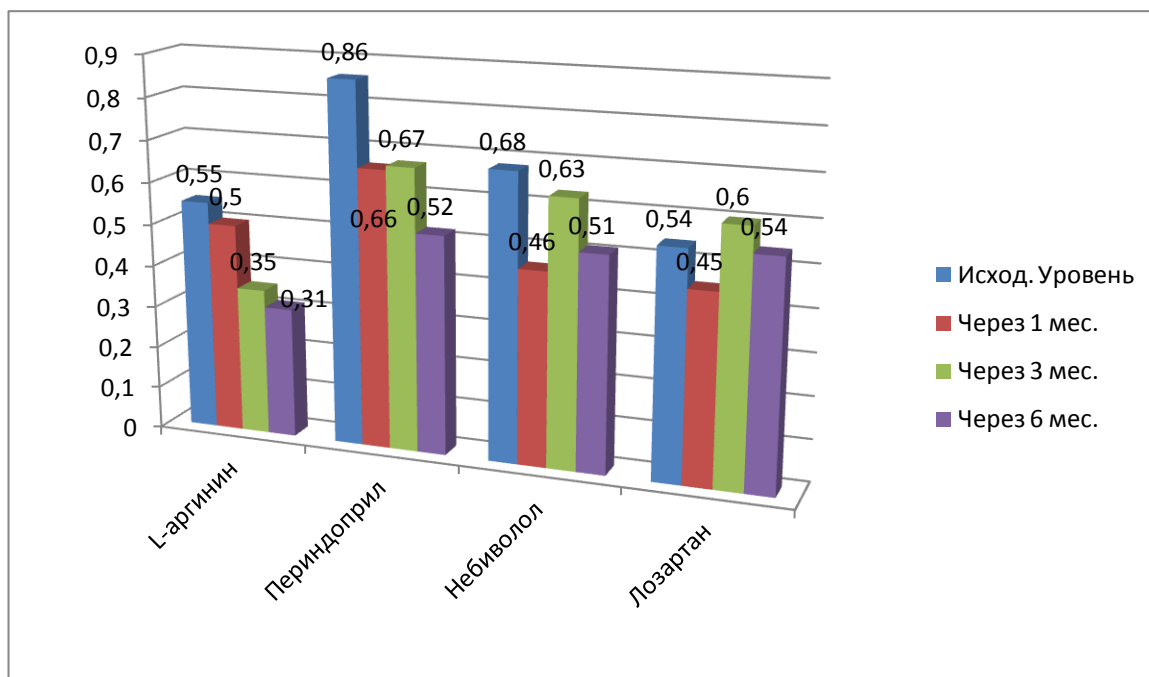


Рис. 25. Уровень эндотелина-1 в течение периода наблюдения (фмоль/мл)

Полученные результаты показали, что во всех группах к 6 месяцам наблюдения, за исключением L-аргинина, снижение уровня Э-1 наблюдалось до определенного уровня и составило 0,5-0,55 фмоль/мл.

Эндотелин-1 является мощным вазоконстриктором и то, что на фоне терапии препаратами исследования наблюдается его снижение, благотворно

влияет на ФСЭ. Это очень актуально, учитывая снижение или отсутствие проходимости магистральных артерий у пациентов данной группы, а уменьшение вазоконстрикторного эффекта эндотелина-1 позволяет улучшить функционирование коллатеральной сети и добиться желаемого клинического эффекта.

Известно, что в физиологических концентрациях эндотелин-1 вызывает релаксацию сосудов, а высоких спазм [14]. Поэтому выявленная в ходе исследования динамика говорит о том, что приём препаратов исследования приводит или, по крайней мере, приближает уровень Э-1 к физиологическому, что не только нивелирует его вазоконстрикторное действие, но и способствует расширению сосудов.

Как видно из диаграммы (рис. 26), изменение уровня супероксиддисмутазы носит различный характер, отличающийся как исходным уровнем, так и трендом. Однако к 6 месяцу наблюдения во всех группах уровень исследуемого показателя становится примерно одинаковым, что говорит о нормализации функционального состояния эндотелия.

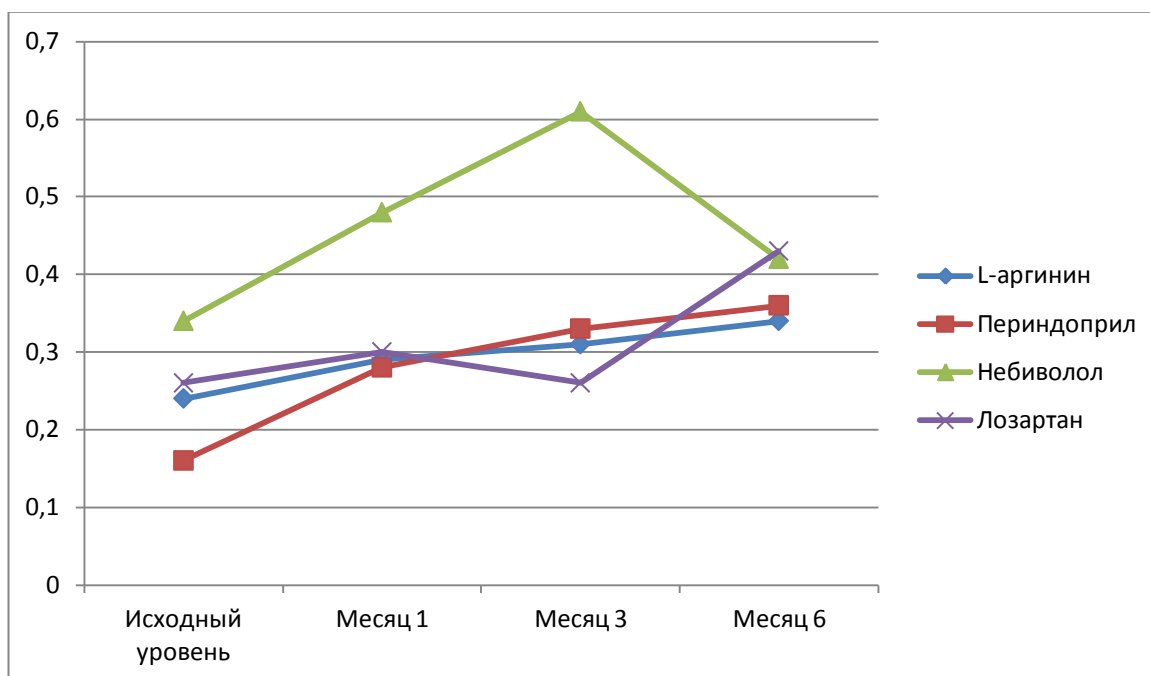


Рис. 26. Изменение значений СОД в исследуемых группах (Ед/мл)

Как известно, СОД является важным компонентом антиоксидантной системы, катализирует реакцию превращения супероксида в H_2O_2 . Оксид азота (II) и СОД конкурируют за супероксид-анион. При высокой активности СОД происходит её взаимодействие с супероксид-анионом и не образуется пероксинитрит, который образуется при взаимодействии NO и супероксид-аниона. При ингибировании активности СОД у пациентов с ОААНК весьма вероятно активное образование высокотоксичного для клеток пероксинитрита ($ONOO^-$). Активность СОД определяется уровнем компонентов системы перекисного окисления липидов.

Из диаграммы (рис. 27) следует, что колебание ПОЛ имеет такую же тенденцию, как и колебание СОД. А именно, к 6 месяцу наблюдения уровень ПОЛ во всех группах имел примерно одинаковое значение. Изменение активности компонентов системы ПОЛ (рис. 4) отражает, сформировавшееся на фоне эндотелиотропной терапии равновесие про- и антиоксидантных систем. Умеренная динамика компонентов перекисного окисления липидов снижает вероятность токсического влияния указанных процессов на клетку. Несмотря на рост процессов ПОЛ, их вероятный негативный эффект будет нивелироваться активностью компонентов АОС, таких как СОД и ГП.

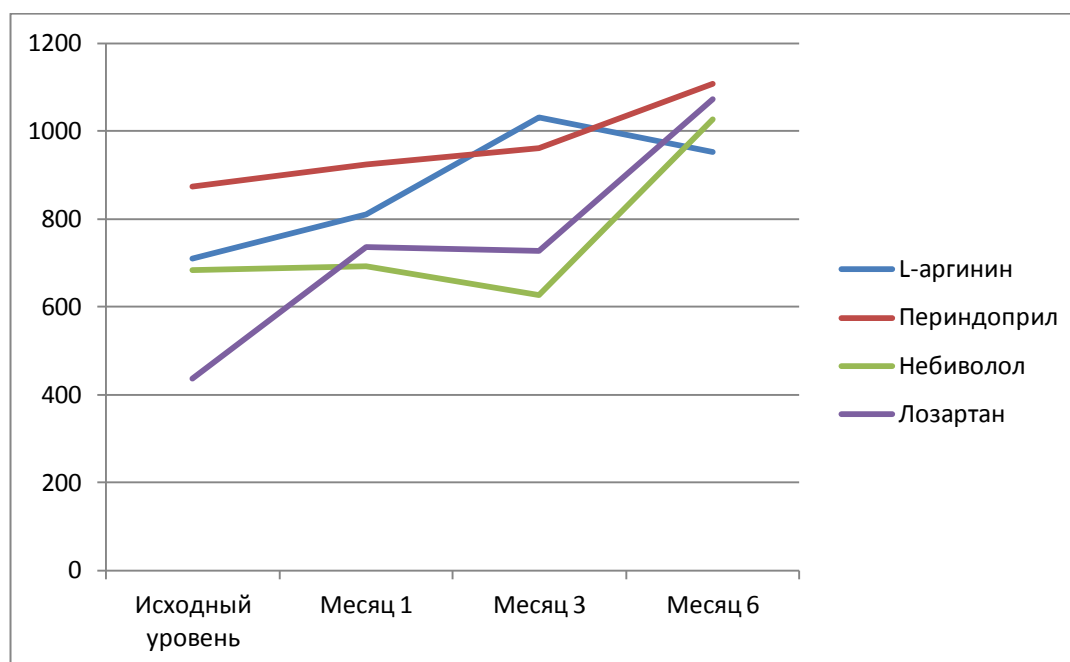


Рис. 27. Интегральная оценка активности компонентов ПОЛ (мкмоль/л)

Другим компонентом антиоксидантной системы динамика, которого изучалось в данном исследовании, является глутатионпероксидаза (рис. 28).

Система глутатиона нейтрализует компоненты ПОЛ и поддерживает в восстановленном состоянии SH-группы белков. Доказано, что эффективность ГП при взаимодействии с H_2O_2 в 1000 раз выше, чем у других составляющих АОС [10]. Данный факт говорит о большом значении активности ГП в защите клеток от H_2O_2 .

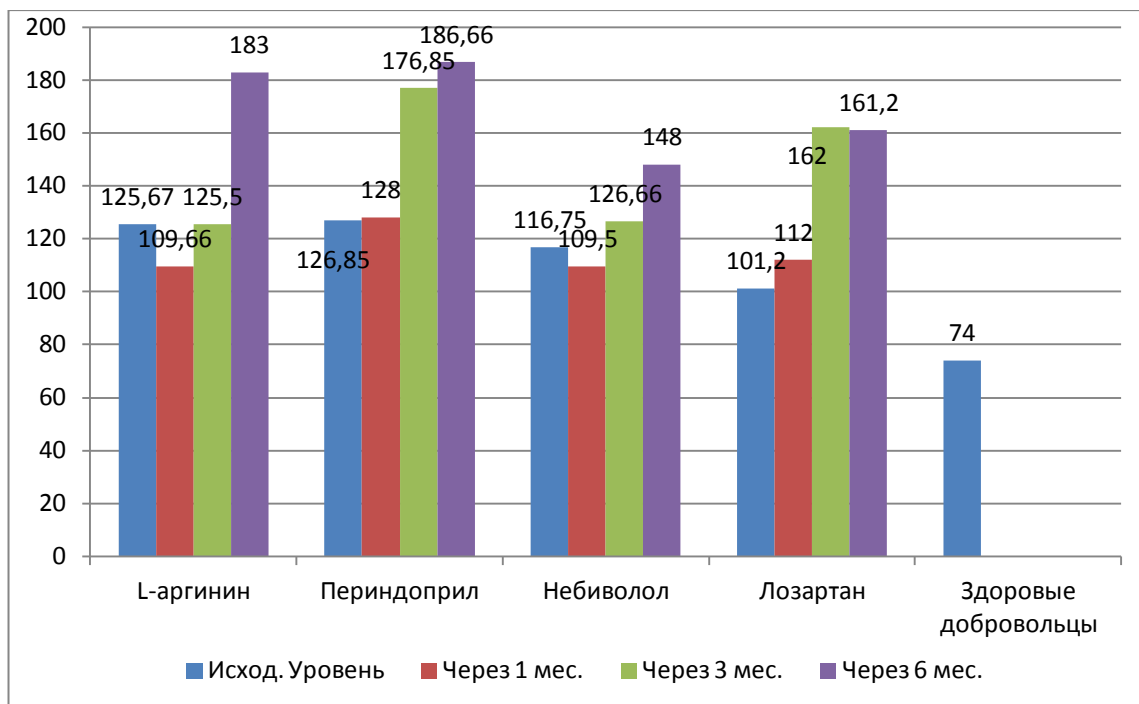


Рис. 28. Изменение активности глутатионпероксидазы в исследуемых группах (нг/мл)

Полученные результаты показали, что уровень ГП у пациентов с ОААНК достоверно выше, чем в группе здоровых добровольцев, поэтому данный показатель может служить одним из маркеров ФСЭ и эффективности эндотелиотропной терапии.

Высокая концентрация глутатионпероксидазы в сыворотке крови пациентов с ОААНК служит маркером активности АОС. ГП обезвреживает перекись водорода и супероксид-анион, которые разлагаются до воды и кислорода.

Значительное увеличение уровня ГП на фоне эндотелиотропной терапии можно считать прогностически благоприятным признаком эффективности проводимой терапии. Как и при оценке других показателей, в данном случае отмечается пролонгированное действие L-аргинина, проявляющееся в сохранении его положительных эффектов в течение длительного времени после его отмены. Максимальный уровень ГП был отмечен в группе пациентов, принимавших периндоприл (186,66 нг/мл).

Необходимо отметить, что максимальное увеличение уровня ГП при приёме препаратов исследования наблюдается через 3 месяца и сохраняется до 6 месяцев лечения. Учитывая, что уровень СОД через 3 месяца лечения начинает снижаться, высокая активность ГП является благоприятным фактором в снижении риска развития ЭД.

Динамика СРБ не имела статистически достоверного изменения за пределами физиологической нормы (до 10 г/л). Очевидно, данный маркер может иметь существенное значение у пациентов, которым проводилось оперативное вмешательство. При реконструктивных операциях развивается местная воспалительная реакция на протез, шовный материал.

Литературные данные доказывают, что воспалительные реакции увеличивают процесс гиперплазии интимы, следовательно, уровень СРБ и другие маркеры воспаления могут являться предикторами развития гиперплазии интимы [92- 94].

Другим маркером воспалительных процессов являются молекула межклеточной адгезии (ICAM) и сосудисто-клеточная молекула адгезии (VCAM). Отмечено, что ещё на доклиническом этапе развития ОААНК отмечается увеличение на поверхности эндотелия уровня VCAM и ICAM, что является необходимым условием для адгезии лейкоцитов на поверхности эндотелия артерий и проникновения в стенку сосудов [6, 47, 65].

В норме молекулы адгезии не «прилипают» к эндотелиальным клеткам. Их уровень увеличивается при действии различных факторов, повреждающих эндотелий [177, 220, 307].

В нашем исследовании у пациентов с ОААНК, которые получали консервативную терапию, и препарат эндотелиотропной поддержки уровень молекул адгезии менялся разнонаправлено.

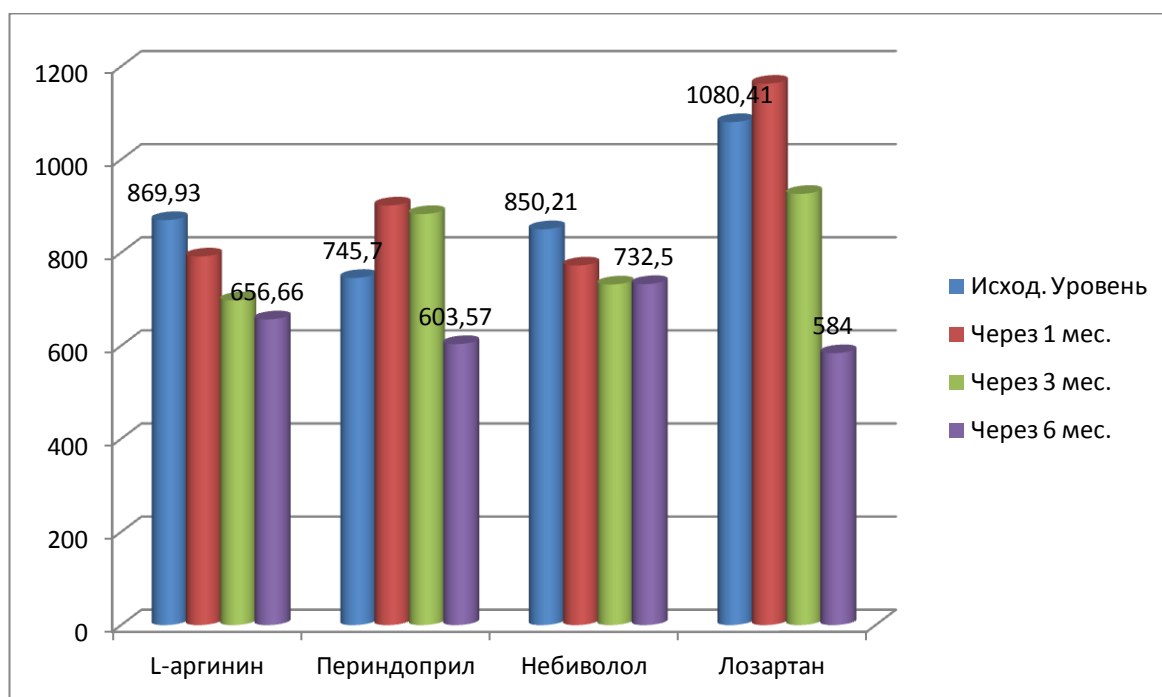


Рис. 29. Колебание уровня VCAM у пациентов различных групп ((нг/мл), $p < 0,05$)

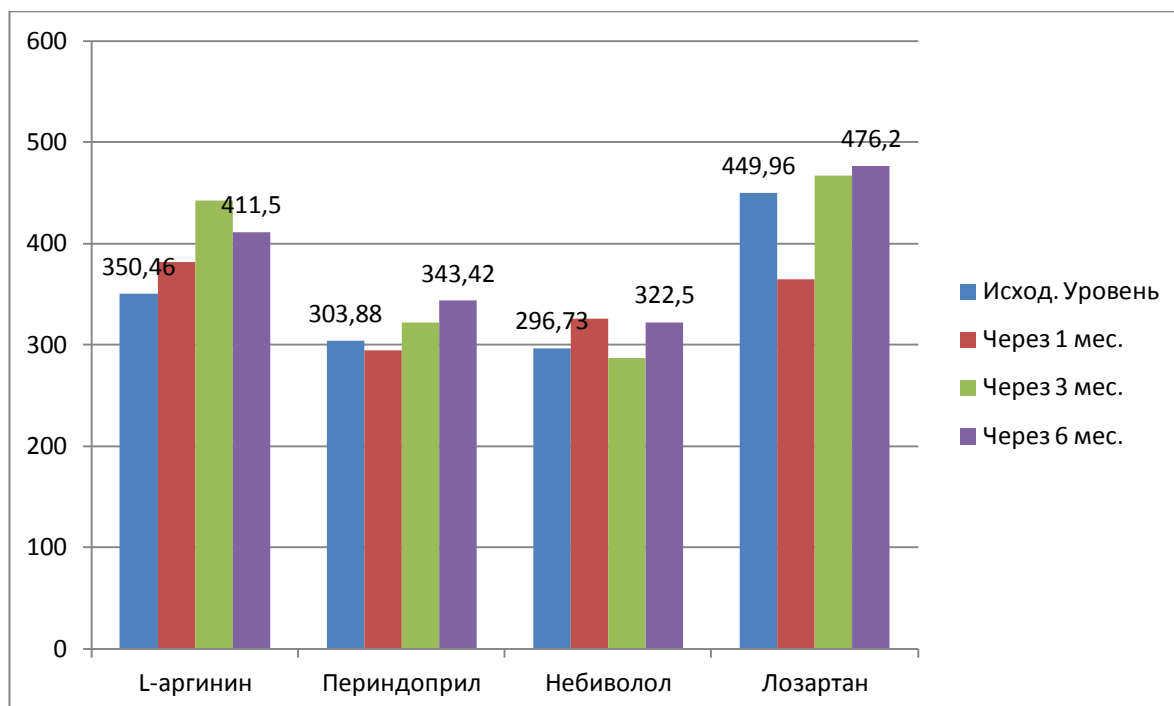


Рис. 30. Колебание уровня ICAM у пациентов различных групп ((нг/мл), $p > 0,05$)

Согласно полученным данным, эндотелиотропная терапия приводит к снижению уровня VCAM (рис. 29). Эта тенденция наблюдается во всех в группах исследования, но наиболее выраженная динамика отмечена в группе лозартана. В данной группе исходный уровень был выше, чем у пациентов других групп, но снижение было всё равно ниже, чем в других группах (584 нг/).

В группах пациентов, принимавших препараты, действие которых опосредовано через влияние на ангиотензин II, отмечены схожие изменения. После операции уровень VCAM увеличивался, а затем существенно снижался.

Выявленные изменения говорят об отсроченном эффекте препаратов, поэтому целесообразно в раннем послеоперационном периоде с целью профилактики ЭД назначение других препаратов исследования или их комбинации.

В группе небиволола исследуемый показатель снижался постепенно, и тенденция отмечена сразу после операции.

У пациентов, принимавших L-аргинин уровень VCAM снижался в течении всего периода наблюдения, даже после отмены препарата, что подтверждает пролонгированный эффект L-аргинина, выявленный и по другим биохимическим маркерам.

Некоторыми авторами отмечено, что в условиях гипоксии на 30% повышается содержание молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток, снижается синтез веществ, которые ингибируют рост ГМК, что ведёт к гиперплазии интимы. Поэтому указанный тренд (снижение уровня VCAM), выявленный в группах исследования, можно считать положительным эффектом эндотелиотропной терапии, направленной на коррекцию функционального состояния эндотелия.

Колебания межклеточной молекулы адгезии носит статистически недостоверное изменение, поэтому можно отметить, что данные препараты не оказывают существенного влияния на исследуемый показатель и его

динамика не может однозначно отражать изменений ФСЭ и эффективность проводимой терапии.

В ходе исследования мы оценивали динамику лодыжечно-плечевого индекса. Существенных изменений в ЛПИ у пациентов различных групп не наблюдалось ($p>0,05$). Эндотелиотропная терапия при консервативном лечении в основном направлена на коллатеральную сеть, которая не оказывает существенного влияния на уровень ЛПИ.

При проведении тредмил-теста у пациентов всех групп выявлено статистически достоверное увеличение безболезненно проходимого расстояния в среднем на 25-30% к 3 месяцу наблюдения ($p<0,05$), в дальнейшем показатели сохранились на прежнем уровне (рис. 31).

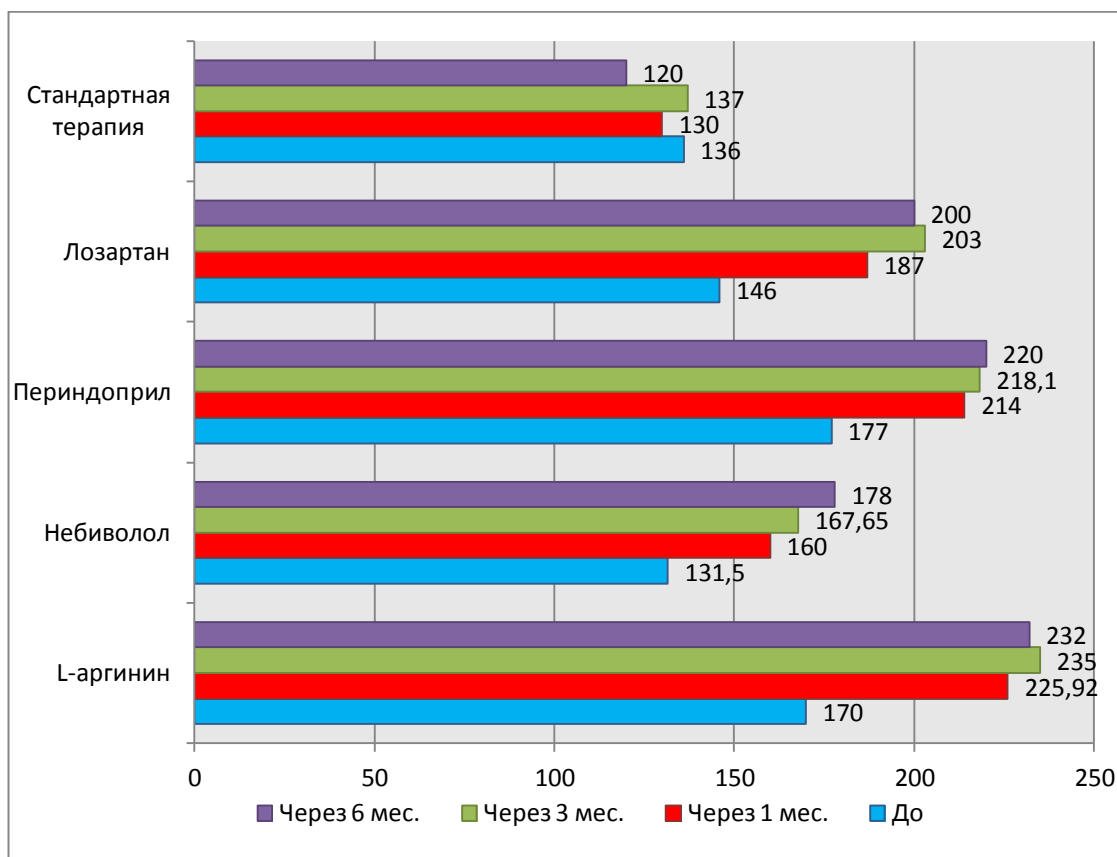


Рис. 31. Данные тредмил-теста у пациентов различных групп (м)

Наиболее выраженная динамика наблюдалась у пациентов, которые принимали L-аргинин. У пациентов, которые не принимали препаратов с возможным эндотелиотропным действием не выявлено статистически

достоверного увеличения безболезненно проходимого расстояния, но не было и ухудшения показателей.

Таким образом, полученные результаты показали, что исследуемые препараты обладают эндотелиотропными свойствами, проявляющимися в увеличении секреции NO, ГП и СОД, снижении уровня Э-1, VCAM. А приём этих препаратов ведет к коррекции функционального состояния эндотелия, что отражается на уровне всех биохимических эндотелиальных маркеров. Возможность длительного приёма препаратов «кардиологического» ряда позволяет проводить эндотелиотропную терапию в течение необходимого периода времени, что особенно актуально, учитывая большую распространенность ишемической болезни сердца и гипертонической болезни у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Так же выявлено пролонгированное действие L-аргинина, проявляющееся в сохранении его положительных эффектов в течение 5 месяцев после его отмены. Колебание уровня исследуемых показателей отражается в достигнутом положительном клиническом эффекте – увеличение расстояния, пройденного без боли.

Полученные в исследовании результаты проиллюстрированы в следующих клинических примерах.

Клинический пример №1.

Больной М., 1951 г.р. поступил на лечение в ОСХ РОККД 18.07.2011 (история болезни №6939), с диагнозом: облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, бедренно-подколенная окклюзия с обеих сторон, IIб стадия заболевания. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь 3 стадии, 2 степени, риск 3. ЛПИ 0,68 справа/ 0,31 слева. Тредмил-тест 120 метров. Проведён курс стандартной консервативной терапии. Пациенту назначен лозартан в дозе 25 мг в сутки. Для оценки эффективности проводимой терапии пациенту производился контроль биохимического и ангиологического статусов до начала лечения, через 1, 3 и 6 месяцев терапии. Динамика основных показателей представлена в таблице

15, другие параметры, исследуемые в данной работе, не имели достоверного колебания.

Таблица 15

Динамика основных биохимических и ангиологических параметров на фоне лечения лозартаном больного М.

Показатели/ сроки наблюдения	До начала лечения	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Тредмил-тест, м	120	130	145	180
ЛПИ, (справа/слева)	0,68/0,31	0,6/0,3	0,65/0,35	0,7/0,39
Метаболиты NO, мкМ	6,21	8,05	12,8	11,6
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,6	0,53	0,4	0,41
СОД, Ед/мл	0,89	0,63	0,39	0,69
ПОЛ, мкмоль/л	668,2	565,8	426,12	600
Глутатионпероксидаза, нг/мл	72	170	210	190
VCAM, нг/мл	1255	1001	820	670

Как видно из табл. 15, приём лозартана положительно влияет на функциональное состояние эндотелия, которое выражается в увеличении уровня оксида азота (II), глутатионпероксидазы, снижении уровня эндотелина-1, сосудистой молекулы адгезии. Основным критерием проводимой терапии являлось увеличение безболезненно проходимого расстояния, которое по данным тредмил-теста увеличилось с 120 до 180 метров.

Клинический пример №2.

Больной Е., 1947 г.р. поступил на лечение в ОСХ РОККД 30.04.2012 (история болезни №4210) на плановый курс консервативной терапии, с диагнозом: ОААНК, бедренно-подколенная окклюзия с обеих сторон, IIb стадия заболевания. ЛПИ 0,66 справа/ 0,66 слева. Тредмил-тест 140 метров. Проведён курс консервативной терапии. Учитывая отсутствие необходимости в приёме препаратов «кардиологического» ряда, используемых в рамках работы был назначен L-аргинин по 500 мг 2 раза в сутки в течение 1 месяца. Эффективность терапии пациенту оценивали через

1, 3 и 6 месяцев лечения. Динамика основных показателей представлена в таблице 16.

Таблица 16

Динамика основных биохимических и ангиологических параметров на фоне лечения L-аргинином больного Е.

Показатели/ сроки наблюдения	До начала лечения	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Тредмил-тест, м	140	165	170	205
ЛПИ, (справа/слева)	0,66/0,66	0,5/0,64	0,5/0,61	0,69/0,69
Метаболиты NO, мкМ	7,8	18,5	13,638	13,7
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,5	0,3	0,4	0,2
СОД, Ед/мл	0,3	0,4	0,26	0,36
ПОЛ, мкмоль/л	1005,6	1239,93	1139,97	1714,25
Глутатионпероксидаза, нг/мл	74	96	134	168
VCAM, нг/мл	771,25	731,5	715	560

Данный клинический пример, демонстрирует улучшение функционального состояния эндотелия на фоне приёма L-аргинина. Выявлено увеличение секреции NO, ГП, снижение уровня эндотелина-1, VCAM. Уровень Э-1 снижается до уровня физиологических концентраций, что ведёт к вазорелаксации. Динамика СОД и ПОЛ отражает взаимное влияние про- и антиоксидантных систем. И отсутствие приоритета у перекисного окисления липидов препятствует прогрессированию атеросклероза. Улучшение ангиологического статуса определяется увеличением безболезненно проходимого расстояния, которое по данным тредмил-теста увеличилось со 140 до 205 метров.

Клинический пример №3.

Больной С., 1958 г.р. поступил в ОСХ РОККД 06.07.2011 (история болезни №6674), с диагнозом: облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, бедренно-подколенная окклюзия с обеих сторон, Па стадия заболевания. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь 2 стадии, 2 степени, риск 3. ЛПИ 0,75 справа/ 0,62 слева. Тредмил-тест 205

метров. Проведён курс консервативной терапии. Пациенту назначен периндоприл в дозе 10 мг в сутки. Определение биохимического и ангиологического статусов проводили до начала лечения, через 1, 3 и 6 месяцев терапии. Динамика основных показателей представлена в таблице 17.

Данный клинический пример интересен тем, что до начала лечения при относительно невысокой стадии заболевания (IIa стадия по классификации Фонтейна-Покровского), в биохимическом анализе отмечается значительное угнетение секреции NO, компонентов антиоксидантной системы (СОД, ГП) и высокий уровень воспалительных маркеров (VCAM) и вазоконстриктора – эндотелина-1. На фоне лечения отмечается увеличение уровня NO и ГП, воспалительная реакция купирована, уровень Э-1 снизился. Указанные изменения являются фактором профилактики риска прогрессирования атеросклероза. Безболезненно проходимое расстояние на фоне лечения значительно увеличилось с 205 до 390 метров, что является хорошим клиническим эффектом терапии.

Таблица 17

Динамика основных биохимических параметров на фоне лечения периндоприлом больного С.

Показатели/ сроки наблюдения	До начала лечения	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Тредмил-тест, м	205	230	330	390
ЛПИ, (справа/слева)	0,75/0,62	0,73/0,73	0,75/0,65	0,75/0,65
Метаболиты NO, мкМ	5,5	10,2	12,7	25,1
Эндотелин-1, фмоль/мл	1,4	0,6	0,8	0,6
СОД, Ед/мл	0,19	0,33	0,39	0,19
ПОЛ, мкмоль/л	457,75	723,67	842,26	877,31
Глутатионпероксидаза, нг/мл	50	68	120	166
VCAM, нг/мл	1022,5	1280	1010	690

Клинический пример №4.

Больной К., 1951 г.р. находился на амбулаторном лечении в ДКО РОККД с 08.04.2011, с диагнозом: облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, бедренно-подколенная окклюзия справа, Пб стадия заболевания. Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь 2 стадии, 2 степени, риск 3. ЛПИ 0,5 справа/ 1,0 слева. Тредмил-тест 170 метров. Так как пациент впервые проходил лечение по поводу данного заболевания и проходил без боли относительно большое расстояние был выполнен курс консервативной терапии. В качестве препарата эндотелиотропной поддержки с учётом сопутствующих заболеваний был назначен небиволол в дозе 10 мг в сутки. Контроль эффективности проводимой терапии осуществлялся согласно дизайну исследования. Динамика основных показателей представлена в таблице 18, другие параметры, исследуемые в данной работе, не имели достоверного колебания.

Таблица 18

Динамика основных биохимических параметров на фоне лечения
небивололом больного К.

Показатели/ сроки наблюдения	До начала лечения	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Тредмил-тест, м	170	200	225	240
ЛПИ, (справа/слева)	0,5/1,0	0,57/1,03	0,62/0,93	0,54/0,83
Метаболиты NO, мкМ	8,1	15,496	12,142	13,5
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,4	0,4	0,2	0,2
СОД, Ед/мл	0,37	0,22	0,44	0,6
ПОЛ, мкмоль/л	908,75	892,16	414	627,62
Глутатионпероксидаза, нг/мл	82	100	112	94
VCAM, нг/мл	735,25	608,4	885	1090

Представленный пример использования небиволола с целью коррекции эндотелиальной дисфункции, подтверждает эффективность данного препарата. Отмечается увеличение уровня оксида азота (NO), наиболее значительное в первый месяц терапии. Колебание глутатионпероксидазы умеренное, выраженное снижение уровня эндотелина-1 до физиологической нормы. Сосудистая молекула адгезии (VCAM) показала снижение только в 1 месяц, затем уровень вырос, что говорит о возможной воспалительной составляющей в генезе патологии. Уровень СОД и ПОЛ соответствует тенденции, описанной в предыдущих клинических примерах. Увеличение безболезненно проходимого расстояния с 170 до 240 метров говорит об эффективности терапии и своевременности начала лечения, хорошем эндотелиальном резерве, о котором будет говориться соответствующей главе, у пациентов с низкими стадиями заболевания.

3.1.3. Эффективность эндотелиотропной терапии в профилактике рестеноза зон реконструкции

На сегодняшний день реконструктивные операции являются одним из основных методов лечения пациентов с ОААНК IIb-IV стадий заболевания по классификации Фонтейна-Покровского. Однако в течение 5 лет до 40% протезов перестают функционировать. Одной из причин неудовлетворительных отдалённых результатов реконструктивной хирургии ОААНК является рестеноз зоны реконструкции вследствие гиперплазии неоинтимы. В настоящее время эндотелиальная дисфункция считается основной причиной развития гиперплазии интимы. Поиск путей фармакологической коррекции ЭД определил несколько групп лекарственных препаратов с возможным эндотелиотропным эффектом. Коррекция ЭД может привести к снижению риска гиперплазии интимы и рестеноза зон анастомозов после реконструктивных операций при ОААНК.

В исследование включено 98 пациентов, страдающих ОААНК IIb-III стадий заболевания по классификации Фонтейна-Покровского, которые были

разделены на 4 группы в зависимости от препарата эндотелиотропной поддержки. Всем пациентам выполнялись реконструктивные операции на артериях нижних конечностей с использованием синтетического аллопротеза. В качестве препаратов эндотелиотропной поддержки использовались: L-аргинин, периндоприл, небиволол и лозартан.

Контрольную группу (47 случаев) составили пациенты, которым выполнялись реконструктивные операции, но они не получали препараты с возможным эндотелиотропным действием (ретроспективный анализ).

Согласно дизайну исследования все пациенты в послеоперационном периоде получали традиционную консервативную терапию, согласно «Национальным рекомендациям по лечению заболеваний периферических артерий» [96]. Распределение пациентов по группам представлено в диаграмме (рис. 32).

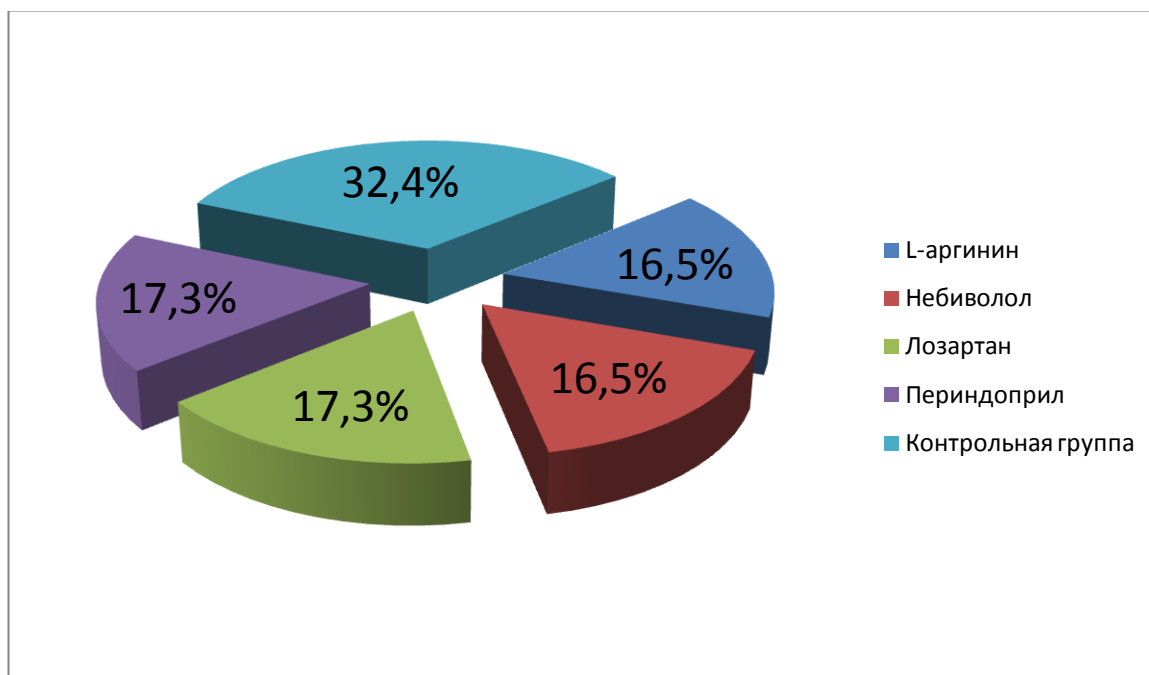


Рис. 32. Распределение пациентов, которым проводились реконструктивные операции, по группам (%)

С целью оценки влияния препаратов исследования на ФСЭ, пациентам 1-4 групп проводилось определение основных маркеров ФСЭ, согласно дизайну исследования (рис. 4).

Для оценки проходимости сосудистых анастомозов всем пациентам выполнялось ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС). Исследование выполнялось при выписке из стационара, через 3 и 6 месяцев после операции.

При УЗДС оценивались: толщина слоя интима-медиа, наличие неоинтимы, наличие атеросклеротических бляшек и процент стеноза просвета артерий. Результат УЗДС при выписке пациента из стационара считался контрольным, в сравнении с которым оценивались последующие исследования.

Так же всем пациентам проводилось определение ЛПИ, тредмил-теста, оценка общеклинического и ангиологического статуса.

Определение толщины комплекса интима-медиа производилось на участке артерии в непосредственной близости от дистального анастомоза. Увеличение толщины комплекса по сравнению с исходным, расценивалось как прогрессирование атеросклеротического процесса. Значение толщины комплекса интима-медиа при выписке из стационара составило $1,4 \pm 0,1$ мм. При прогрессировании атеросклероза толщина указанных структур стенки артерии составила $1,9 \pm 0,2$ мм ($p < 0,05$).

Утолщение интимы в месте контакта стенки артерии и протеза интерпретировалось как гиперплазия неоинтимы ($2,8 \pm 0,3$ мм, $p < 0,05$).

Согласно полученным результатам, через 3 месяца после операции во всех группах все протезы функционируют. Но в группе ретроспективного анализа наблюдаются наиболее выраженные изменения (табл. 19).

У 20 (42,5%) пациентов имелись УЗИ-признаки наличия гиперплазированной неоинтимы, у 7 (14,9%) пациентов имелись признаки прогрессирования атеросклероза, проявлявшиеся увеличением толщины слоя интима-медиа, у 20 (42,5%) пациентов отсутствовали признаки, характерные для неоинтимы и прогрессирования атеросклероза.

Результаты ультразвукового мониторинга проходимости зон реконструкции у пациентов различных групп через 3 месяца после операции

Группа исследования	Группа L-аргинина (n=24)	Группа периндоприла (n=25)	Группа небиволола (n=24)	Группа лозартана (n=25)	Контрольная группа (n=47)
Тромбоз протеза	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Гиперплазия неоинтимы	3 (12,5%)*	3 (12%)*	4 (16,6%)*	6 (24%)*	20 (42,55%)
Прогрессирование атеросклероза	2 (8,3%)*	4 (16%)	4 (16,6%)	4 (16%)	7 (14,9%)
Пройодимость не нарушена	19 (79,1%)*	18 (72%)*	16 (66,7%)*	15 (60%)*	20 (42,55%)

*-статистически достоверное различие в сравнении с контрольной группой (p<0,05)

Как видно из полученных результатов, через 3 месяца при отсутствии технических и методологических погрешностей все шунты функционируют во всех группах (табл. 19). В группах пациентов, получавших эндотелиотропную терапию, выявлены менее выраженные изменения в зоне сосудистого анастомоза, обусловленные меньшим развитием гиперплазии неоинтимы.

При УЗДС зон анастомозов у пациентов группы L-аргинин было выявлено, что у 3 (12,5%) пациентов имеется гиперплазия неоинтимы в зоне дистальных анастомозов высотой до 2,0 мм, у 2 (8,3%) пациентов было утолщение комплекса интима-медиа, что расценено как прогрессирование атеросклероза. Данный признак встречался примерно с одинаковой частотой во всех группах, включая контрольную (14-16%), и лишь в группе L-аргинина он был ниже и составил 8,3%.

Однако, по данным УЗДС, у 42,55% пациентов контрольной группы имеются предпосылки к развитию тромбоза протеза вследствие гиперплазии

неоинтимы. Частота развития рестеноза вследствие избыточного разрастания неоинтимы в группах с эндотелиотропной поддержкой составила от 12 до 24%.

Клинических признаков рестеноза, таких как изменение ЛПИ или тредмил-теста, не выявлено. Наиболее часто изменения выявлялись в дистальном анастомозе (70% наблюдений).

Через 6 месяцев наблюдения пациентам было повторно произведено УЗДС зон анастомозов (табл. 20), определение ЛПИ, тредмил-теста, оценка ангиологического статуса.

Таблица 20

Результаты ультразвукового мониторинга проходимости зон реконструкции у пациентов различных групп через 6 месяцев после операции

Группа исследования	Группа L-аргина (n=24)	Группа периндоприла (n=25)	Группа небиволола (n=24)	Группа лозартана (n=25)	Контрольная группа (n=47)
Гиперплазия неоинтимы	3 (12,5%)*	3 (12%)*	5 (20,8%)*, из них 1 тромбоз протеза	7 (28%)*, из них 1 тромбоз протеза	21 (44,7%), из них 10 тромбозов протеза
Прогрессирование атеросклероза	2 (8,3%)*	6 (24%), из них 3 тромбоз протеза	7 (29,1%), из них 3 тромбоз протеза	7 (28%), из них 3 тромбоза протеза	14 (29,8%), из них 6 тромбозов протеза
Проподимость не нарушена	19 (79,1%)*	16 (64%)*	12 (50%)*	11 (44%)*	12 (25,5%)
Тромбоз протеза	2 (8,3%)*	3 (12%)*	4 (16,6%)*	4 (16%)*	16 (34%)

*-статистически достоверное различие в сравнении с контрольной группой (p<0,05)

Как видно из таблицы 20 и рисунков 33-34, эндотелиотропная терапия значительно снижает частоту рестенозов, обусловленных гиперплазией

неоинтимы. Наиболее низкая частота образования неоинтимы отмечена в группе пациентов, которые в качестве эндотелиотропной поддержки принимали периндоприл и L-аргинин. Но и в группах пациентов, принимавших лозартан и небиволол количество рестенозов почти в 2 раза ниже, чем в контрольной группе (20,8%; 28% и 44,7% соответственно).

Это особенно актуально, учитывая высокую частоту встречаемости артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца у пациентов с ОААНК (до 60%), что позволяет проводить эндотелиотропную терапию в течение длительного периода времени без увеличения количества лекарственных препаратов, принимаемых пациентом.

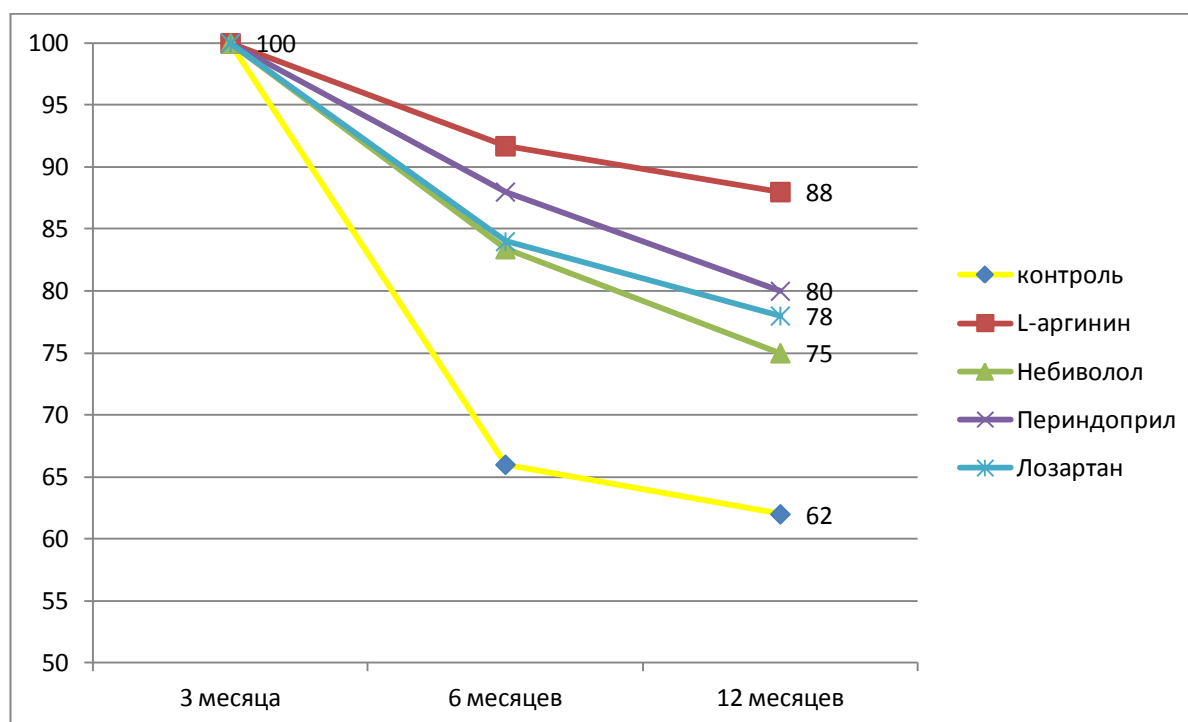


Рис. 33. Количество функционирующих протезов в различные сроки после операции (%)

В большинстве случаев первым клиническим симптомом рестеноза зоны реконструкции являлся тромбоз протеза. Уровень ЛПИ соответствовал послеоперационному уровню, уменьшения безболезненно проходимого расстояния по данным тредмил-теста не было. Как и при исследовании через

3 месяца после операции в 70% случаев в дистальном анастомозе указанные явления были выражены значительно. Возможно, данный факт объясняется особенностями гемодинамики в зоне периферического анастомоза и состоянием периферического русла в развитии рестеноза зоны реконструкции.

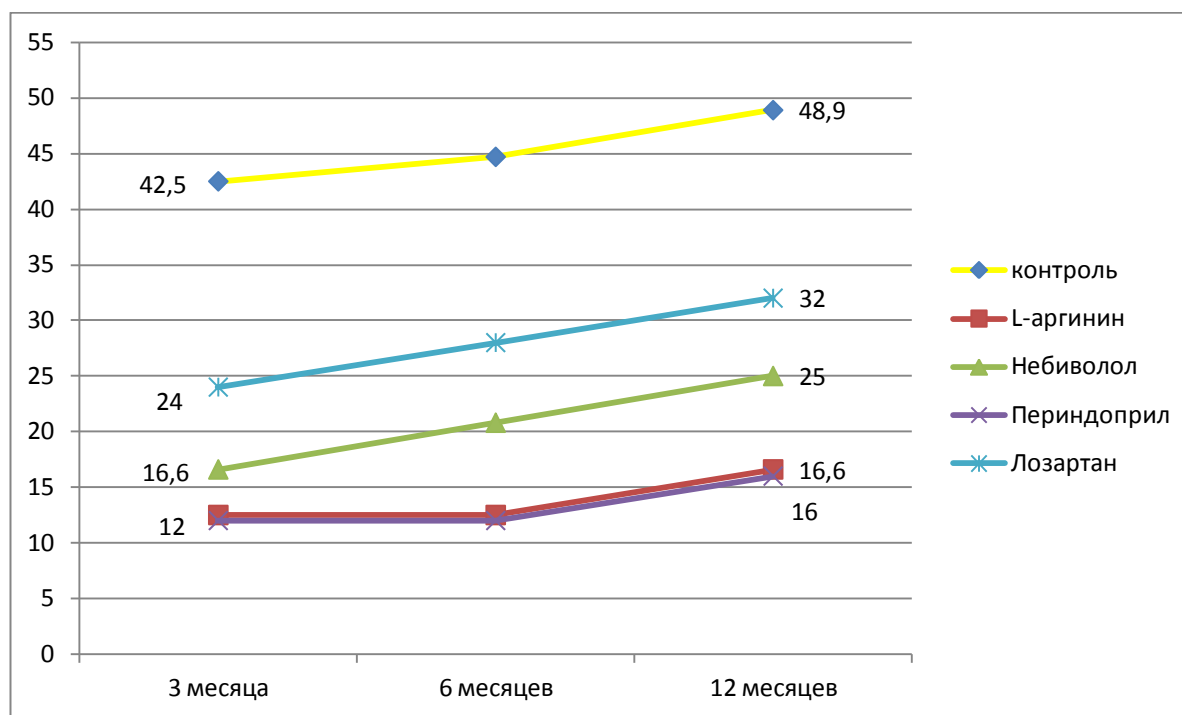


Рис. 34. Частота гиперплазии неоинтимы в различные сроки после операции (%)

По данным УЗДС частота прогрессирования атеросклероза после реконструктивных операций примерно одинакова во всех группах (от 24% до 29,8%), за исключением пациентов, которые принимали L-аргинин (8,3%).

Высокая частота тромбозов на фоне прогрессирования атеросклероза, возможно, связана с интраоперационной переоценкой путей оттока, что приводит к достаточно быстрому, в срок до 6 месяцев, тромбозу протеза.

Общее количество тромбозов протезов в группах исследования, соответствует частоте гиперплазии неоинтимы. В группах пациентов с эндотелиотропной поддержкой случаев тромбоза протеза существенно меньше (8,3-16%), чем в контрольной группе (34%).

Через 6 месяцев количество пациентов с патологическими изменениями сосудов было тем же, однако изменения носили более выраженный характер. А развившиеся у этих пациентов тромбозы протеза свидетельствуют о прогрессировании гиперплазии неоинтимы, т.е. процесс рестеноза в зоне реконструкции может продолжаться достаточно долго, что необходимо учитывать в профилактике данного состояния и планировании стратегии медикаментозной терапии.

Ещё одним инструментальным показателем, по которому судили о проходимости магистральных сосудов, являлся лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ). Согласно полученным данным развитие рестеноза не влияло на колебание ЛПИ. Как видно из табл. 21-24, после реконструкции уровень этого показателя значительно увеличивался, прирост составил от 150% до 200% в зависимости от исходной уровня окклюзии и степени поражения магистральных артерий. После операции уровень ЛПИ практически соответствовал нормальному значению ($0,92 \pm 0,1$). В дальнейшем также не выявлено статистически достоверного изменения показателей ЛПИ. Необходимо отметить, что в данном анализе учитывались только пациенты с функционирующими протезами.

Таким образом, можно говорить о «мнимом благополучии», так как при нормальном ЛПИ гиперплазия неоинтимы развивается и первым клиническим признаком рестеноза является тромбоз протеза.

Оценить возможную эффективность препаратов исследования в увеличении безболезненно проходимого расстояния у оперированных пациентов достаточно сложно. После успешной реконструкции дистанция безболевого ходьбы увеличивается значительно и данный эффект обусловлен, в первую очередь, восстановлением магистрального кровотока. Эффективность эндотелиотропной терапии в увеличении данного показателя, согласно данным главы 3.1.2., составляет до 20-30%. Поэтому эффект от реконструкции нивелирует влияние эндотелиотропной терапии.

При сравнении результатов тредмил-теста после реконструктивных операций у пациентов групп сравнения и группы ретроспективного анализа достоверного различия дистанции безболевого ходьбы не выявлено.

В работе доказана эффективность исследуемых препаратов в снижении гиперплазии неоинтимы и частоты рестенозов зоны реконструкции. Для определения влияния проводимой терапии на функциональное состояние эндотелия, в соответствии с дизайном исследования (рис. 4), проведено определение биохимического статуса на различных сроках после операции.

Колебание исследуемых биохимических показателей у пациентов оперативных групп, представлено в таблицах 21-24.

Как видно из табл. 21-24, уровень NO у пациентов с ОААНК значительно снижен. Согласно литературным данным уровень NO в группе здоровых добровольцев равен от 20 до 60 мкМ [4]. В наших исследованиях уровень оксида азота (II) у здоровых добровольцев составил 28,35 мкМ [164, 170].

При сравнении влияния проводимой терапии на функциональное состояние эндотелия выявлено, что на фоне эндотелиотропной терапии во всех группах отмечается увеличение секреции NO ($p < 0,05$), но имеется ряд особенностей (рис. 35).

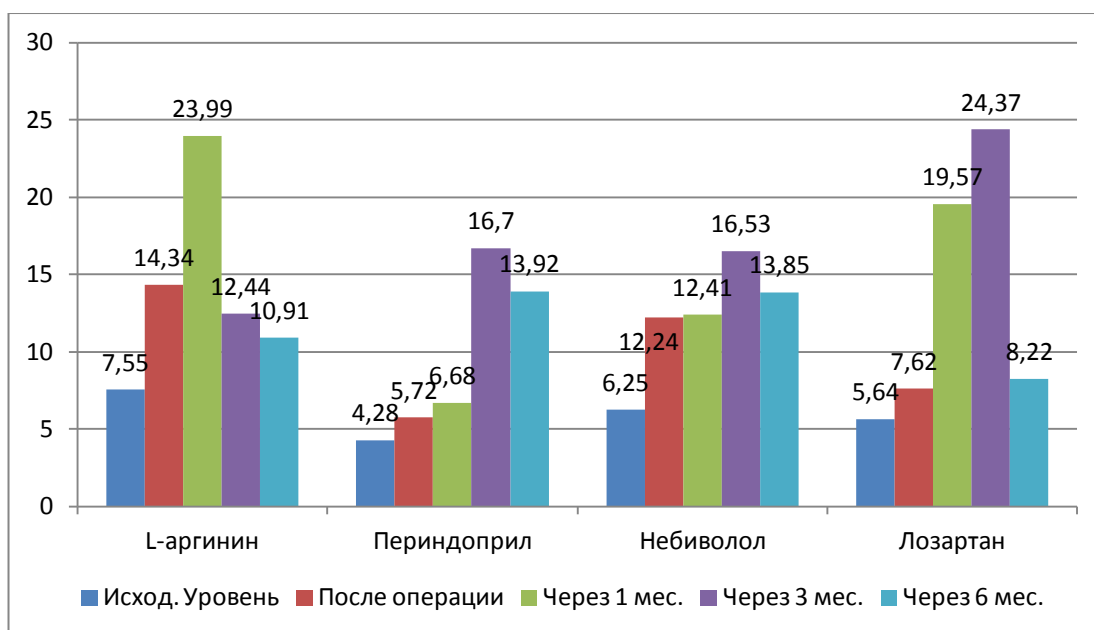


Рис. 35. Уровень NO в различные сроки после операции (мкМ)

Колебание исследуемых биохимических показателей и ЛПИ у пациентов оперативной группы, получавших небиволол

Группа n=24	Препарат коррекции	Показатель	Визит				
			V ₀	V ₁	V ₂	V ₃	V ₄
Оперативное лечение	Небиволол	Эндотелин-1, фмоль/мл	0,65±0,16	0,56±0,12	0,46±0,07	0,53±0,12	0,52±0,07
			100%	86,16%	70,77%	81,54%	80%
		СРБ, г/л	14,57±4,13	49,66±12,07	13,37±4,08	6,5±1,95	13,71±4,71
			100%	340,83%	91,77%	44,62%	94,1%
		VCAM, нг/мл	946,25±138,47	999,44±117,91	850±108,38	596,66±91,12	608,57±77,57
			100%	105,62%	89,83%	63,06%	64,32%
		ICAM, нг/мл	452,51±45,61	348,88±30,85	419,62±40,3	454±37,12	503,14±36,18
			100%	77,1%	92,74%	100,33%	111,18%
		ПОЛ, мкмоль/л	1287,6±119,17	1681,43±121,52	1452,9±123,2	833,57±133,32	976,31±151,91
			100%	130,58%	112,83%	64,74%	75,83%
		СОД, Ед/мл	0,43±0,1	0,34±0,06	0,41±0,09	0,53±0,13	0,35±0,07
			100%	79,07%	95,35%	123,25%	81,4%
		Глутатионпероксидаза, нг/мл	117,14±15,15	126,77±22,18	132,25±14,34	173,33±18,69	137,6±18,34
			100%	108,22%	112,89%	147,96%	117,46%
		Метаболиты NO, мкМ	6,25±1,1	12,24±2,12	12,41±1,39	16,53±5,68	13,85±5,7
			100%	195,84%	198,56%	264,48%	221,6%
		ЛПИ справа	0,72±0,11	0,92±0,06	1,01±0,03	0,94±0,06	0,83±0,12
			100%	127,77%	140,27%	130,55%	115,27%
		ЛПИ слева	0,37±0,11	0,72±0,08	0,79±0,06	0,67±0,08	0,54±0,08
			100%	194,59%	213,51%	181,08%	145,94%

Примечание: V₀- исходные значения; V₁- значения через 10 дней после операции; V₂- значения через 1 месяц; V₃- значения через 3 месяца; V₄- значения через 6 месяцев

Таблица 22

Колебание исследуемых биохимических показателей и ЛПИ у пациентов оперативной группы, получавших L-аргинин

Группа n=24	Препарат коррекции	Показатель	Визит				
			V ₀	V ₁	V ₂	V ₃	V ₄
Оперативное лечение	L-аргинин	Эндотелин-1, фмоль/мл	0,41±0,04	0,52±0,04	0,44±0,06	0,48±0,17	0,35±0,07
			100%	126,82%	107,31%	117,073%	85,37%
		СРБ, г/л	17±1,5	49,22±2,34	8,85±2,24	13,28±6,18	9,5±2,55
			100%	289,52%	52,06%	78,12%	55,89%
		VCAM, нг/мл	858,97±34,06	792,72±13,97	1002,49±66,7	985,85±62,10	955±95,23
			100%	92,29%	116,7%	114,77%	111,17%
		ICAM, нг/мл	442,46±36,35	433,92±35	482,91±31,59	471,32±41,09	438±36,33
			100%	98,07%	109,14%	106,52%	99%
		ПОЛ, мкмоль/л	934,32±16,95	1074,54±66,54	830,62±41,43	682,11±10,48	975,39±19,89
			100%	115%	88,91%	73,01%	104,39%
		СОД, Ед/мл	0,28±0,03	0,19±0,03	0,23±0,02	0,19±0,04	0,31±0,03
			100%	67,86%	82,15%	67,86%	110,71%
		Глутатионпероксидаза, нг/мл	105,66±8,34	82,44±12,49	114±6,2	82±12,4	110,33±14,37
			100%	78,03%	107,89%	77,61%	104,41%
		Метаболиты NO, мкМ	7,55±1,68	14,34±0,5	23,99±1,42	12,44±1,68	10,91±1,6
			100%	189,9%	317,7%	164,7%	144,5%
		ЛПИ справа	0,51±0,13	0,92±0,04	0,95±0,06	0,96±0,06	0,95±0,06
			100%	180,39%	186,25%	188,23%	186,25%
		ЛПИ слева	0,46±0,13	0,86±0,06	0,84±0,07	0,89±0,07	0,91±0,06
			100%	186,95%	182,6%	193,47%	197,82%

Примечание: V₀- исходные значения; V₁- значения через 10 дней после операции; V₂- значения через 1 месяц; V₃- значения через 3 месяца; V₄- значения через 6 месяцев

Таблица 23

Колебание исследуемых биохимических показателей и ЛПИ у пациентов оперативной группы, получавших лозартан

Группа n=25	Препарат коррекции	Показатель	Визит				
			V ₀	V ₁	V ₂	V ₃	V ₄
Оперативное лечение	Лозартан	Эндотелин-1, фмоль/мл	0,66±0,21	0,6±0,16	0,44±0,12	0,35±0,1	0,36±0,03
			100%	90,9%	66,6%	53%	54,5%
		СРБ, г/л	31,4±11,73	52,83±13,74	6,4±1,67	12,75±3,11	9,66±2,02
			100%	168,24%	20,39%	40,61%	30,77%
		VCAM, нг/мл	810,95±61,54	965,66±77,2	1021±98,32	868,75±182,01	961,66±211,03
			100%	119,07%	125,9%	107,12%	118,58%
		ICAM, нг/мл	362,25±52,80	288,58±42,79	290,2±44,44	380,5±34,29	424,33±60,77
			100%	79,67%	80,12%	105,03%	117,13%
		ПОЛ, мкмоль/л	993,20±139,46	1216,2±289,23	1402,66±197,54	1106,52±195,67	1297,31±189,37
			100%	122,45%	141,22%	111,4%	130,61%
		СОД, Ед/мл	0,31±0,11	0,33±0,04	0,29±0,03	0,42±0,07	0,34±0,02
			100%	106,45%	93,55%	135,48%	109,67%
		Глутатионпероксидаза, нг/мл	164±42,81	145±39,74	132,8±18,17	184±18,88	361±23,3
			100%	88,42%	119,02%	112,19%	120,12%
		Метаболиты NO, мкМ	5,64±2,79	7,62±4,14	19,57±2,73	24,37±2,200	8,22±4,99
			100%	135,1%	346,98%	432,1%	145,74%
		ЛПИ справа	0,43±0,15	0,81±0,13	0,84±0,07	0,86±0,11	0,96±0,01
			100%	188,37%	195,34%	200%	222,25
		ЛПИ слева	0,46±0,07	0,75±0,09	0,83±0,1	0,93±0,09	1±0,03
			100%	163,04%	180,43%	102,17%	217,39

Примечание: V₀- исходные значения; V₁- значения через 10 дней после операции; V₂- значения через 1 месяц; V₃- значения через 3 месяца; V₄- значения через 6 месяцев

Таблица 24

Колебание исследуемых биохимических показателей и ЛПИ у пациентов оперативной группы, получавших периндоприл

Группа n=25	Препарат коррекции	Показатель	Визит				
			V ₀	V ₁	V ₂	V ₃	V ₄
Оперативное лечение	Периндоприл	Эндотелин-1, фмоль/мл	0,5±0,05	0,41±0,04	0,35±0,07	0,36±0,06	0,45±0,07
			100%	82%	70%	78%	90%
		СРБ, г/л	10,57±1,96	60,12±12,94	17,33±5,11	9±2,58	7,16±1,22
			100%	568,77%	163,95%	85,15	67,74
		VCAM, нг/мл	756,03±73,79	825,6±72,47	1032,66±102,37	858,33±78,03	684,16±83,90
			100%	109,2%	136,58%	113,53%	90,5%
		ICAM, нг/мл	313,13±31,86	337,68±32,94	364±37,32	372,66±20,46	458,83±42,56
			100%	107,84%	116,24%	119,01%	146,53%
		ПОЛ, мкмоль/л	761,17±22,39	1334,89±89,89	1331,15±37,06	1350,9±78,68	1010,49±17,43
			100%	175,37%	174,88%	177,47%	132,75%
		СОД, Ед/мл	0,37±0,11	0,38±0,08	0,53±0,1	0,61±0,12	0,65±0,11
			100%	102,7%	143,24%	164,86%	175,67%
		Глутатионпероксидаза, нг/мл	115,14±7,70	154,5±9,7	172,33±9,85	142,33±6,1	248,33±9,68
			100%	134,18%	149,67%	123,6%	215,67%
		Метаболиты NO, мкМ	4,28±0,41	5,72±0,59	6,68±1,64	16,70±1,14	13,92±1,27
			100%	133,64%	156,07%	390,18%	325,23%
		ЛПИ справа	0,60±0,06	1±0,03	1,08±0,02	1±0,05	0,83±0,11
			100%	166,67%	180%	166,67%	138,33%
		ЛПИ слева	0,59±0,10	0,94±0,03	0,96±0,05	0,95±0,04	0,79±0,12
			100%	159,32%	162,71%	161,01%	133,89%

Примечание: V₀- исходные значения; V₁- значения через 10 дней после операции; V₂- значения через 1 месяц; V₃- значения через 3 месяца; V₄- значения через 6 месяцев

Так, в группе L-аргинина через 1 месяц терапии уровень NO увеличился на 317,7% от исходного, а после окончания лечения снизился. Но снижение было до 144,7% от исходного уровня.

В группе периндоприла значительное увеличение секреции NO наблюдалось к 3 месяцу терапии, и данный уровень сохранялся до 6 месяцев наблюдения. Это связано с наиболее низким исходным уровнем оксида азота (II) и особенностью действия препарата.

В группе небиволола секреция NO постепенно возрастала и к 3 месяцу терапии достигала максимального уровня. В итоге уровень метаболитов оксида азота (II) увеличился на 264,48% от исходного к 3 месяцу наблюдения. Через 6 месяцев лечения уровень NO составил 221,6% от дооперационного уровня.

У пациентов, принимавших лозартан уровень секреции NO значительно увеличился к 3 месяцу (432,1% от исходного), однако к 6 мес. исследуемый показатель снизился до 145,74% от исходного. Лозартан реализует свои эффекты за счёт селективной блокады рецепторов ангиотензина II типа AT₁. В литературе встречаются данные о возможном снижении гипотензивного эффекта при длительном приёме лозартана, которое связано с активацией тканевого компонента ренин-ангиотензиновой системы, уменьшением эффективности блокады рецепторов ангиотензина II или реализацией его эффектов через другие рецепторы (подтип AT₂) [267]. Это, на наш взгляд, может привести к увеличению уровня AT II, который способствует разрушению NO и снижению эффективности данного препарата при длительном (более 6 месяцев) приёме.

Эндотелин-1 является основным вазоконстриктором, который синтезируется эндотелием. Несмотря на различный исходный уровень Э-1 у пациентов групп сравнения, после операции наблюдается тенденция к снижению количества Э-1 в сыворотке крови (рис. 36).

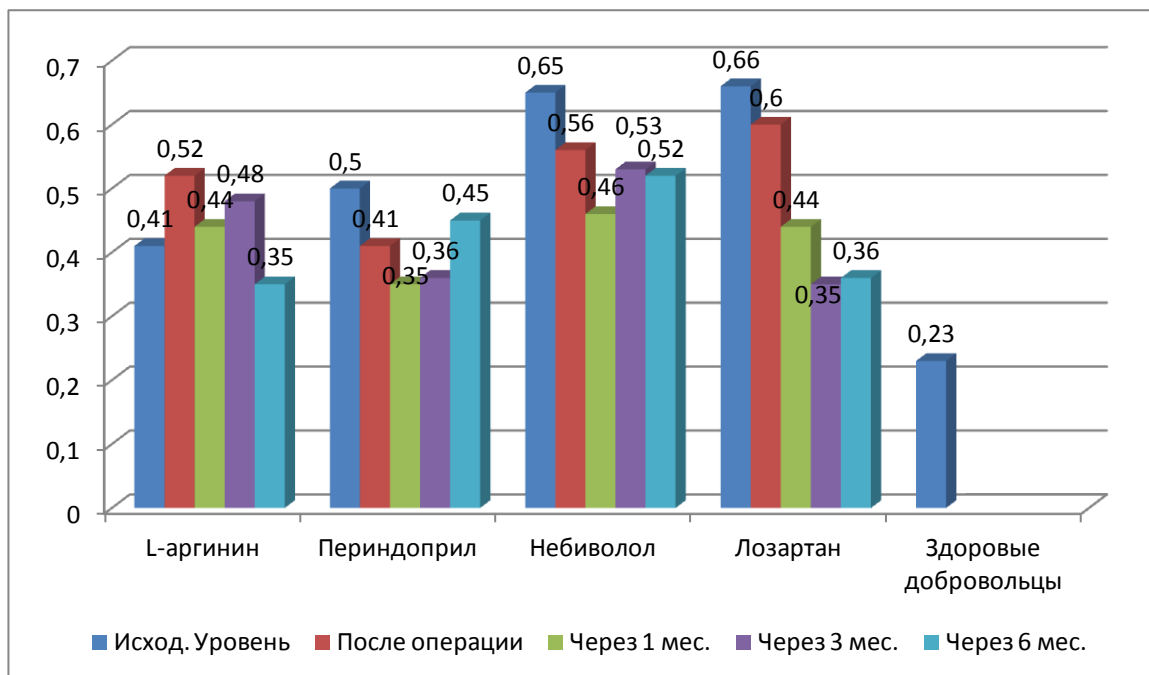


Рис. 36. Уровень Э-1 у пациентов операционных групп в различные сроки периоперационного периода (фмоль/мл)

Анализируя полученные результаты можно отметить, что наблюдаются схожие изменения с теми, которые наблюдались в группах консервативного лечения (раздел 3.1.2.). Приём препаратов исследования приводит или, по крайней мере, приближает уровень Э-1 к физиологическому, что уменьшает его вазоконстрикторное действие и может способствовать дилатации артерий. Так как в физиологических концентрациях Э-1 оказывает не вазоконстрикторное, а релаксирующее действие [14].

Наиболее выраженное снижение уровня Э-1 наблюдалось в группе пациентов, принимавших лозартан (54,5% от исходного). Уровень Э-1 $0,36 \pm 0,1$ фмоль/мл близок к уровню исследуемого показателя у здоровых добровольцев ($0,23 \pm 0,1$ фмоль/мл). Как видно из диаграммы (рис. 36), данные показатели наблюдались во всех группах исследования, что говорит о нормализации секреции Э-1 под действием данных лекарственных средств. Также очевидно, что оценку влияния различных веществ на эндотелий необходимо оценивать по нескольким биохимическим маркерам. Снижение уровня Э-1 на фоне приёма препаратов исследования благотворно влияет на

ФСЭ и препятствует прогрессированию атеросклероза и развитию гиперплазии неоинтимы зон анастомозов.

Согласно полученным результатам (табл. 21-24) исходный уровень СРБ во всех группах выше уровня физиологической нормы (до 10 г/л). Это говорит о наличии воспалительной реакции у пациентов с ОААНК, хотя видимых признаков у пациентов не выявлено. В ответ на оперативное вмешательство уровень СРБ вырос. При морфологическом исследовании в зоне контакта стенки артерии и протеза также выявлена воспалительная реакция (данные приведены в разделе 3.2). Указанные явления создают благоприятные условия для развития рестеноза, вследствие гиперплазии неоинтимы. На фоне терапии уровень СРБ снизился до уровня физиологической нормы во всех группах исследования.

Уровень молекул адгезии, также маркера воспаления, был значительно выше, чем у здоровых добровольцев. Колебание уровня молекул адгезии представлено на диаграммах (рис. 37-38).

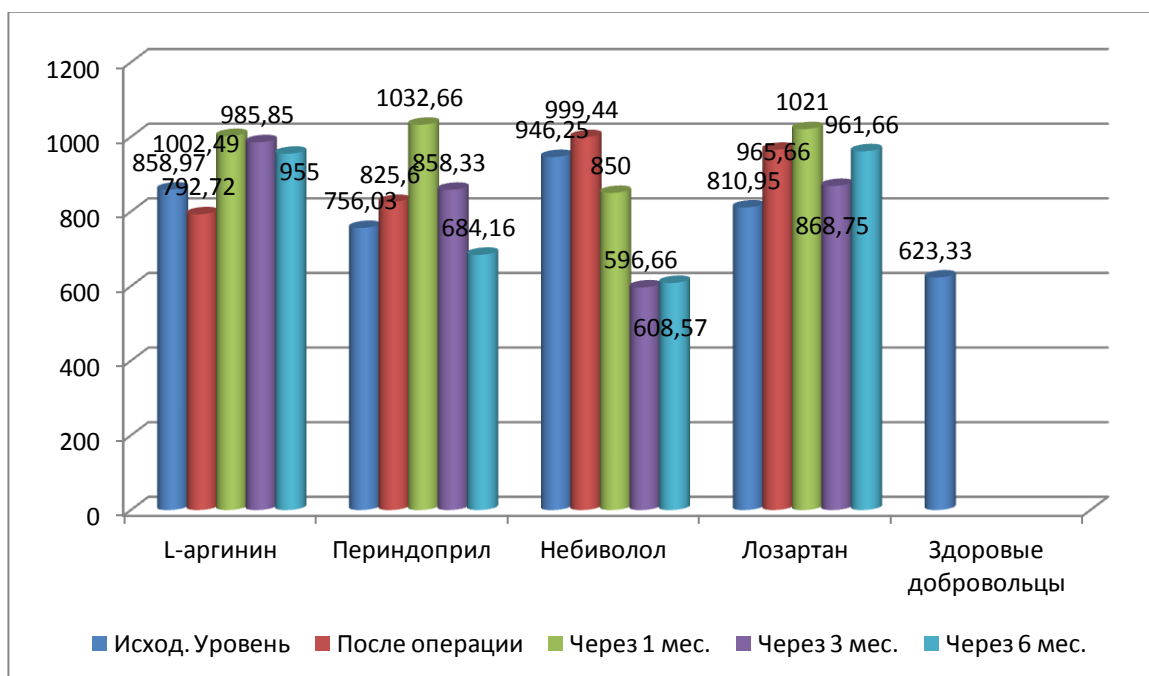


Рис. 37. Колебание уровня VCAM у пациентов различных групп (нг/мл)

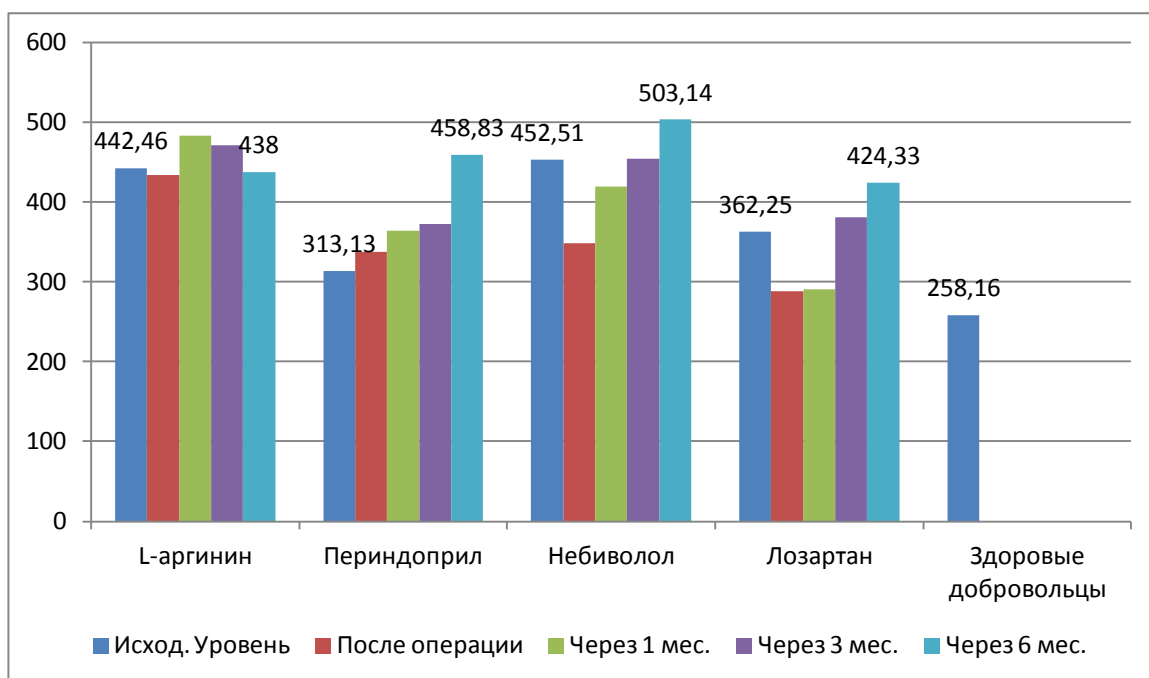


Рис. 38. Колебание уровня ICAM у пациентов различных групп (нг/мл)

По данным диаграммы (рис. 37-38) можно отметить, что на фоне эндотелиотропной терапии L-аргинином не выявлено выраженного колебания уровня молекул адгезии. Изменение количества ICAM статистически недостоверно ($p > 0,05$). А уровень VCAM через 1, 3, 6 месяцев наблюдения вырос, но значения были выше исходного лишь на 16,7%, 14,77% и 11,17%, соответственно.

Приём небиволола оказывает более выраженное влияние на уровень молекул адгезии в послеоперационном периоде. Уровень VCAM немного растёт после операции, но потом значительно снижается до 64,32% от дооперационного значения ($p < 0,05$). Изменение уровня ICAM, как и в других группах пациентов, было разнонаправленным и не имело выраженной тенденции.

В группе пациентов, принимавших периндоприл, в ответ на оперативное вмешательство наблюдалось статистически достоверное повышение количества молекул адгезии ($p < 0,05$). Максимальный уровень VCAM составил 136,58% от исходного уровня через 1 месяц наблюдения, потом отмечена тенденция к снижению данного показателя до

дооперационного уровня. Количество ICAM росло на протяжении 6 месяцев и составило 146,53% от исходного.

В группе лозартана колебания также имели различный характер. Уровень VCAM после операции возрастал, а через 3 месяца снизился практически до исходного уровня. Значения ICAM после операции снизились, а через 1 месяц достигли дооперационного уровня.

Как показали результаты, изменение уровня молекул адгезии носит разнонаправленный характер, однако можно отметить ряд закономерностей присущих всем группам. Во-первых, после операции у большинства пациентов отмечено повышение исследуемых показателей, то есть наличие воспалительной реакции, что подтверждено и уровнем СРБ.

Во-вторых, колебание VCAM было более достоверное и имело тенденции в своём направлении. А изменение уровня ICAM, было разнонаправленным и не имело выраженной тенденции. Подобные результаты были получены и у пациентов получавших консервативную терапию (рис. 29-30).

В-третьих, на фоне приёма препаратов эндотелиотропной поддержки в большинстве случаев происходило снижение уровня VCAM до исходного уровня или близкого к нему. Наиболее выраженное снижение наблюдалось в группе пациентов, которые принимали небиволол.

Как уже говорилось ранее, наличие воспалительного процесса в зоне реконструкции ведёт к стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток и развитию гиперплазии неоинтимы. Поэтому высокий уровень молекул адгезии является прогностически неблагоприятным признаком с позиции развития рестеноза зоны реконструкции. А снижение VCAM на фоне препаратов исследования является способом коррекции эндотелиальной дисфункции и профилактики гиперплазии интимы.

Колебание интегральной оценки системы перекисного окисления липидов носит направленный характер во всех группах (рис. 39).

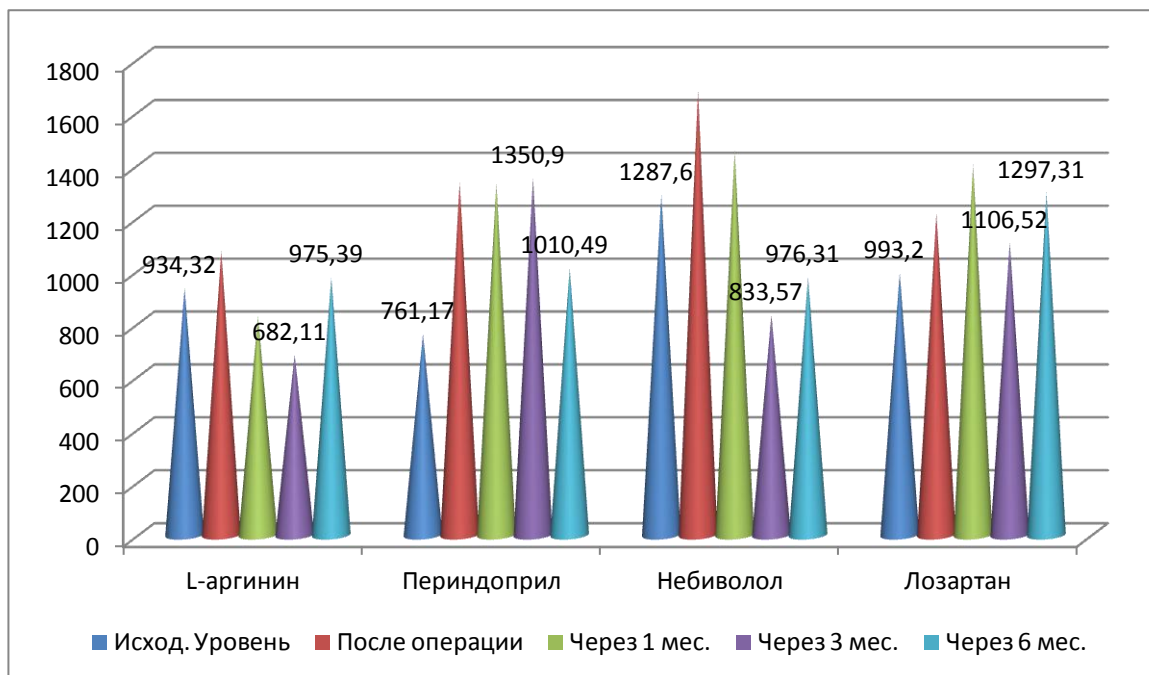


Рис. 39. Динамика уровня интегральной оценки ПОЛ у пациентов различных групп (мкмоль/л)

Выявлено, что оперативное вмешательство ведёт к увеличению активности ПОЛ. Также отмечено, что у пациентов на фоне эндотелиотропной терапии происходит снижение уровня продуктов перекисного окисления липидов, уменьшение их токсического действия на эндотелий, что благоприятно влияет на функциональное состояние эндотелия и течение атеросклероза.

В работе доказано, что наиболее эффективными препаратами в снижении уровня продуктов ПОЛ являются L-аргинин и небиволол (рис. 39).

Как видно из диаграммы (рис. 40) уровень СОД в исследуемых группах имел разнонаправленный характер, что обусловлено как влиянием операционной травмы, так и удачной реконструкции.

Наиболее высокая активность СОД наблюдалась в группе периндоприла и небиволола. После операции уровень СОД снижался или оставался на прежнем уровне. Так как после операции наблюдается активация процессов ПОЛ, которое выявлено по данным рис. 39, это говорит о нарушении баланса

про- и антиоксидантных систем и усилению эндотелиальной дисфункции, негативном влиянии травмы стенки артерии.

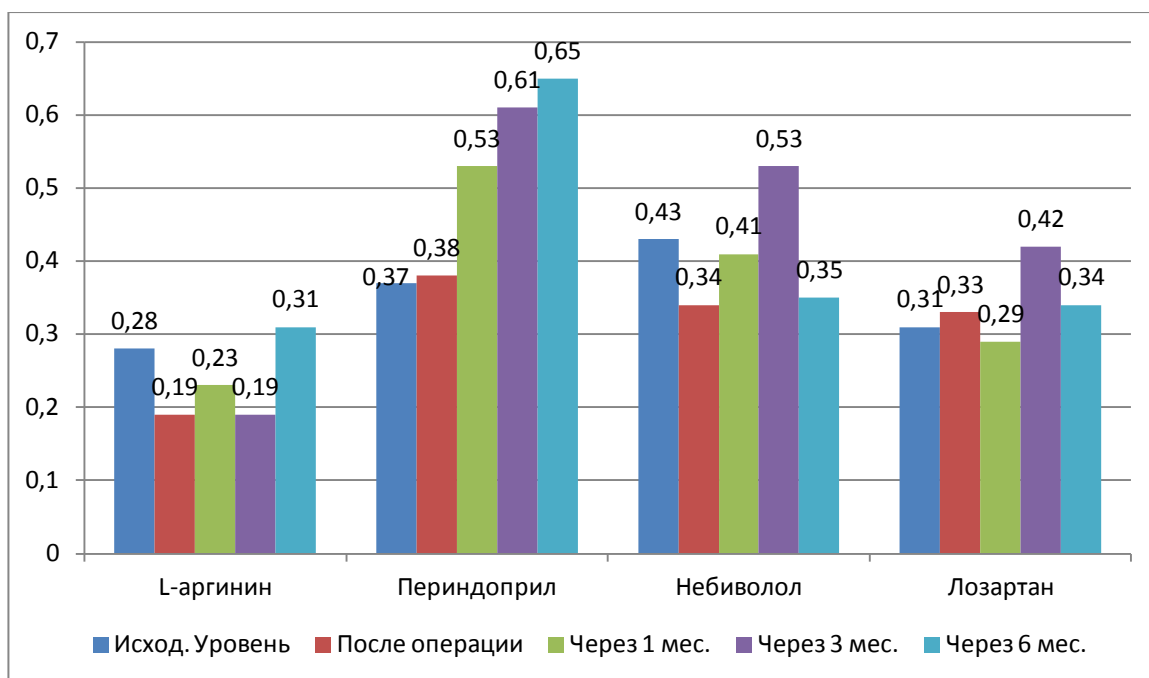


Рис. 40. Изменение уровня СОД у пациентов различных групп (Ед/мл)

Мы уже отмечали, что супероксиддисмутаза способствует утилизации супероксид-аниона с образованием менее токсичной для организма перекиси водорода, который разлагается до воды и атомарного кислорода.

Реагируя с супероксид-анионом, СОД снижает вероятность образования пероксинитрита. Поэтому низкий уровень СОД у пациентов с атеросклерозом ведёт к реализации токсических эффектов оксида азота (II) и образованию высокотоксичного для клеток ONOO^- .

В предыдущей главе мы отмечали, что активность СОД может определяться уровнем компонентов системы перекисного окисления липидов. Как видно из полученных данных (рис. 39-40), векторы колебания ПОЛ и СОД имеют примерно схожее направление. Поэтому высокая активность СОД при высоком уровне NO является прогностически благоприятным влиянием на ФСЭ и способствует коррекции эндотелиальной дисфункции. Хотя при гипопродукции NO высокий уровень СОД является признаком активности ПОЛ и гиперплазии неоинтимы. Данный факт

подтверждает, что функциональное состояние эндотелия – сложный и многогранный механизм взаимного влияния различных его компонентов.

Уровень глутатионпероксидазы наиболее активно увеличивался на фоне приёма периндоприла и лозартана, увеличение составило 215,67% и 120,12%, соответственно (рис. 41).

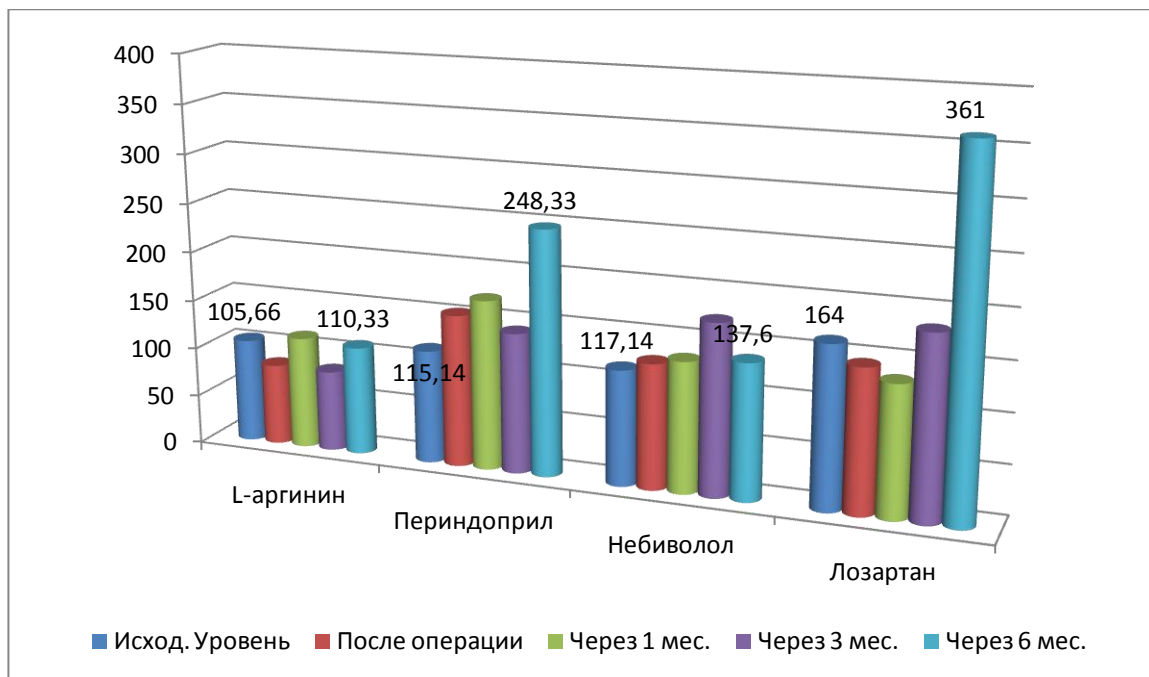


Рис. 41. Колебание уровня ГП у пациентов различных групп (нг/мл)

Таким образом, полученные результаты показали, что гиперплазия неоинтимы в зоне анастомоза одна из основных причин неудовлетворительных отдалённых результатов реконструктивных операций на артериях нижних конечностей. Этот процесс может продолжать развитие в срок до 6 месяцев, а ведущей причиной является эндотелиальная дисфункция.

Полученные результаты говорят о высокой эффективности исследуемых препаратов в профилактике рестеноза зоны реконструкции, гиперплазии неоинтимы и коррекции функционального состояния эндотелия. Доказано, что частота гиперплазии неоинтимы на фоне эндотелиотропной терапии составляет от 12,5% до 24%, а в контрольной группе 44,5%. Самый низкий уровень частоты гиперплазии неоинтимы был

получен в группе пациентов, которые принимали L-аргинин (12,5%). Также у пациентов этой группы наблюдалось значительное увеличение секреции NO (317,7%), снижение уровня эндотелина-1 ($0,35 \pm 0,07$ фмоль/л).

Частота прогрессирования атеросклероза была достоверно ниже только у пациентов, принимавших L-аргинин (8,3%), что на 21,5% меньше, чем в контрольной группе.

Снижение частоты рестеноза и прогрессирования атеросклероза привело к статистически достоверному снижению количества тромбозов через 6 месяцев наблюдения у пациентов, принимавших препараты исследования.

Как мы уже не раз подчёркивали возможность длительного приёма препаратов «кардиологического ряда» позволяет проводить эндотелиотропную терапию в течение необходимого периода времени, что особенно актуально, учитывая большую распространенность ишемической болезни сердца и гипертонической болезни у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Примечательно отсутствие в большинстве случаев нежелательных побочных эффектов на фоне приёма L-аргинина, что является несомненным преимуществом данного способа коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов без манифестирующей кардиальной патологии. В других группах исследования имели место единичные статистически не значимые случаи несерьезных нежелательных явлений.

В подтверждение полученных данных приводим несколько клинических примеров.

Клинический пример №5.

Больной Е., 1956 г.р. поступил в ОСХ РОККД (история болезни №6088) в июле 2011 года с диагнозом: облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Синдром Лериша, IIб стадия заболевания. Сопутствующие заболевания: ГБ 2 стадии, 2 степени, риск 3. Диагноз

подтвержден при аортоартериографии (рис. 42-44). ЛПИ 0,5 справа, 0,5 слева.

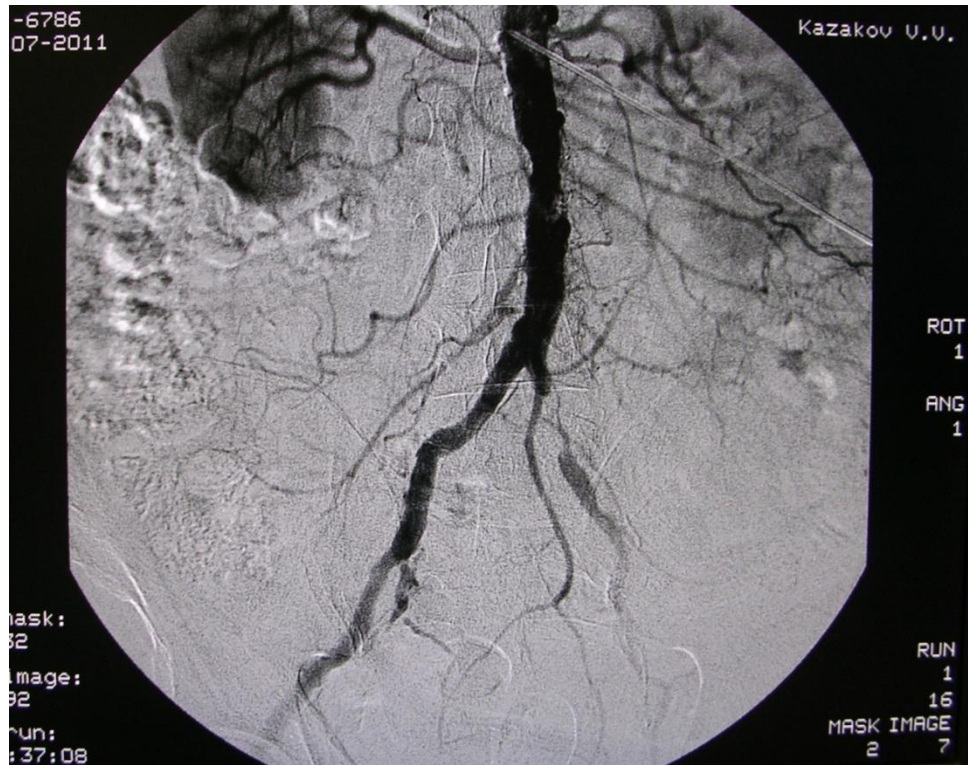


Рис. 42. Транслумбальная аортография, брюшной отдел аорты в положении больного на животе

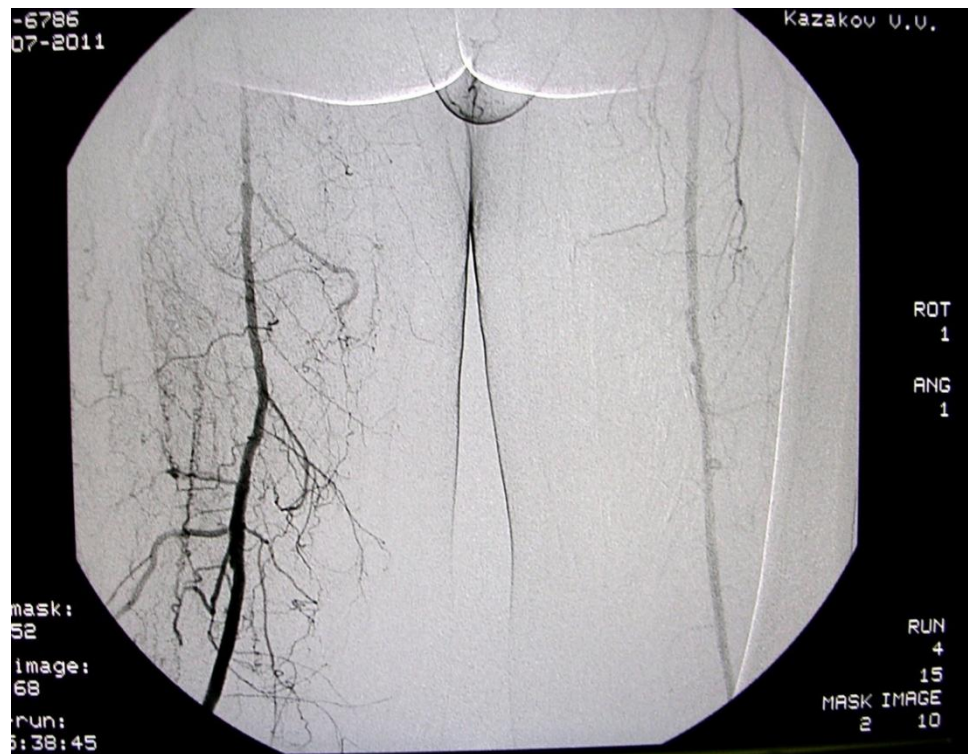


Рис. 43. Транслумбальная аортография, бедренные артерии в положении больного на животе



Рис. 44. Транслюмбальная аортография, подколенные и берцовые артерии в положении больного на животе

05.07.2011 больному выполнено бифуркационное аорто-бедренное шунтирование. Послеоперационный период без осложнений.

Выписан удовлетворительном состоянии, боли в икроножных мышцах при ходьбе не беспокоят, ЛПИ 1,0 справа, 1,0 слева. С целью профилактики рестеноза и коррекции функционального состояния эндотелия пациенту назначен периндоприл в дозе 5 мг в сутки. Для оценки эффективности терапии контроль биохимического статуса проводился до операции, через 7 суток, 1, 3, 6 месяцев после операции. Динамика основных показателей представлена в таблице 25, другие параметры, исследуемые в данной работе, не имели достоверного колебания.

По данным УЗДС через 3 месяца анастомозы проходимы, слева в области анастомоза тонкая неоинтима толщиной до 1,3 мм, справа без изменений (рис. 45). Через 6 месяцев изменения прежние, без отрицательной динамики.

Динамика основных биохимических параметров на фоне лечения
периндоприлом больного Е.

Показатели/ сроки наблюдения	До операции	После операции	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Тредмил-тест, м	70	170	230	330	400
ЛПИ, (справа/слева)	0,5/0,5	1,0/1,0	1,07/1,0	1,0/0,93	1,0/1,0
Метаболиты NO, мкМ	1,926	1,212	6,924	22,1	22,7
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,6	0,6	0,7	0,5	0,3
СРБ, г/л	9,2	85	30	11	11
VCAM, нг/мл	752,1	800,5	1080	1045	525
СОД, Ед/мл	0,41	0,62	0,92	0,72	0,6
ПОЛ, мкмоль/л	759,4	1637,46	1817,36	1575, 68	1227,8
Глутатионпероксид аза, нг/мл	44	34	58	78	178



Рис. 45. Ультразвуковая ангиосканограмма дистального анастомоза слева через 3 месяца после операции, неинтимы толщиной до 1,3 мм (указана стрелкой)

Клинический пример №6.

Больной Л., 1947 г.р. поступил в ОСХ РОККД (история болезни №2779) 13.03.2011 года с диагнозом: облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Бедренно-подколенная окклюзия с обеих сторон, IIb стадия заболевания справа. Диагноз подтвержден при ангиографическом исследовании (рис. 46-48). ЛПИ 0,37 справа, 0,52 слева.



Рис. 46. Аортоартериография. Бедренные артерии. Окклюзия бедренной артерии справа

01.04.2011 больному выполнено бедренно-подколенное протезирование выше щели коленного сустава справа аллопротезом $d=8\text{мм}$. Послеоперационный период без осложнений.

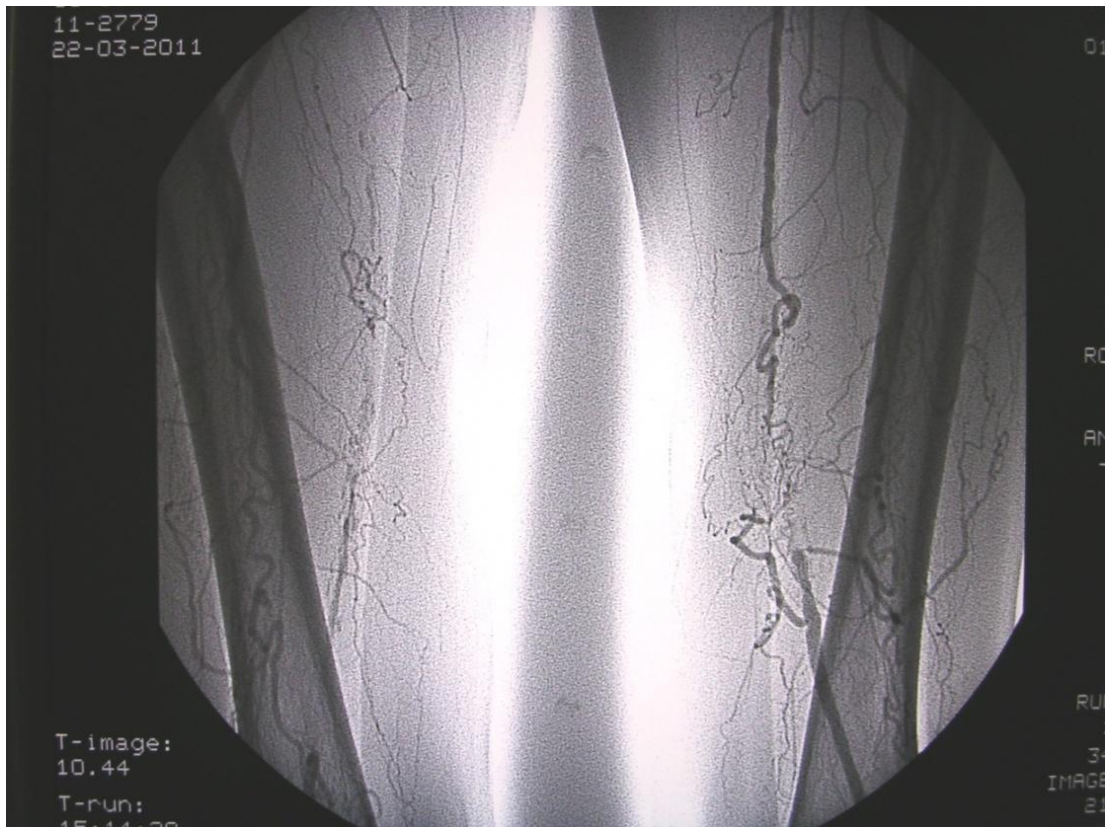


Рис. 47. Аортоартериография. Бедренные артерии заполняются через коллатерали

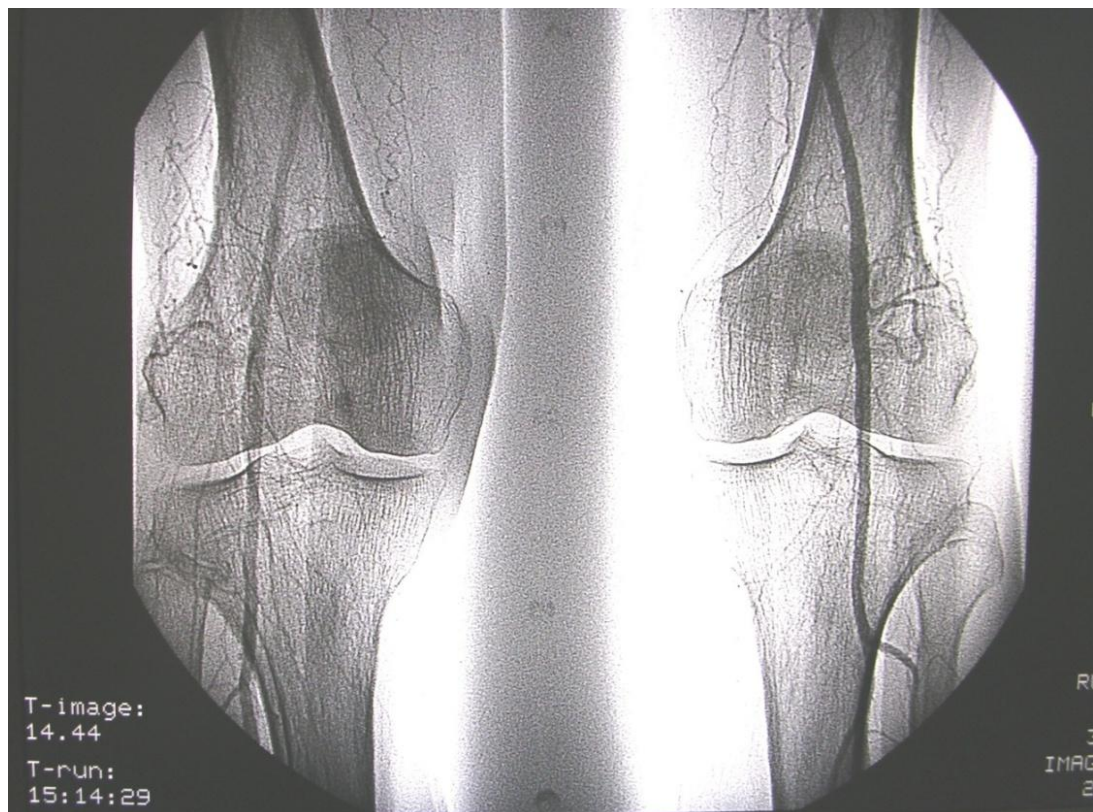


Рис. 48. Аортоартериография. Подколенные и берцовые артерии

Выписан в удовлетворительном состоянии, пульс периферический справа, слева на общей бедренной артерии, ЛПИ 0,95 справа, 0,66 слева. С целью профилактики рестеноза и коррекции функционального состояния эндотелия пациенту назначен L-аргинин в дозе по 500 мг 2 раза в сутки в течение 1 месяца. Для оценки эффективности терапии контроль биохимического статуса проводился до операции, через 7 суток, 1, 3, 6 месяцев после операции. Динамика основных показателей представлена в таблице 26.

Таблица 26

Динамика основных биохимических параметров на фоне лечения
L-аргинином больного Л.

Показатели/ сроки наблюдения	До операции	После операции	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Тредмил-тест, м	50	100	140*	175*	240*
ЛПИ, (справа/слева)	0,37/0,52	0,95/0,66	1,0/0,64	1,0/0,66	1,0/0,68
Метаболиты NO, мкМ	6,4	11,4	22,714	19,996	18,5
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,3	0,4	0,5	0,4	0,3
СРБ, г/л	5	44	5	5	5
VCAM, нг/мл	1503,6	1191,3	1215,3	1099,8	935
СОД, Ед/мл	0,19	0,23	0,11	0,29	0,38
ПОЛ, мкмоль/л	133,95	396,31	279,57	332,47	221,9
Глутатионпероксид аза, нг/мл	78	90	72	112	134

*-боли в икроножных мышцах слева

По данным УЗДС через 3 месяца анастомозы проходимы, неоинтима выражена минимально (рис. 49). Через 6 месяцев дополнительных изменений не выявлено.



Рис. 49. Ультразвуковая ангиосканограмма центрального анастомоза слева через 3 месяца после операции. Неоинтима выражена минимально

Клинический пример №7.

Больной А., 1958 г.р. находился на лечении в ОСХ РОККД (история болезни №7886) с 29.08.2011 года с диагнозом: облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Подвздошно-бедренная окклюзия слева, стеноз подвздошных артерий справа, III стадия заболевания слева. Сопутствующие заболевания: ГБ 2 стадии, 2 степени, риск 3. ЛПИ 0,92 справа, 0 слева. После дообследования и подтверждения диагноза 07.09.2011 проведено оперативное вмешательство бифуркационное аорто-бедренное шунтирование аллопротезом размером 16x8x8мм. Послеоперационный период без осложнений.

Больной выписан в удовлетворительном состоянии, пульс периферический справа, слева на подколенной артерии, ЛПИ 1,0 справа, 0,46 слева. С целью профилактики рестеноза и коррекции функционального состояния эндотелия пациенту назначен небиволол в дозе 5мг в сутки. Для оценки эффективности терапии контроль биохимического статуса стандартно проводился до операции, через 7 суток, 1, 3, 6 месяцев после операции. Динамика основных показателей представлена в таблице 27.

Таблица 27

Динамика основных биохимических параметров на фоне лечения
небивололом больного А.

Показатели/ сроки наблюдения	До операции	После операции	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Тредмил-тест, м	5	140	165	170	170
ЛПИ, (справа/слева)	0,92/0	1,0/0,57	1,0/0,54	0,9/0,53	1,0/0,69
Метаболиты NO, мкМ	7,5	12,5	18,6	19,3	11,69
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,5	0,3	0,4	0,5	0,4
СРБ, г/л	5	88	5	9	5
VСAM, нг/мл	940	885	760	735	735
СОД, Ед/мл	0,3	0,88	1,0	0,5	0,76
ПОЛ, мкмоль/л	1852,24	1570,72	1367,03	1016,34	1494
Глутатионпероксид аза, нг/мл	168	190	148	230	210

При ультразвуковом исследовании через 3 месяца после операции проходимость анастомозов не нарушена, неоинтима выражена не значительно. При контрольном визите через 6 месяцев изменения носят прежний характер, прогрессирование процесса и разрастания неоинтимы не обнаружено.

Клинический пример №8.

Больной С., 1963 г.р. находился на лечении в ОСХ РОККД (история болезни №6992) с 20.07.2011 года с диагнозом: облитерирующий

атеросклероз артерий нижних конечностей. Подвздошно-бедренная окклюзия слева, II стадия заболевания слева. ЛПИ 1,09 справа, 0,63 слева. При ангиографическом обследовании выявлена окклюзия подвздошных артерий слева (рис. 50-51).



Рис. 50. Аортоартериография. Окклюзия подвздошных артерий слева

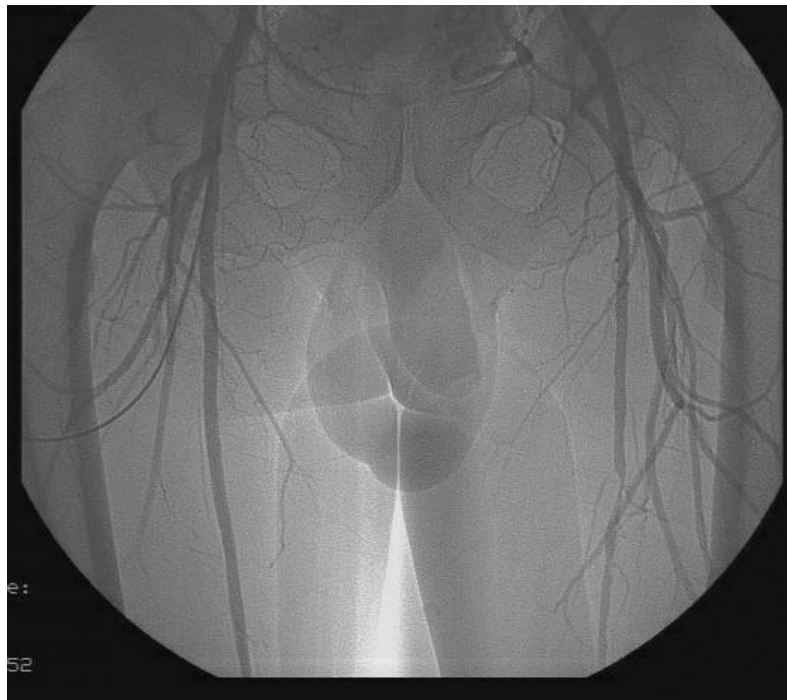


Рис. 51. Аортоартериография. Бедренные артерии слева заполняются через коллатерали

27.07.2011 проведено оперативное вмешательство аорто-бедренное шунтирование слева синтетическим протезом диаметром 16x8x8мм. Послеоперационный период без осложнений. Больной выписан удовлетворительном состоянии, пульс периферический с обеих сторон, ЛПИ 1,0 справа, 1,0 слева. С целью профилактики рестеноза и коррекции функционального состояния эндотелия с учётом сопутствующей патологии пациенту назначен лозартан в дозе 25 мг в сутки. Для оценки эффективности терапии контроль биохимического статуса проводился до операции, через 7 суток, 1, 3, 6 месяцев после операции. Динамика основных показателей представлена в таблице 28.

Таблица 28

Динамика основных биохимических параметров на фоне лечения лозартаном больного С.

Показатели/ сроки наблюдения	До операции	После операции	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Тредмил-тест, м	100	150	190	220	300
ЛПИ, (справа/слева)	1,09/0,63	1,0/1,0	0,81/0,9	1,0/0,91	1,08/1,0
Метаболиты NO, мкМ	3,9	4,98	19,26	30,5	13,23
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,4	0,2	0,1	0,2	0,4
СРБ, г/л	15	82	6	7	6
VCAM, нг/мл	895	920	1045	946	850
СОД, Ед/мл	0,11	0,37	0,31	0,3	0,29
ПОЛ, мкмоль/л	552,28	1828,22	1078,06	1000,2	956
Глутатионпероксид аза, нг/мл	156	100	108	120	128

Через 3 месяца по данным УЗДС анастомозы полностью проходимы, разрастания неоинтимы не выявлено (рис. 52).

При контрольном ультразвуковом дуплексном сканировании зон анастомозов через 6 месяцев после операции прогрессирования процесса не выявлено.

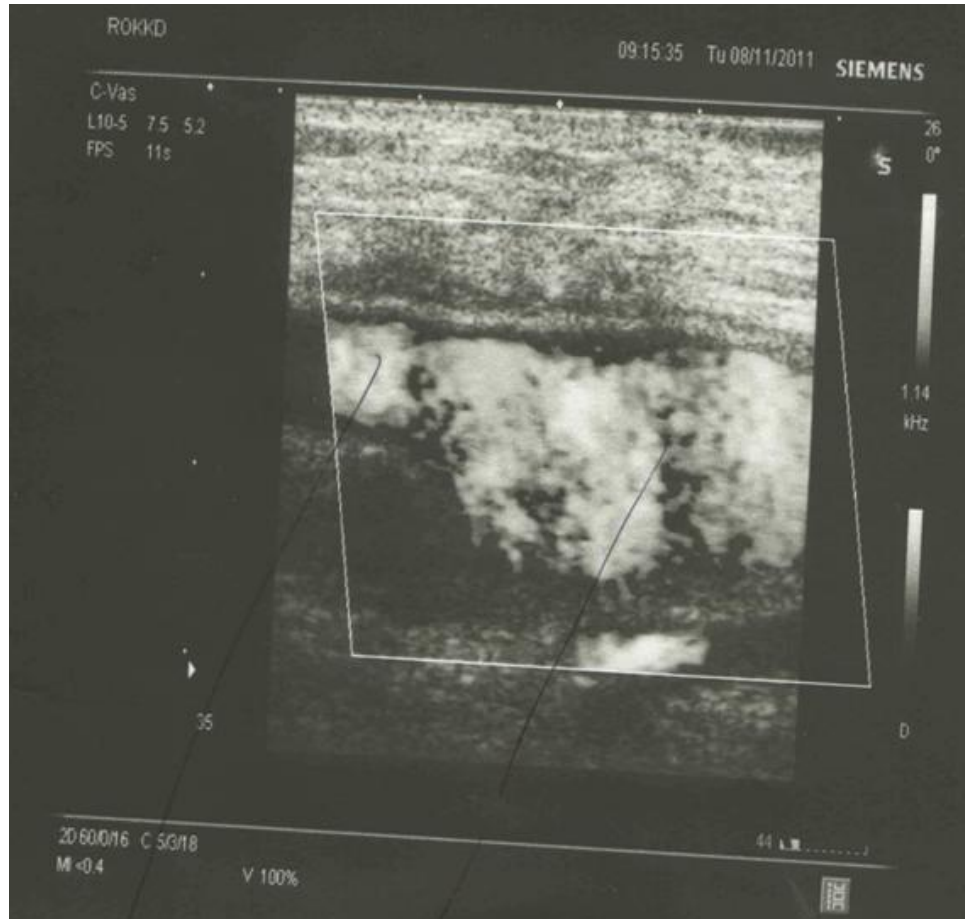


Рис. 52. Ультразвуковая ангиосканограмма. Зона периферического анастомоза аорто-бедренного шунта слева через 3 месяца после операции. Неоинтима выражена минимально

Представленные клинические примеры подтверждают эффективность препаратов исследования в снижении частоты рестенозов после реконструктивных операций на магистральных артериях нижних конечностей и коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

3.2. Особенности морфологической картины зоны реконструкции в различные сроки после операции

Гиперпролиферация гладкомышечных клеток, ведущая к гиперплазии неоинтимы обусловлена не только нарушением секреторной активности эндотелия, но и воспалительной реакцией, которая наблюдается в месте контакта стенки артерии и протеза. Клинически гиперплазия интимы проявляется в срок от 3 до 6 месяцев после реконструктивной операции развитием ишемии конечности или, что бывает чаще, тромбозом шунта, что подтверждено полученными результатами (глава 3.1.3). Данное осложнение существенно снижает эффективность реконструктивных вмешательств. При реконструктивных операциях происходит повреждение всех слоев стенки артерии, в норме должно происходить их восстановление, но у ряда пациентов происходит утолщение интимы, её разрастание, гиперплазия. Гиперплазия неоинтимы развивается в месте контакта стенки сосуда и синтетического материала. Данный процесс обусловлен избыточной пролиферацией гладких мышечных клеток, которые мигрируют из средней оболочки в месте повреждения интимы, то есть в зону анастомоза с развитием рестеноза. Литературные данные о начале развития, продолжительности и возможном регрессе гиперплазии неоинтимы противоречивы.

Поэтому в данной работе мы сравнили особенности морфологической картины в зоне сосудистого анастомоза в различные сроки после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей.

Произведено гистологическое исследование 15 морфологических образцов артериальной стенки и участка протеза в зоне вмешательства. Материал для гистологического исследования забирали при повторных операциях по поводу тромбоза шунта или на аутопсии после ампутации конечности по поводу необратимой ишемии. В 40% изучаемых образцов исследована проксимальная зона анастомозов, в 60% дистальные

анастомозы. Аорто-бедренные реконструкции выполнены в 6 случаях, бедренно-подколенные у 9 пациентов.

Морфологические изменения тканей сосудистой стенки изучали в сроки от 1 до 24 месяцев после первичной операции.

В материале, полученном через 1 месяц после операции, наблюдались следующие изменения.

В адвентиции и средней оболочке поля активного воспаления, в большинстве случаев воспаление имеет характер продуктивного. В клетчатке, прилежащей к адвентициальному слою, определяются поля воспалительной инфильтрации клетчатки, периваскулярных пространств с формированием очагов фиброза. Фиброз носит и периваскулярный характер (рис. 53).

Среди воспалительных изменений в адвентиции обращает на себя внимание формирование очагов лимфоидной инфильтрации, преимущественно периваскулярного и межуточного характера (рис. 54). Кроме лимфоидной инфильтрации определяется макрофагально-плазмоцитарная инфильтрация. Редко встречаются клетки рассасывания или «гигантские многоядерные клетки инородных тел». Определяется периваскулярное воспаление продуктивного характера с формированием периваскулярного фиброза в адвентиции.

В средней оболочке определяются кровоизлияния между эластическими волокнами и гладкими миоцитами, умеренно выраженное воспаление продуктивного характера. Имеется очаговая деструкция гладких миоцитов. Коллагеновые волокна и фибробласты порой формируют концентрические вихреобразные структуры. Определяются очаги гиалиноза и формирование пучков неактивных фиброцитов с вытянутым ядром и узкой цитоплазмой.

Интима утолщена, лишена эндотелия, базальная мембрана отсутствует, внутренняя эластическая мембрана утолщена, неправильной формы. В

интима волокна располагаются таким образом, что создается впечатление окончатости. Ближе к средней оболочке, интима имеет слабовыраженный сосудистый рисунок (рис. 55). Сосуды капиллярного типа с тонкой стенкой, эндотелий с уплощенным ядром. В интима определяются очаги фибриноидного некроза с исходом в гиалиноз, расположенный очагово. Местами определяются очаги обызвествления. К поверхности интимы прилежат рыхлые массы фибрина.

Как мы видим, что через 1 месяц после операции имеет место выраженное продуктивное воспаление, которое захватывает все слои стенки артерии. Выраженные деструктивные процессы в интимальном слое, отсутствие эндотелия.

Через 3 месяца после реконструктивной операции изменения носят следующий характер.

В адвентиции резко полнокровные и местами расширенные сосуды с периваскулярной воспалительной, преимущественно лейкоцитарно-макрофагальной инфильтрацией. В экссудат местами входит небольшое количество лимфоцитов. Вблизи к месту прикрепления протеза в адвентициальной оболочке сосуда резко выражены следующие изменения: образование очагов фибриноидного некроза, деструкция коллагеновых волокон, при чем эта деструкция начинается с адвентиции и переходит на среднюю оболочку (рис. 56). В адвентиции также выраженный процесс образования классических гранул инородных тел с большим количеством клеток рассасывания («гигантские клетки инородных тел»). Имеются так же очаги склероза вокруг сосудистого и межучасточного гиалиноза адвентиции.

Средняя оболочка умеренно инфильтрирована клетками лимфоидно-макрофагального ряда, преимущественно вокруг капилляров, с деструкцией эластики, разволокнение и участки деструкции эластической мембраны, плазморрагия.

Интима гиперплазирована, поверхность во многом лишена эндотелиальной выстилки, в местах лишенных эндотелия определяются массы фибрина с имбибицией последнего эритроцитами и небольшим количеством клеток воспалительного ряда. В некоторых местах отмечается четкое разделение между интимой и средней оболочкой. В этих местах, как в средней оболочке, так и в интимае, умеренная воспалительная инфильтрация (рис. 57). Разволокнение эластической мембраны, очаги гиалиноза и эластофиброза в средней оболочке.

Гиперплазированная интима имеет выраженный сосудистый рисунок, представленный мелкими капиллярами с тонкой стенкой и уплощенным эндотелием. В гиперплазированной интимае определяются достаточное, четкое переплетение фиброцитов (зрелые не активные клетки) и эластических и гладкомышечных волокон. Стоит отметить, что в некоторых участках не происходит гиперплазии интимы, а наоборот, ее истончение, местами разволокнение и очаговый склероз (рис. 58). В местах утончения интимы, она так же покрыта фибрином. В самой интимае может наблюдаться деструкция волокон.

Через 6 месяцев от момента протезирования в стенке артерии происходят следующие изменения.

В адвентиции умеренно выраженное продуктивное воспаление, располагающееся преимущественно в области прикрепления (приращения) протеза. В данной области определяются гигантоклеточная реакция с преобладанием клеток инородных тел, умеренно выраженное межучное воспаление и выраженный сосудистый рисунок. Поля неангиогенеза в адвентиции. Участки классического фибриноидного некроза. В тех местах, где определяются фрагменты остатков шовного материала, имеется более выраженная продуктивная реакция, расширение сосудов и прорастание сосудами данной зоны (рис. 59). В данной серии срезов, имеются поля, где есть четкая граница между протезом и прилежащей тканью адвентиции. В

этом месте отчетливо видно горизонтальное расположение клеток фибробластического ряда по ходу протезного материала. Клетки в основном представлены фиброцитами, реже фибробластами и единичными гладкомышечными клетками. Межклеточный матрикс плотный, эозинофильный. Данное расположение клеточных элементов напоминает процесс формирования капсулы вокруг инородного тела, но картина в данном случае менее выражена.

Средняя оболочка тонковата, плотная за счет наличия в ней большого количества фиброзных волокон, фиброцитов. Определяется деструкция эластической мембраны, местами очаги эластофиброза, склероза. Местами средняя оболочка имеет выраженный сосудистый рисунок, за счет прорастания сосудов из адвентиции (рис. 60).

Интима гиперплазирована (неоинтима). В большинстве неоинтима лишена эндотелиальной выстилки, к поверхности интимы, обращенной в просвет сосуда, прилежат фибриновые массы, местами фибрин организовывается. Имеются участки фибриноида в интимае. Внутренняя эластическая мембрана с деструкцией, утолщением. Форма ее неровная, волнообразная. Под эластической мембраной очаги эластодеструкции и плазморрагии (рис. 61). Порой на гиперплазированной интимае имеются и сформированные тромботические массы, по периферии даже с прорастанием сосудами. В гиперплазированной интимае имеются очаги деструкции волокон с формированием концентрических структур. Сосудистый рисунок в гиперплазированной интимае мало выражен (рис. 62). На границе между средней оболочкой и интимой, умеренно выраженная воспалительная инфильтрация.

Через 24 месяца после операции в зоне анастомоза отмечаются следующие изменения.

В адвентиции очаговая и очагово-диффузная инфильтрация полиморфноклеточным экссудатом, содержащим в своем составе

преимущественно лимфоциты, макрофаги, единичные гистиоциты. Отмечается выраженная гигантоклеточная реакция с диффузным распределением клеток инородных тел по краю протеза и на границе соприкосновения протеза с оболочкой сосуда.

Средняя оболочка артерии утолщена, местами отечна, по всем полям инфильтрирована макрофагально-лимфоцитарным экссудатом. Волокна средней оболочки разрыхлены, разнонаправлены, некоторые волокна формируют концентрические структуры. Имеются новообразованные щелевидные сосуды, преимущественно капиллярного типа. Граница между средней оболочкой и гиперплазированной интимой отчетлива, местами имеется отрыв интимы от средней оболочки за счет глубоких дистрофических изменений, плазматического пропитывания, волокнистой стромы средней оболочки (рис. 63).

В некоторых полях зрения в средней и адвентициальной оболочках встречаются очаги дистрофических и воспалительных изменений, чередующиеся с некротическими изменениями. Некроз преимущественно фибриноидный. Очаговый склероз и фиброз.

Неонтима гиперплазирована, неравномерно утолщена, частично лишена эндотелиального покрова, с формированием тромботических масс в этих местах. Граница между гиперплазированной интимой и средней оболочкой четкая, местами с умеренной лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрацией диффузно-очагового характера (рис. 64).

В некоторых участках определяется следующая картина: стенка сосуда истончена, диффузно инфильтрирована лимфоидно-макрофагальным экссудатом, к истонченной адвентиции прилежит фрагмент синтетического протеза, вокруг умеренная гранулематозная реакция; средняя оболочка неравномерно истончена, с признаками дистрофических изменений, межучасточным воспалением и отеком. Интима в этих участках гиперплазирована, неравномерно утолщена, отечна, а полями ангиогенеза,

эндотелий, выстилающий ее местами десквамирован, местами уплощен, некоторые субэндотелиальные участки с очагами плазматического пропитывания. К лишенным участкам эндотелия, прилежат плотные тромботические массы и сформированные белы тромбы местами с тунелизацией его.

Подводя итог описанным изменениям, можно сказать, что на поздних сроках (2 года) воспалительные изменения сохраняются, происходит хронизация процесса. Отмечено, что клетки рассасывания и макрофаги лишь армируют протез, не проникая в его слой или вещество.

Средняя оболочка реактивно изменена (вероятно, за счет выработки цитокинов и разного рода медиаторов воспаления клетками, инфильтрирующими оболочки), с очагами ангионевроза и деструкции, сглаживание и исчезновение внутренней эластической мембраны. Интима гиперплазирована, плотная, местами имеются участки деструкции и разращения как самой неоинтимы, так и эндотелия, покрывающего ее, следовательно, активно проходит процесс тромбообразования.

Даже через 6 месяцев после реконструктивной операции в адвентиции прослеживается продуктивное воспаление, которое может поддерживать гиперплазию интимы. В месте контакта стенки артерии и инородного тела (шовный материал, протез) имеется более выраженная продуктивная реакция, расширение сосудов и прорастание сосудами данной зоны, всё это указывает на то, что применяемые инородные материалы поддерживают воспаление в межнитчатых участках, что ведет к вовлечению в реакцию широкие участки стенки сосуда и паравазальные ткани и также создает условия для повышенной пролиферацией гладких мышечных клеток и их миграции из средней оболочки. Поэтому наблюдаются и характерные изменения в средней оболочке (истончение, деструкция эластической мембраны). Тот факт, что на гиперплазированной интимае имеются сформированные тромботические массы, по периферии с прорастанием

сосудами, говорит о том, что гиперплазированная интима приводит к нарушению гемодинамики в зоне анастомоза и развитию тромбоза шунта.

Таким образом, морфологическая картина в зоне сосудистого анастомоза, в различные сроки после операции носит схожий характер. В ранние сроки воспалительные изменения более выраженные, что является ответом на операционную травму, в поздние сроки, происходит хронизация процесса. Полученные результаты показали, что хроническое продуктивное воспаление, приводит к гиперплазии интимы, деструктивным изменениям внутренней эластической мембраны и является поддерживающим фактором в развитии рестеноза зоны реконструкции.

Необходимо отметить, что нами не выявлено специфических изменений в разных группах исследования, включая контрольную. Интенсивность изменений также была схожей во всех группах и соответствовала изменениям, характерным для срока наблюдения. Это указывает на однотипность формирования неоинтимы у пациентов разных групп.

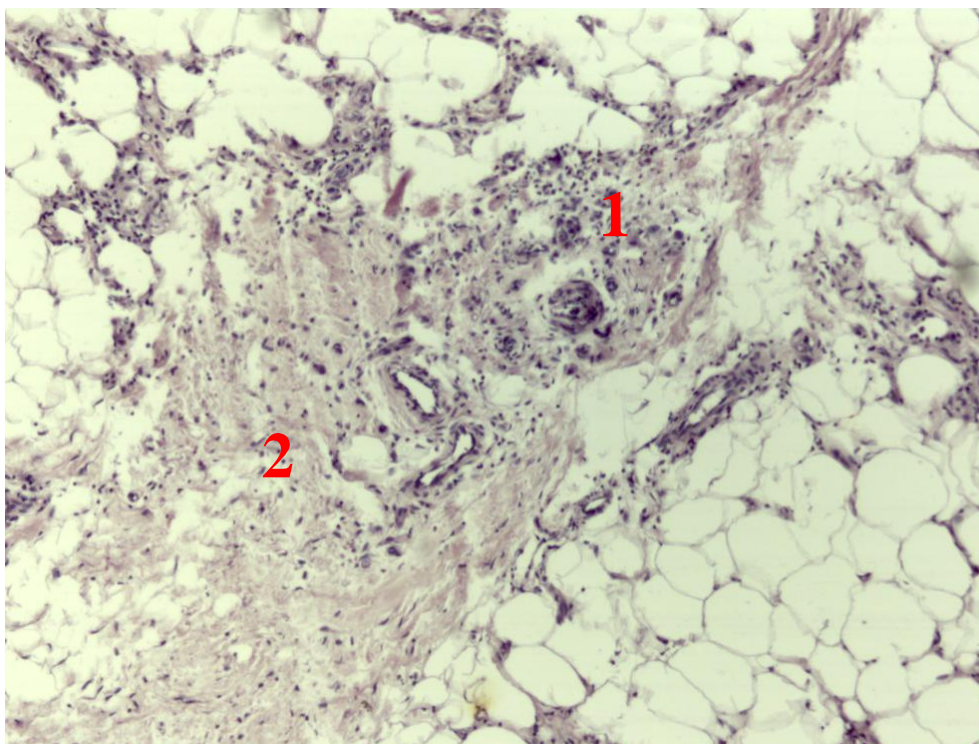


Рис. 53. Продуктивное воспаление (1) и фиброз периваскулярной клетчатки (2). Окраска гематоксилином и эозином; x 100

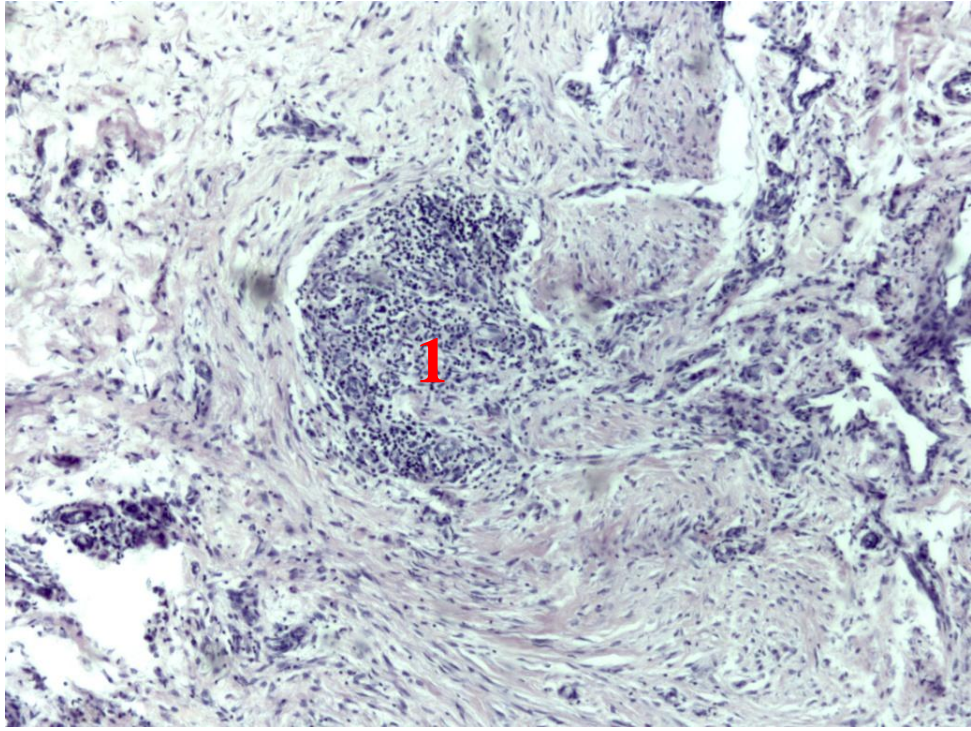


Рис. 54. Лимфоидно макрофагальноэозинофильный инфильтрат (1) в адвентиции. Окраска гематоксилином и эозином; х 100

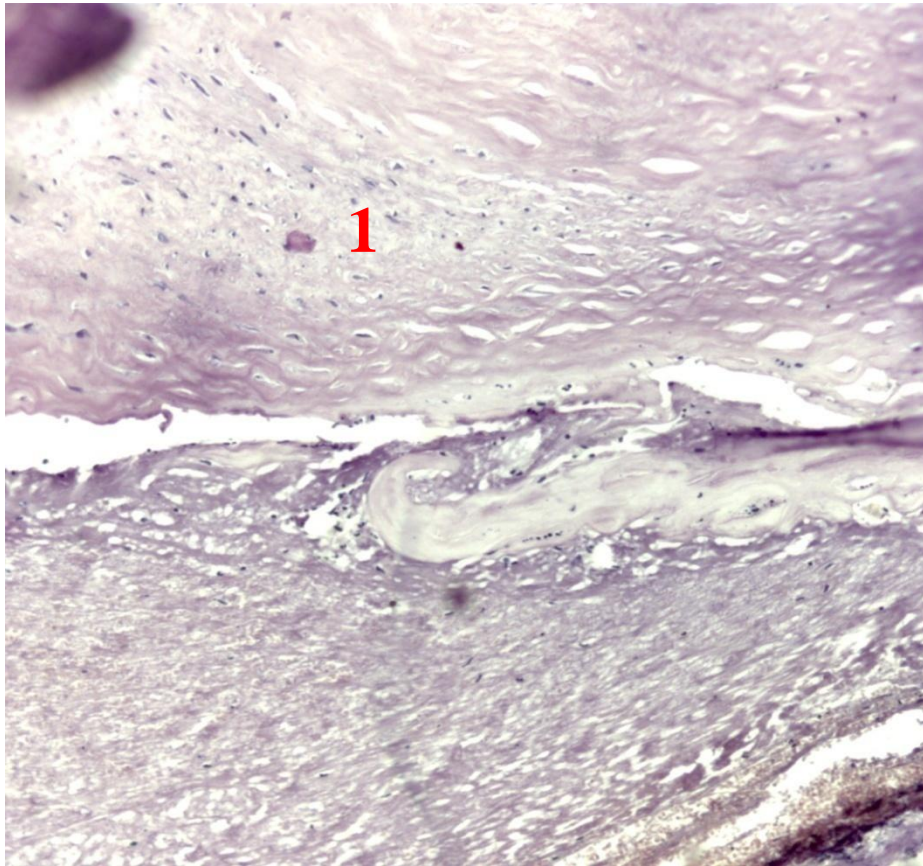


Рис. 55. Гиперплазированная интима с дегенеративно-дистрофическими изменениями (1). Окраска гематоксилином и эозином; х 100

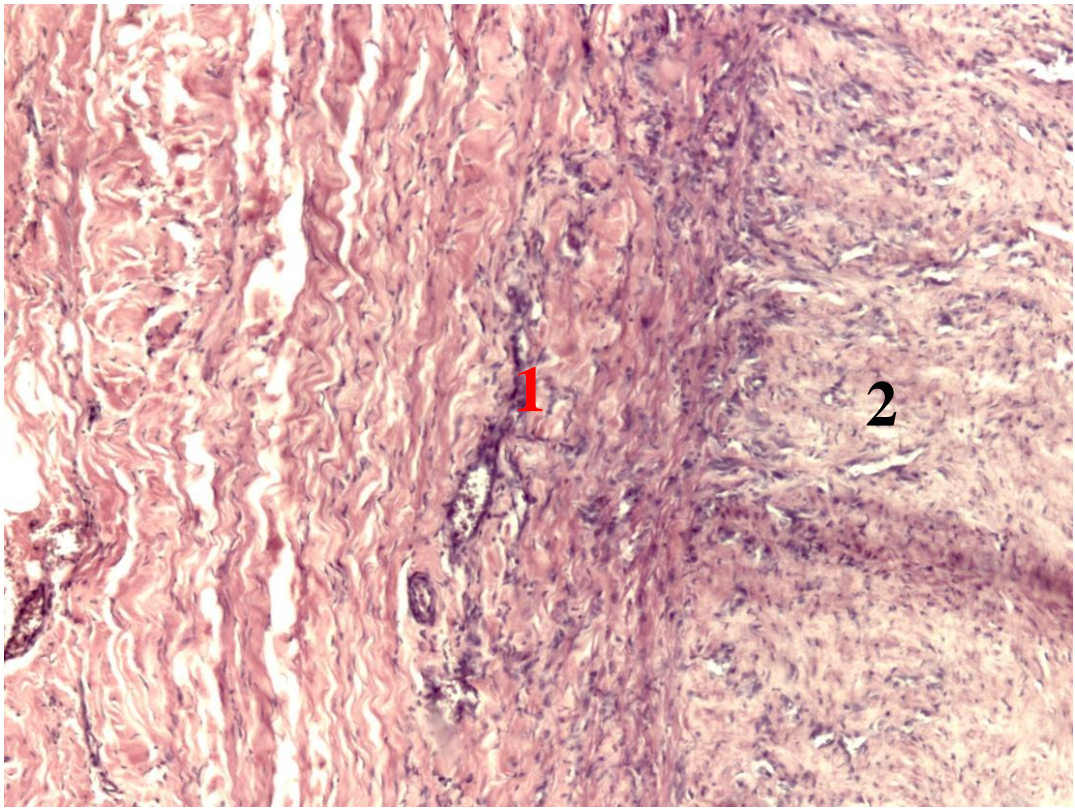


Рис. 56. Продуктивная реакция на ткань протеза (1), переходящая в среднюю оболочку сосуда и адвентицию (2). Окраска гематоксилином и эозином; х 100

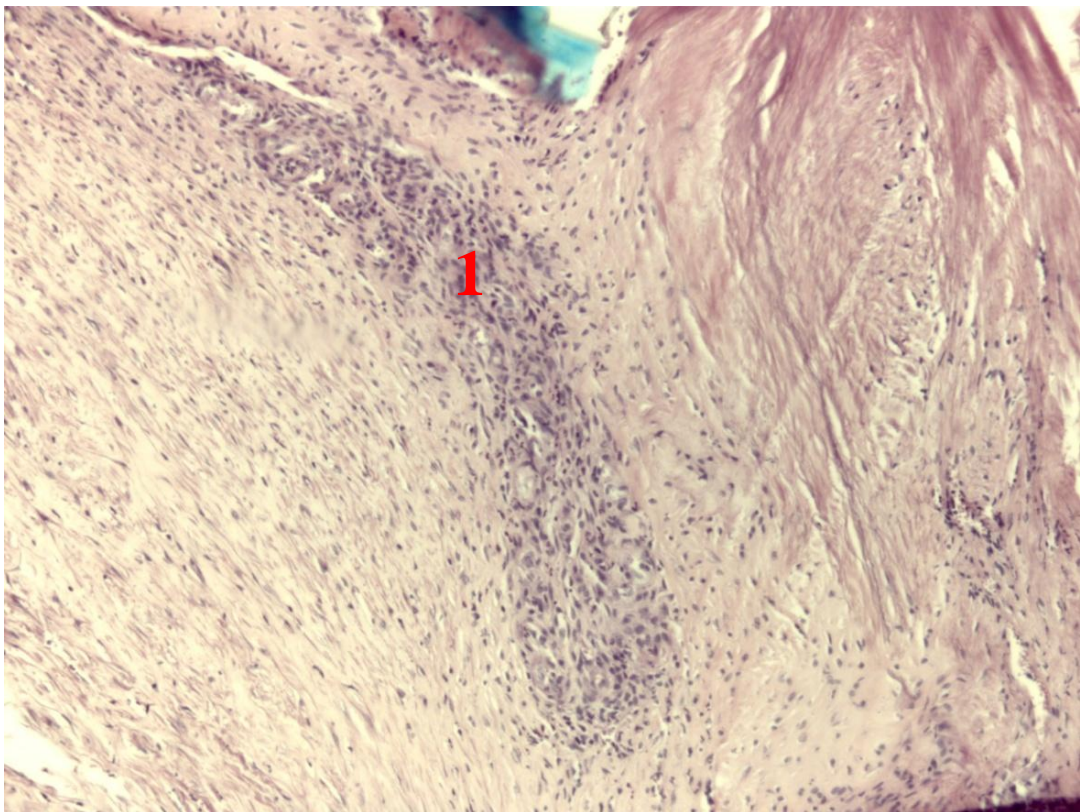


Рис. 57. Межуточное воспаление продуктивного характера в средней оболочке сосуда (1). Окраска гематоксилином и эозином; х 100

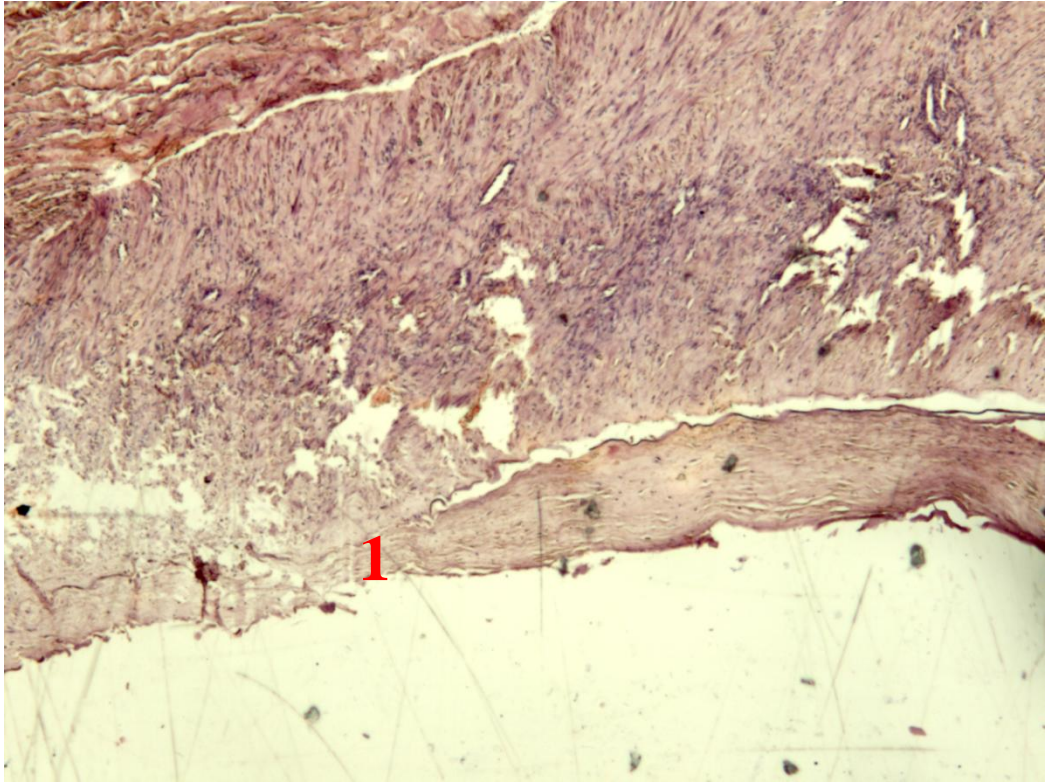


Рис. 58. Истончение и разволокнение интимы (1). Окраска гематоксилином и эозином; x 100

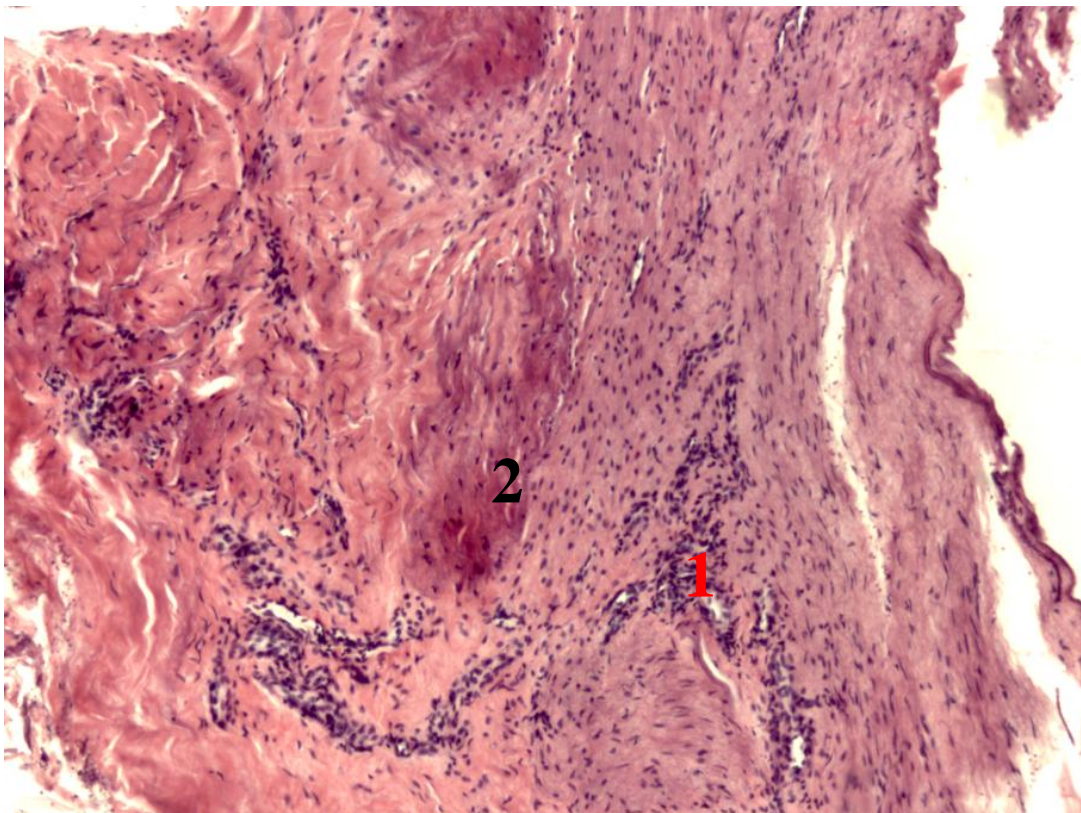


Рис. 59. Воспалительные (1) и умеренно выраженные деструктивные изменения (2) в адвентиции. Окраска гематоксилином и эозином; x 100

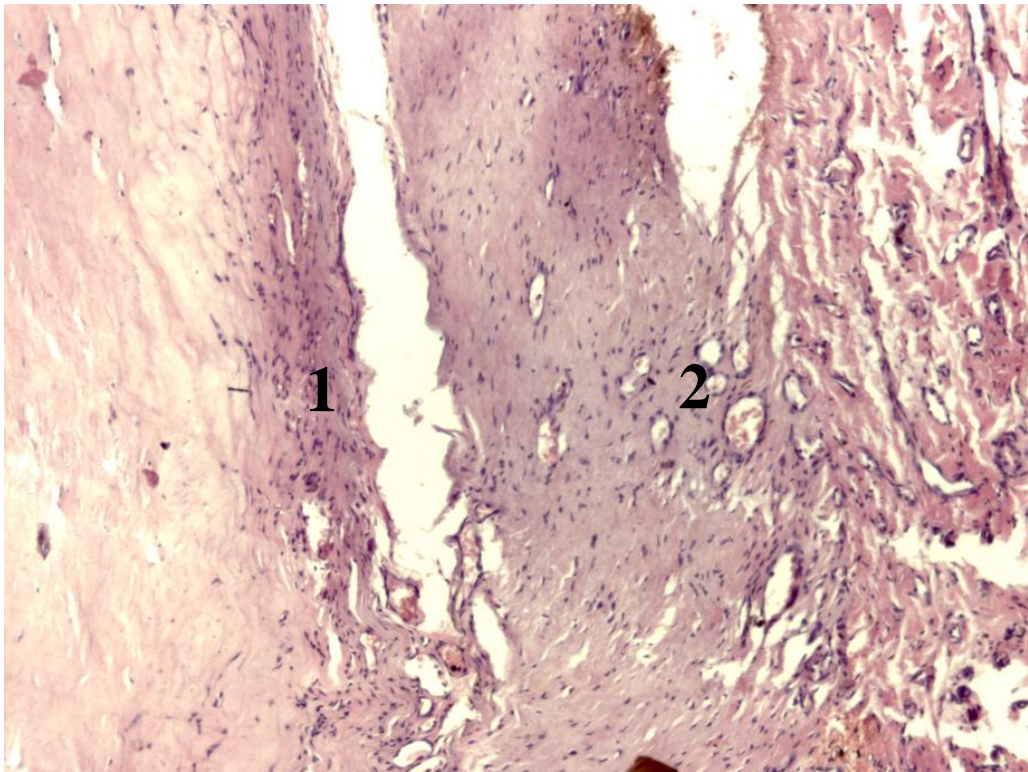


Рис. 60. Поля воспаления (1) и ангиогенеза (2) в средней оболочке сосуда. Окраска гематоксилином и эозином; х 100

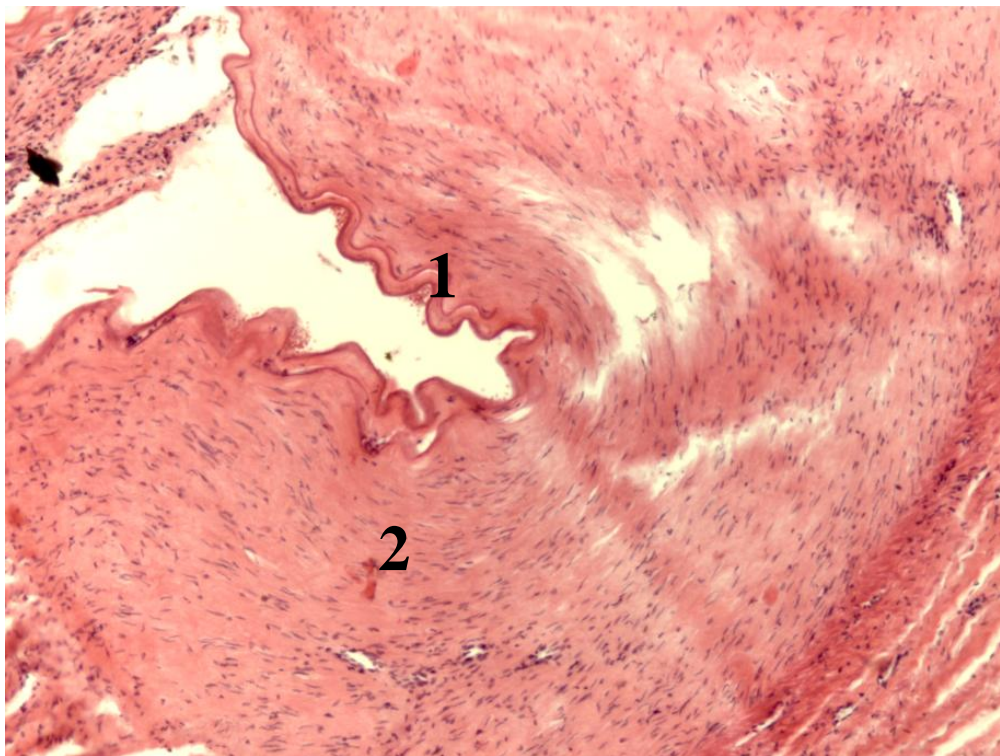


Рис. 61. Внутренняя эластическая мембрана с деструкцией, утолщением (1), эластодеструкция (2) и плазморрагия. Окраска гематоксилином и эозином; х 100

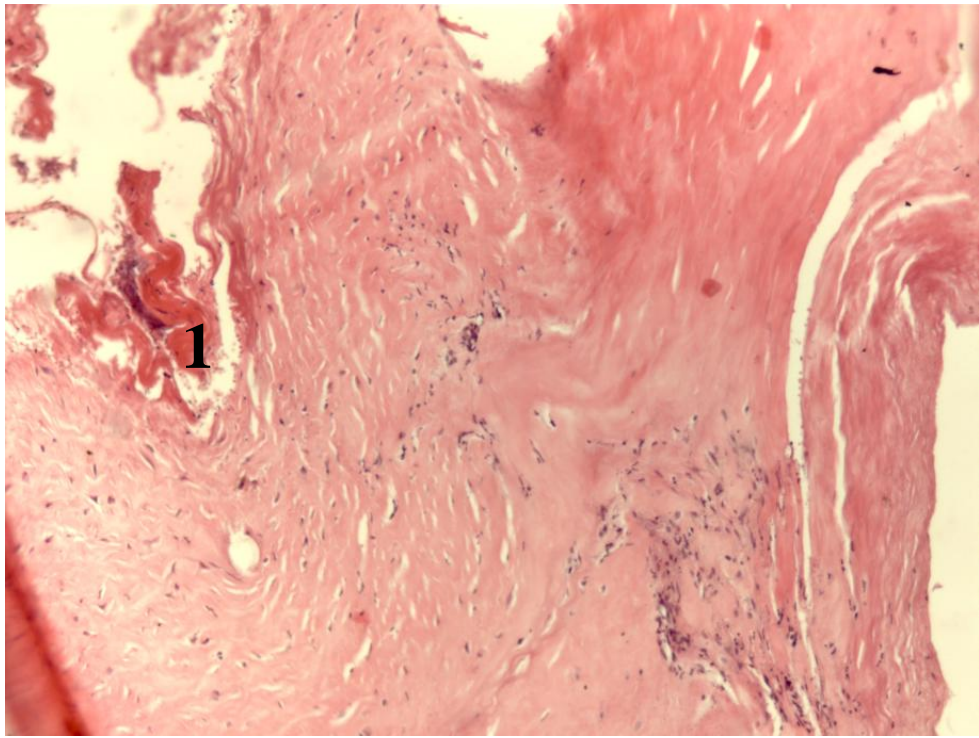


Рис. 62. Очаги деструкции и формирование соединительнотканых концентрических структур в неоинтимае (1). Окраска гематоксилином и эозином; x 100

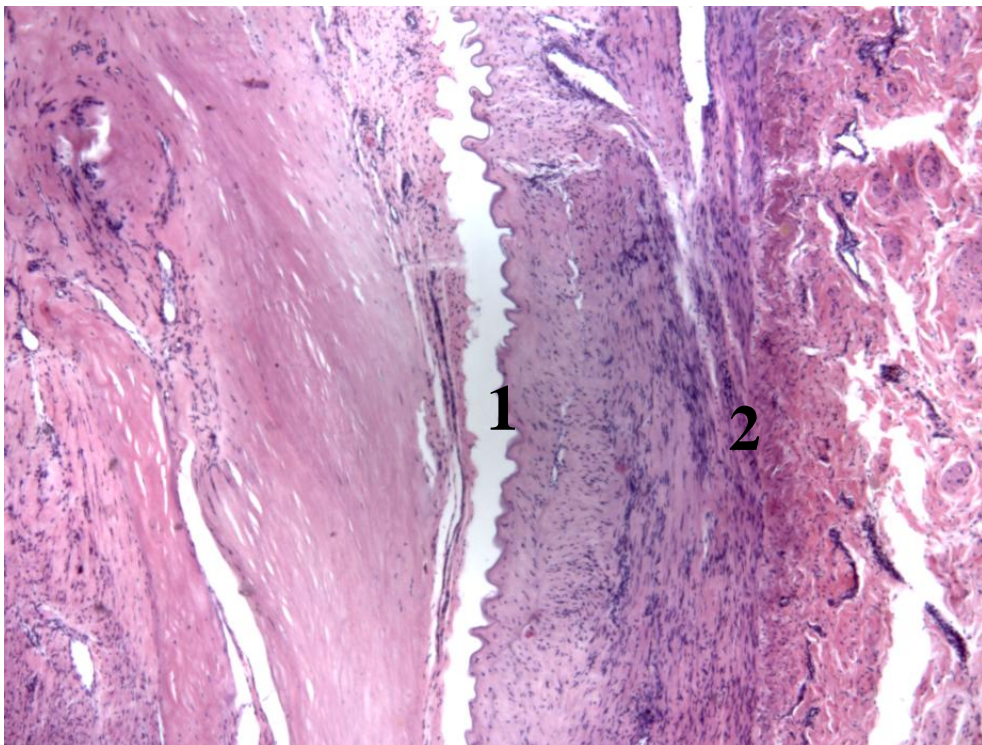


Рис. 63. Четкая граница между интимой и средней оболочкой (1). В средней оболочке воспалительные (2) и деструктивные изменения. Окраска гематоксилином и эозином; x 100

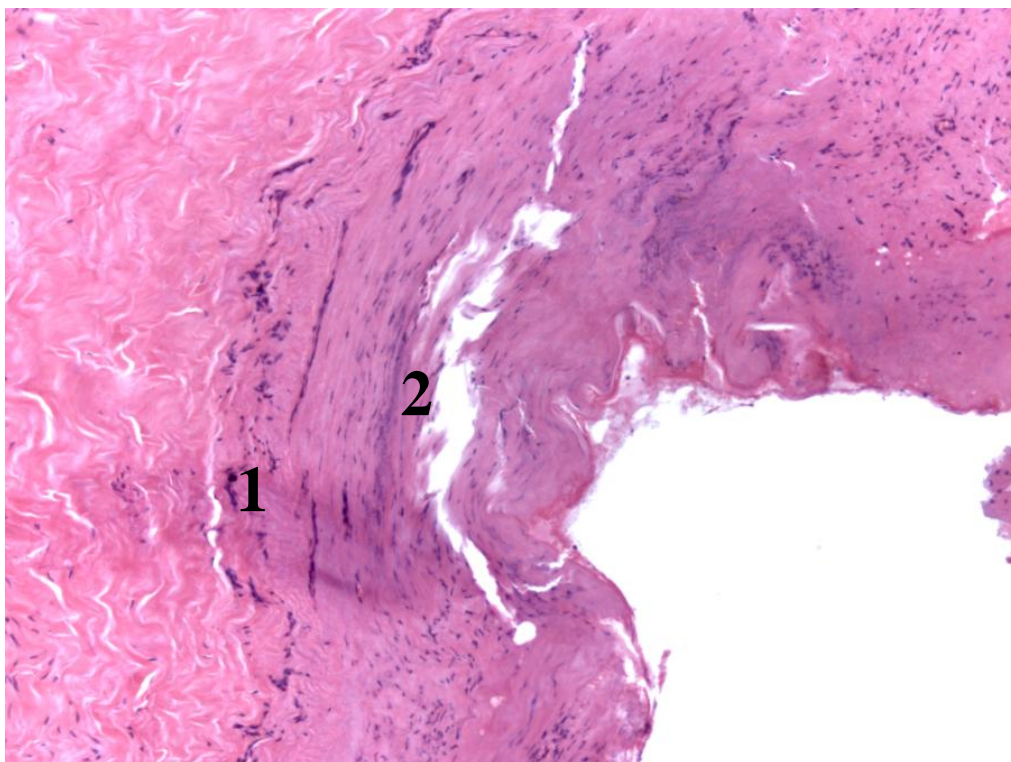


Рис. 64. Неравномерно утолщенная гиперплазированная неоинтима, с десквамацией эндотелия (1) и наложением тромботических масс (2). Окраска гематоксилином и эозином; x 100

3.3. Эндотелиальный резерв как причина различной эффективности эндотелиотропной терапии у пациентов с ОААНК

В ходе нашей работы мы встречали наблюдения различной эффективности эндотелиотропной терапии у пациентов с различными стадиями облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей.

Чтобы исключить влияние выбора препарата эндотелиотропной поддержки и оценить уровень секреции оксида азота (II) на фоне лечения в зависимости от стадии заболевания у пациентов с ОААНК мы сформировали группы из пациентов, которые принимали L-аргинин.

Исследуемую группу составили 46 пациентов страдающих ОААНК, которые проходили лечение в клинике сосудистой хирургии. Всем пациентам проводилась только консервативная терапия, уровень поражения артерий – бедренно-подколенный сегмент. Пациенты были разделены на 2

группы в зависимости от стадии заболевания по Фонтену-Покровскому: 16 пациентов со Па стадией заболевания (1 группа) и 30 пациентов со Пб стадией заболевания (2 группа). Контрольная группа включала 60 пациентов, из которых 11 пациентов со Па стадией (3 группа), 49 пациентов - Пб стадией (4 группа) по классификации Фонтейна-Покровского. Все группы пациентов были сопоставимы между собой и могли быть подвергнуты статистическому сравнению. В ходе исследования всем пациентам дважды проводили определение метаболитов NO в сыворотке крови: до начала лечения и через месяц лечения.

В качестве эндотелиотропной терапии пациенты 1 и 2 групп получали L-аргинин (Вазотон, «Алтайвитамины», Россия) в дозе по 500мг 2 раза в сутки в течение 1 месяца.

В ходе исследования были получены следующие результаты. Концентрация оксида азота (II) в сыворотке крови до начала терапии не имела достоверных различий и составляла: $5,9 \pm 0,61$ мкМ в первой группе, $6,9 \pm 0,76$ мкМ во второй группе, $7,05 \pm 1,19$ мкМ в 3 группе, $6,57 \pm 1,29$ мкМ в 4 группе (рис. 65).

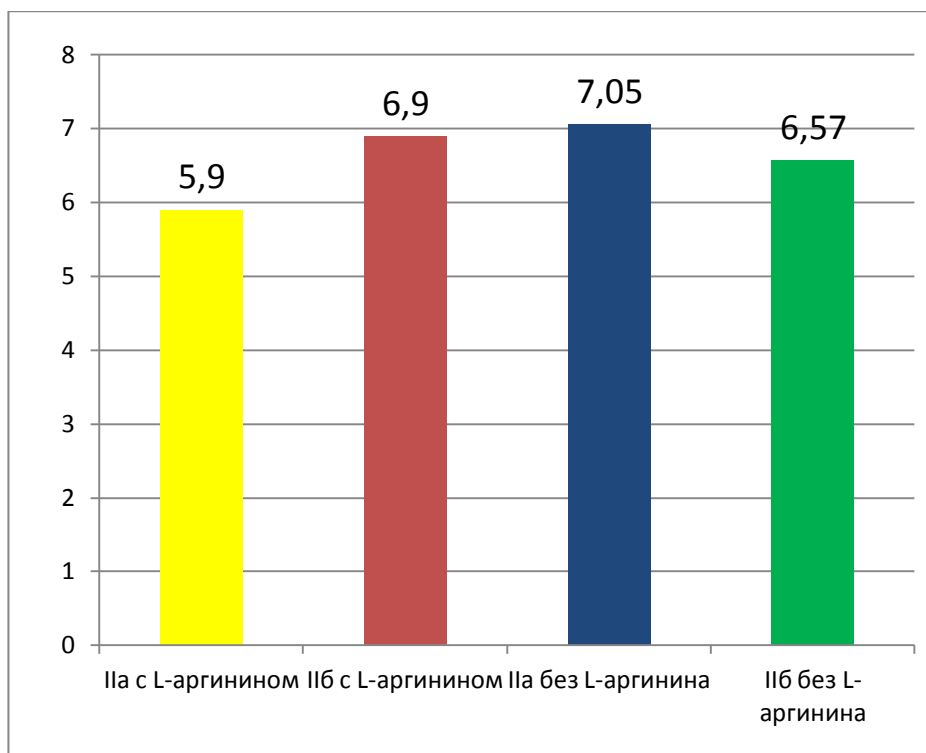


Рис. 65. Уровень NO (мкМ) до начала лечения ($p > 0,05$)

Исходный уровень оксида азота (II) в исследуемых группах не имел достоверных различий.

Через месяц всем пациентам повторно провели определение уровня NO в сыворотке крови. Концентрация изучаемого показателя составила: $42,85 \pm 1,6$ мкМ в первой группе, $25,1 \pm 1,09$ мкМ во второй группе, $7,09 \pm 1,25$ мкМ в 3 группе, $6,24 \pm 1,32$ мкМ в 4 группе (рис. 66).

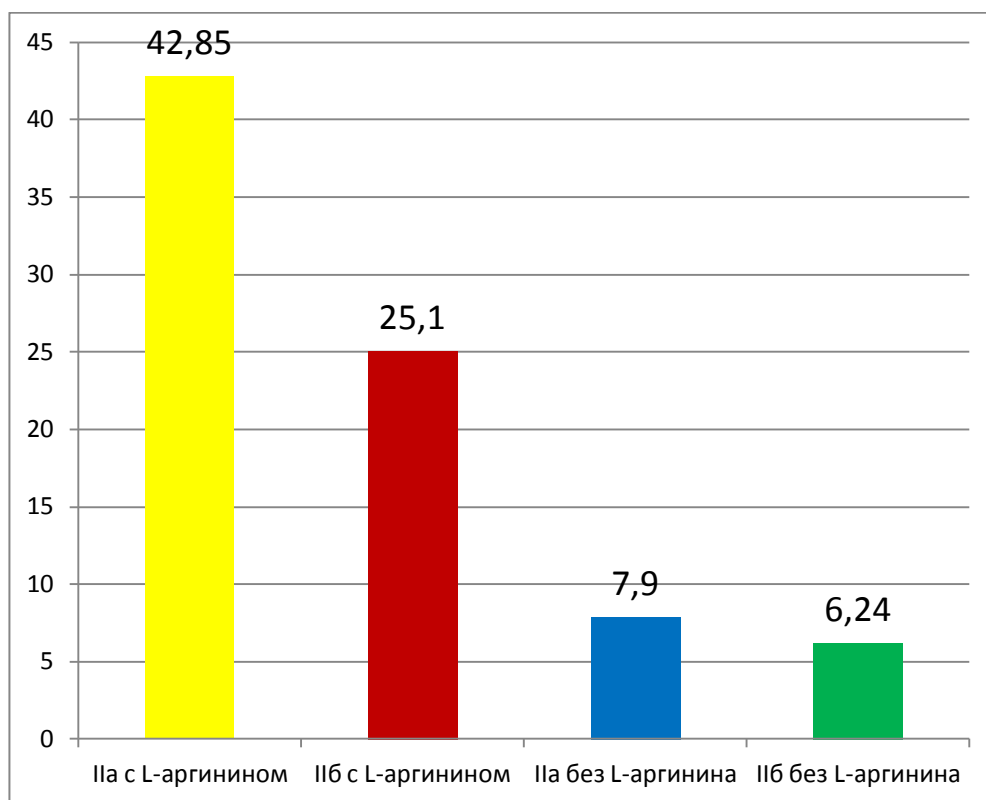


Рис. 66. Уровень оксида азота (II) через 1 месяц лечения (мкМ)

Как видно из диаграммы (рис. 66), через месяц лечения в опытных группах (группы 1 и 2) уровень NO вырос, а в контрольных группах (группы 3 и 4) практически не изменился. Данный факт подтверждает эндотелиотропное действие L-аргинина и отсутствие данного эффекта у общепринятой на сегодняшний день терапии.

Для оценки влияния эндотелиотропной терапии на уровень секреции оксида азота в зависимости от стадии заболевания у пациентов с ОААНК сравним уровень NO у пациентов 1 и 2 групп до и после лечения (рис. 67).

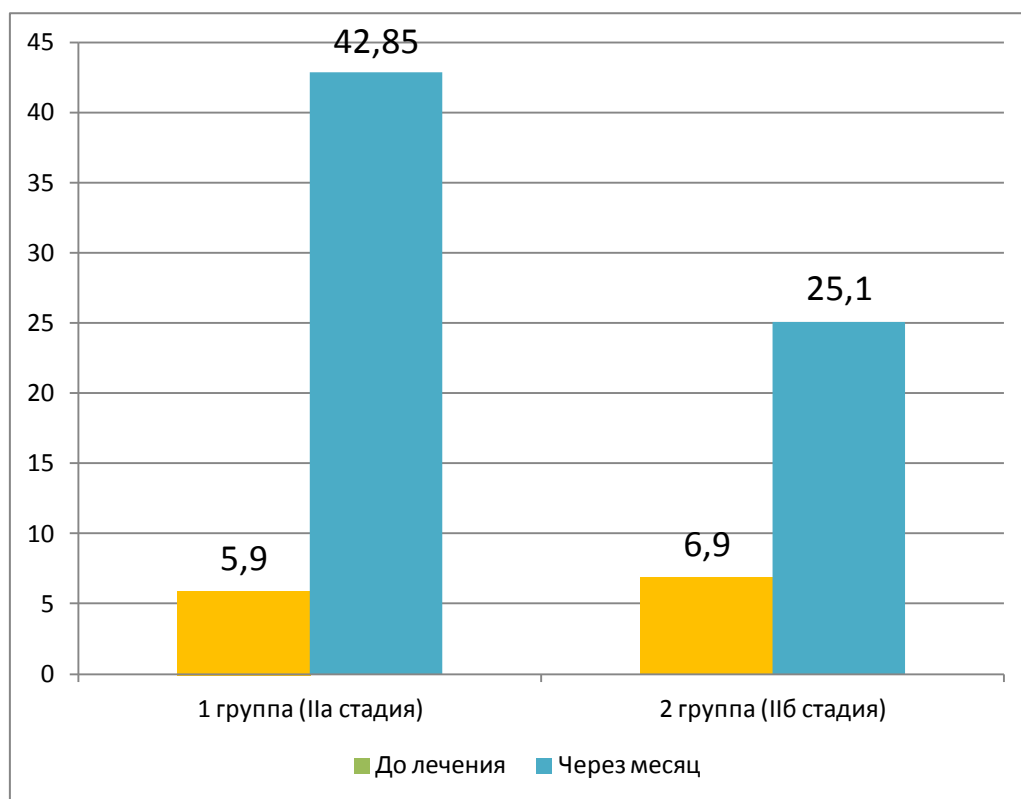


Рис. 67. Сравнение уровня NO (мкМ) до лечения и через месяц у пациентов 1 и 2 групп ($p \leq 0,05$)

Как видно из диаграммы (рис. 67), прирост показателей уровня оксида азота (II) весьма существенный и достоверный. В первой группе прирост составил 521%, а во второй 412%. То есть пациенты со IIa стадией заболевания по Фонтену-Покровскому имеют более выраженный ответ на эндотелиотропную терапию, чем пациенты со IIб стадией заболевания. Данная разница является статистически достоверной.

Дисфункция эндотелия связана с нехваткой образования NO, который является важным фактором регуляции сосудистого тонуса и изменений структуры сосудистой стенки (пролиферации ГМК).

Учитывая различный ответ эндотелия на стимуляцию выработки оксида азота (II) в зависимости от стадии заболевания можно предположить, что с повышением стадии заболевания секреторные возможности эндотелия по выработки NO снижаются. Исходя из полученных данных нами сформулировано понятие эндотелиального резерва.

Эндотелиальный резерв – способность эндотелия в ответ на стимулирующие факторы, повышать выработку оксида азота (II).

Среди пациентов, которым проводилось оперативное лечение, мы также наблюдали пациентов, у которых отсутствовал эффект от эндотелиотропной терапии или был резко снижен при отсутствии явных причин для этого.

Причем на поздних стадиях заболевания (III, IV стадии по классификации Фонтейна-Покровского) у ряда пациентов ответная реакция на эндотелиотропную стимуляцию может быть резко снижена или утрачена вовсе при отсутствии мутаций по генам NO-синтазы. Данное состояние может являться причиной неудовлетворительных результатов, как консервативной терапии, так и реконструктивных операций. В подтверждение данного факта приводим клиническое наблюдение.

Клинический пример №9.

Больной И., 1955 г.р. (история болезни №7979), поступил в отделение сосудистой хирургии РОККД 01.09.2011 с диагнозом: облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, подвздошно-бедренная окклюзия справа, III- IV стадия заболевания. Обследован, диагноз подтверждён. Лодыжечно-плечевой индекс при поступлении 0 справа/1,0 слева. 01.09.2011 выполнена аортоартериография (рис. 68-71). Уровень NO 3,6 мкМ.

Учитывая клинические и инструментальные данные обследования, 14.09.2011 больному выполнена операция – аорто-бедренное шунтирование справа протезом «Vascutek» диаметром 8 мм.

В послеоперационном периоде пульсация на магистральных артериях отчётливая, кровообращение компенсировано, тредмил-тест более 200 метров. УЗДСММ (ЛПИ) справа 1,0/ 1,0 слева. Уровень NO 4,5 мкМ.



Рис. 68. Аортоартериография. Окклюзия подвздошных артерий слева

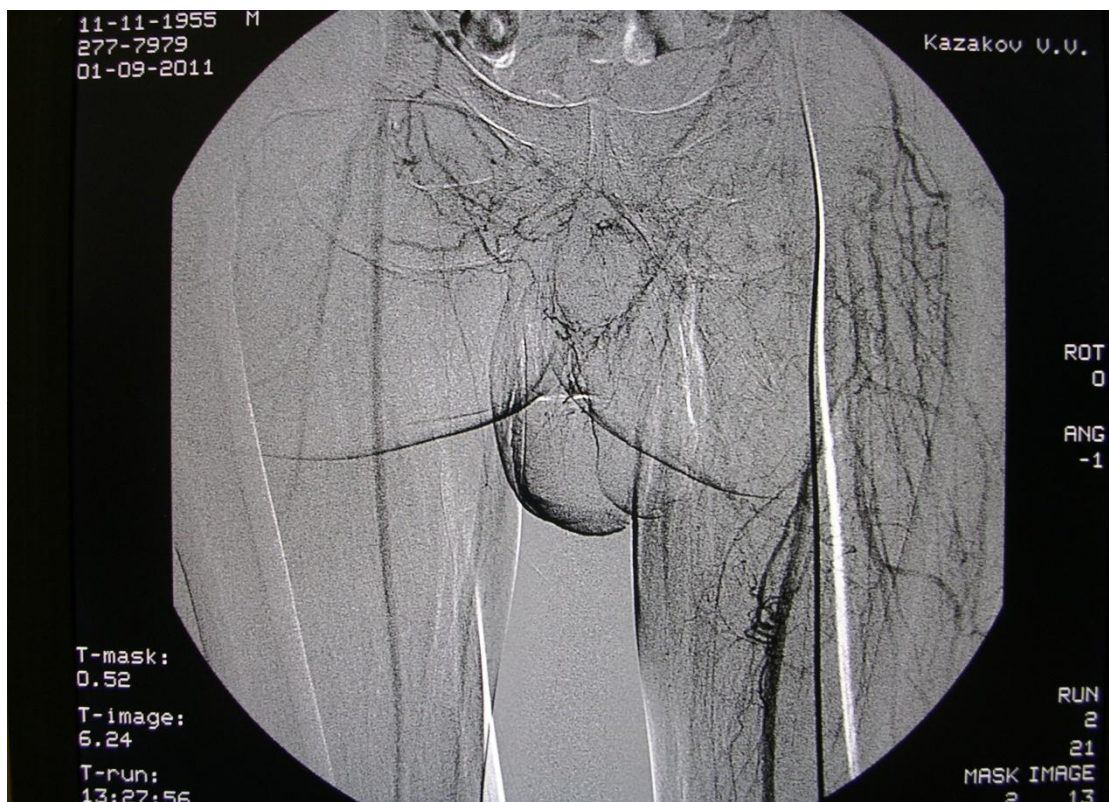


Рис. 69. Артериография артерий нижних конечностей.
Контрастирование бедренных артерий через коллатерали



Рис. 70. Артериография артерий нижних конечностей.
Контрастирование бедренной и подколенной артерий

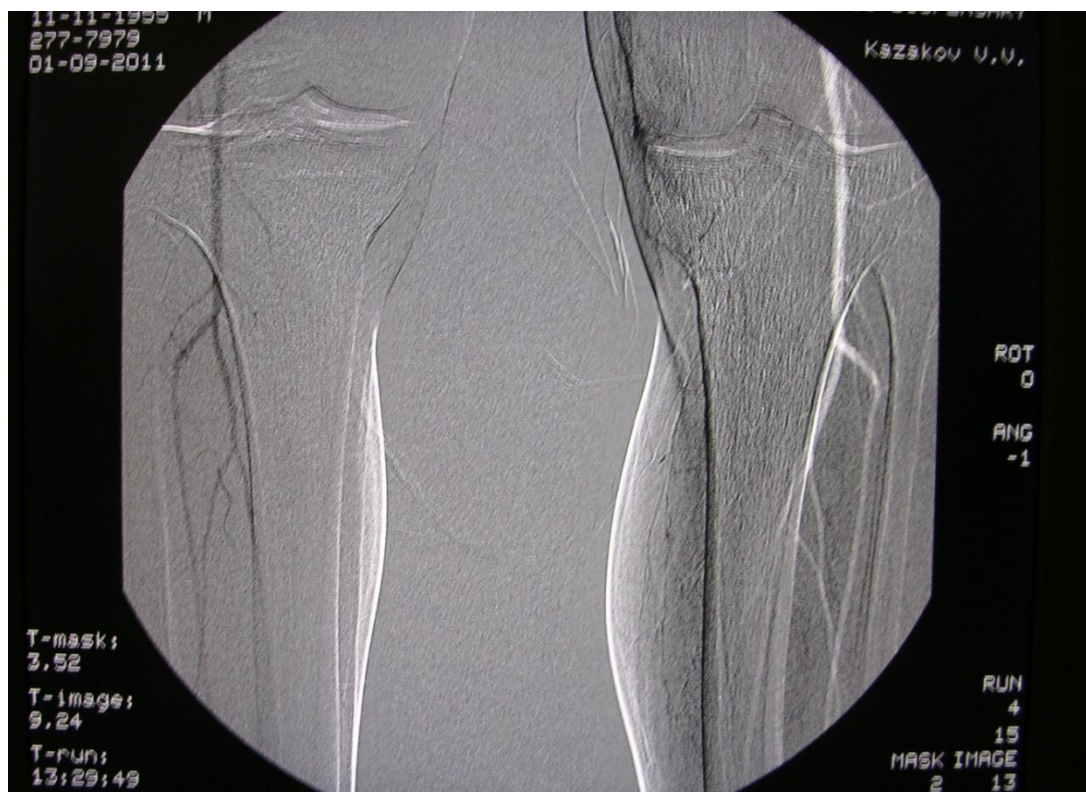


Рис. 71. Артериография артерий нижних конечностей.
Контрастирование подколенной и берцовых артерий

Больной выписан в удовлетворительном состоянии. В качестве эндотелиотропной терапии рекомендован небиволол в дозе 5 мг в сутки, с последующим контрольными визитами через 1, 3 и 6 месяцев.

Контрольный визит через 1 месяц после операции (13.10.2011): ЛПИ 1,0/1,0, тредмил-тест 300 метров без боли, NO 5,7 мкМ.

При контрольном визите через 3 месяца после операции (13.12.2011): ЛПИ 1,07/1,21, тредмил-тест 300 метров без боли, NO 6,2 мкМ. Выполнено ультразвуковое исследование дистального анастомоза, на котором выявлена гиперплазия зоны дистального анастомоза толщиной 1,5 мм (рис. 72).



Рис. 72. УЗДС дистального анастомоза аорто-бедренного протеза справа через 3 месяца после операции

При контрольном визите через 6 месяцев после операции (13.03.2012): ЛПИ 0,67/0,92, тредмил-тест 180 метров, NO 7,85 мкМ. При ультразвуковом дуплексном сканировании дистальных анастомозов выявлена гиперплазия зоны дистального анастомоза толщиной до 3,1 мм (рис. 73).



Рис. 73. УЗДС дистального анастомоза аорто-бедренного протеза справа через 6 месяцев после операции. На стрелке неоинтима толщиной 3,1 мм

Больному предложена госпитализация в ОСХ РОККД с целью хирургической коррекции рестеноза дистального анастомоза аорто-бедренного протеза, от которой он отказался.

По данным генетического анализа пациента выявлено: нормозиготность по NOS-3, JAK II, AGTR1 и гетерозиготность по гену MTHFR. Учитывая рестеноз дистального анастомоза аорто-бедренного протеза, отсутствие увеличения секреции оксида азота (II) и данные генетического анализа решено сменить препарат эндотелиотропной поддержки и назначить L-аргинин в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 1 месяца с последующим контролем ангиологического и биохимического статуса.

При контрольном визите через 7 месяцев после операции (13.04.2012): ЛПИ 0,7/1,0, тредмил-тест 160 метров, NO 6,5 мкМ. При контрольном УЗДС зона анастомоза без динамики.

22.05.2012 больной поступил в ОСХ РОККД (история болезни №4911) с клиникой тромбоза артерий бедренно-подколенного сегмента справа,

ишемия II степени. При ангиографическом исследовании выявлено: аорто-бедренный протез проходим, в дистальном анастомозе в области отхождения ГБА отмечается стеноз до 90%, дистальнее отмечается уменьшение магистральных артерий в диаметре на всем протяжении (рис. 74-75).

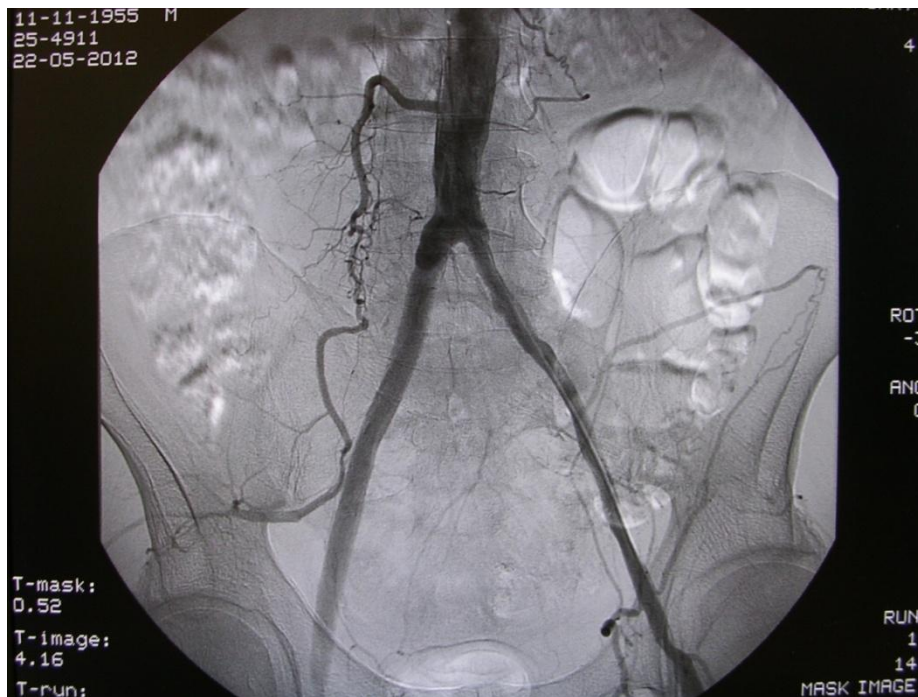


Рис. 74. Ангиографическое исследование артерий нижних конечностей. Аорто-бедренный протез справа проходим



Рис. 75. Ангиографическое исследование артерий нижних конечностей. Стеноз дистального анастомоза в области отхождения ГБА справа

При ультразвуковом дуплексном сканировании: бранша протеза проходима, в зоне дистального концентрическая неоинтимы толщиной до 3 мм. (рис. 76).

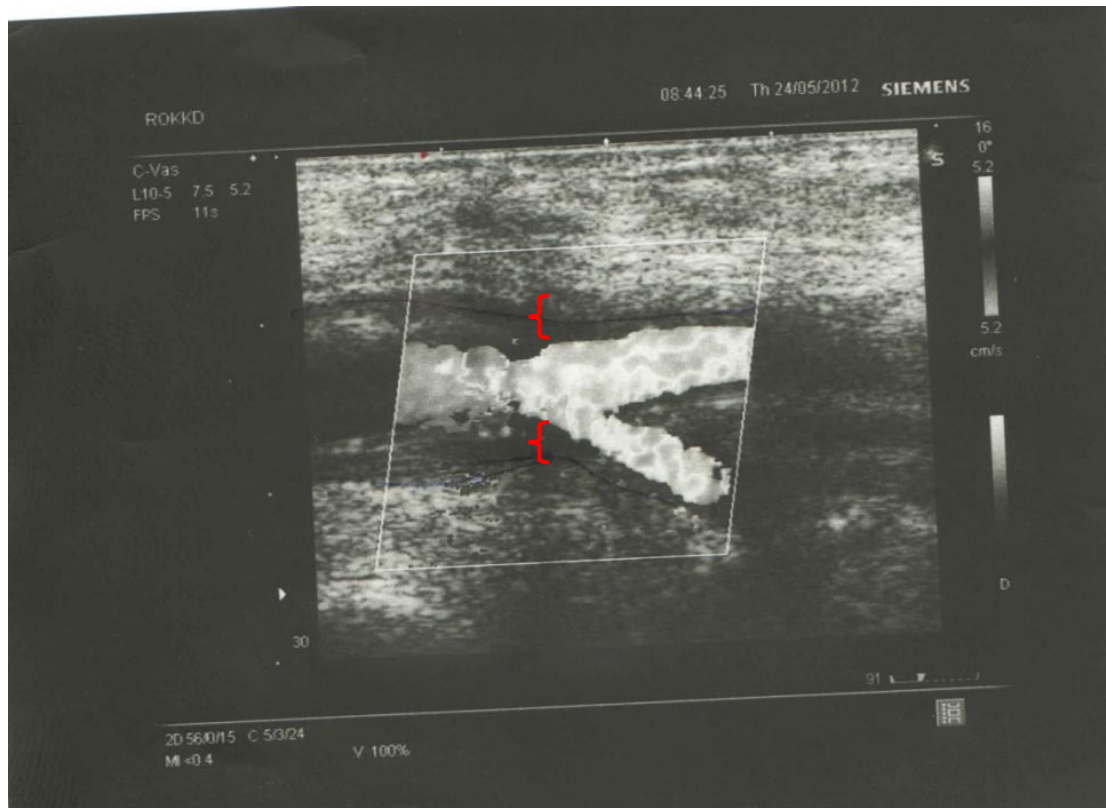


Рис. 76. УЗДС дистального анастомоза аорто-бедренного протеза справа. Стрелками указан рестеноз дистального анастомоза аорто-бедренного протеза справа

25.05.2012 выполнена тромбэктомия из бедренных артерий с реконструкцией дистального анастомоза. Во время операции обнаружена гиперплазия неоинтимы дистального анастомоза, которая окклюзировала его просвет, что и вызвало клинику ишемии нижней конечности (рис. 77-78).

Выписан из ОСХ РОККД в удовлетворительном состоянии с компенсацией кровообращения. Пульс на правой нижней конечности на подколенной артерии. ЛПИ справа 0,66 / слева 1,08. Уровень NO не изменился.

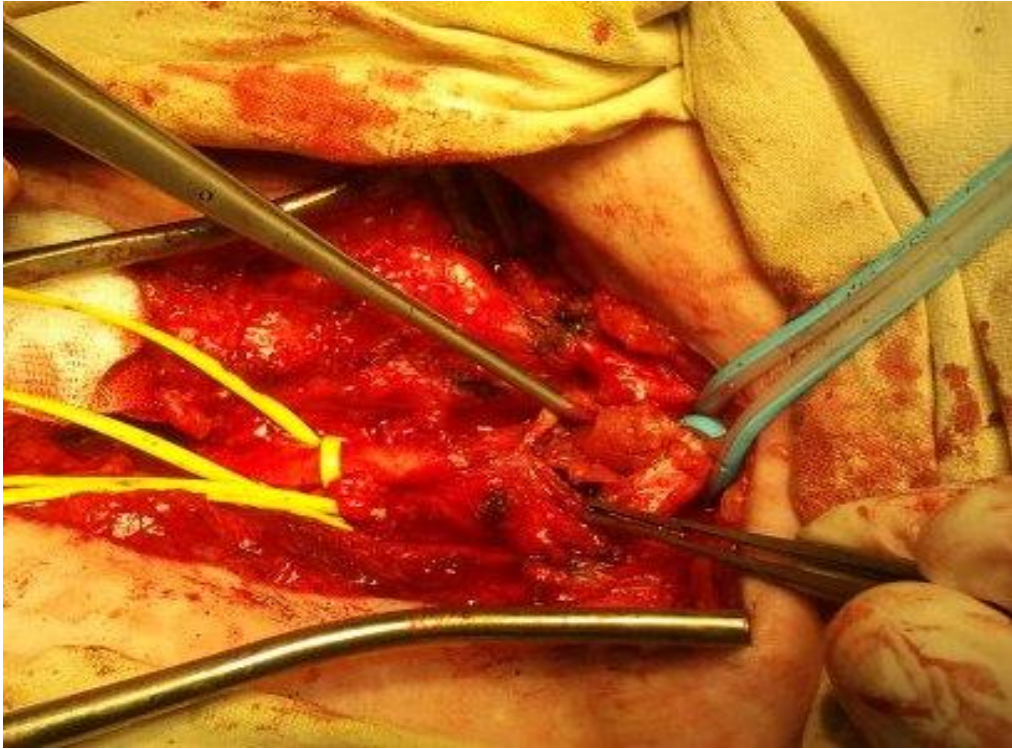


Рис. 77. Этап операции. Окклюзированный гиперплазированной неоинтимой и тромбами дистальный анастомоз аорто-бедренного протеза справа



Рис. 78. Этап операции. Удаленная гиперплазированная неоинтима из зоны дистального анастомоза аорто-бедренного протеза справа

Данный клинический пример подтверждает, что у пациентов с III-IV стадиями заболевания по классификации Фонтейна-Покровского способность отвечать на действие стимулирующих факторов увеличением секреции оксида азота (NO) может быть резко снижена или отсутствовать. Это, на наш взгляд, обусловлено тяжелым повреждением эндотелия.

Таким образом, в ходе исследования выявлено, что пациенты со II стадией заболевания по Фонтену-Покровскому демонстрируют более выраженный ответ на эндотелиотропную терапию, чем пациенты со I стадией заболевания. Этот факт свидетельствует о необходимости более раннего начала эндотелиотропной терапии у пациентов с ОААНК. На поздних стадиях заболевания (III, IV стадии) ответная реакция на эндотелиотропную стимуляцию может быть резко снижена или утрачена вовсе. Предложенное понятие эндотелиального резерва позволяет прогнозировать вероятный эффект от проводимой эндотелиотропной терапии.

3.4. Влияние генетического статуса на частоту рестеноза и эффективность эндотелиотропной терапии у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей

Значение эндотелиальной дисфункции как критерия стратификации риска облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей широко обсуждается. Важным является оценка влияния генетических предпосылок на развитие эндотелиальной дисфункции.

В обзоре литературы нами был обозначен перечень генов, полиморфизм которых может оказывать влияние на развитие и течение эндотелиальной дисфункции. Ген эндотелиальной NO-синтазы представляется одним из наиболее значимых в развитии ЭД и атеросклероза. Данный ген участвует в образовании оксида азота (NO) эндотелиоцитами. Одним из эффектов NO

является снижение пролиферации ГМК и способности лейкоцитов «прилипать» к эндотелию. Поэтому мутации гена эндотелиальной NO-синтазы может оказывать влияние на развитие гиперплазии неоинтимы.

Обзор исследований полиморфных вариантов гена, кодирующего фермент метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR) позволил найти связь с сосудистой патологией и ЭД. Известно, что патофизиологический механизм гипергомоцистеинемии приводит к угнетению синтеза оксида азота (NO), нарушению вазоконстрикции, возникновению тромбов и формированию липидных бляшек.

Влияние полиморфизма гена рецептора (тип 1) ангиотензина 2 (AGTR1) также отмечается многими авторами в развитии ЭД. Данные рецепторы определяют сосудосуживающее действие ангиотензина II, влияют на пролиферацию ГМК. Передача сигнала от AGTR1 осуществляется при помощи янус-киназ (JAK). Янус-киназы участвуют в процессе роста ГМК. В ряде работ отмечается, что JAK могут активировать семейство факторов транскрипции.

В ходе данной работы мы оценили частоту мутаций по вышеуказанному перечню генов и их влияние на частоту рестеноза зоны реконструкции и эффективность эндотелиотропной терапии.

Обследовано 80 пациентов (по 10 из всех групп исследования) с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили пациенты, которые получали консервативную терапию. В группу вошло 40 пациентов.

Вторую группу составили также 40 пациентов с IIб-III стадией заболевания по классификации Фонтейна-Покровского, которым проводились реконструктивные операции.

Контрольную группу составили 6 здоровых добровольцев.

Соотношение нормозигот (NHZ), гетерозигот (HTZ) и мутаций (MTZ) в группах сравнения следующее (табл. 29).

Анализ генетического статуса пациентов различных групп

№ группы	Полиморфизм генов											
	MTHFR			JAK 2			AGTR1			NOS 3		
	HTZ	NTZ	MTZ	HTZ	NTZ	MTZ	HTZ	NTZ	MTZ	HTZ	NTZ	MTZ
Контрольная группа (n=6)	2	3	1	0	6	0	2	2	2	0	4	2
Контрольная группа (%)	33,2	50	16,6	0	100	0	33,3	33,3	33,3	0	66,6	33,4
I группа (n=40)	19	16	5	4	36	0	23	15	2	26	4	10
I группа (%)	47,5	40	12,5	10	90	0	57,5	37,5	5	65	10	25
II группа (n=40)	19	16	5	5	35	0	16	16	8	23	5	12
II группа (%)	47,5	40	12,5	12,5	87,5	0	40	40	20	57,5	12,5	30

Отмечается схожее соотношение полиморфизма исследуемых генов во всех группах.

Одним из основных генов, мутации которого играют важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции, гиперплазии интимы и прогрессировании атеросклероза, является ген NO-синтазы 3 типа. В нашем исследовании 65% пациентов первой группы, 57,5% пациентов второй группы были NTZ по eNOS. В контрольной группе NTZ не было. Количество мутаций по исследуемому гену во всех группах было сопоставимо: 25% в первой группе, 30% во второй и 33,4% в контрольной группах (рис. 79).

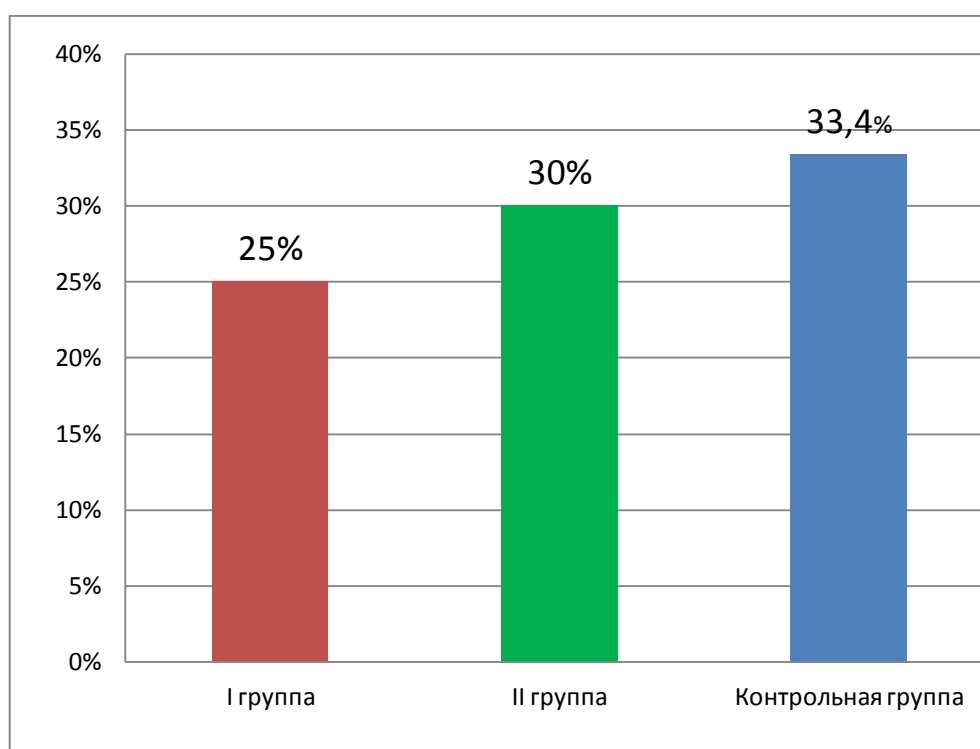


Рис. 79. Количество мутаций по eNOS

Выявлено, что концентрация метаболитов NO, по сравнению с NTZ, у гетерозигот и MTZ была меньше на 20-25% в независимости от группы исследования. Уровень секреции оксида азота (II) у пациентов с мутациями был снижен и составлял 3,45 мкМ - 4,01 мкМ. Повышения секреции оксида азота (II) на фоне эндотелиотропной терапии у пациентов с мутациями по eNOS не выявлено, а в случаях NTZ она была резко снижена. Также у данных пациентов наблюдалось выраженное атеросклеротическое поражение

сосудов, склонность к прогрессированию заболевания, а у пациентов, которым выполнялись реконструктивные операции, наблюдался рестеноз зоны реконструкции, что снижало эффективность оперативного пособия.

Результаты лечения пациентов с мутацией eNOS намного уступают результатам пациентов нормозиготным по указанному гену.

Как показал анализ, количество пациентов HTZ по MTHFR больных выше, чем в контрольной группе. Указанный ген участвует в метаболизме фолиевой кислоты, нарушение обмена которой приводит к гипергомоцистеинемии, которая является фактором риска атеросклеротического поражения сосудов. Мутации по MTHFR встречались в контрольной группе – 16,6%, группе I -12,5%, группе II – 12,5% (рис. 80).

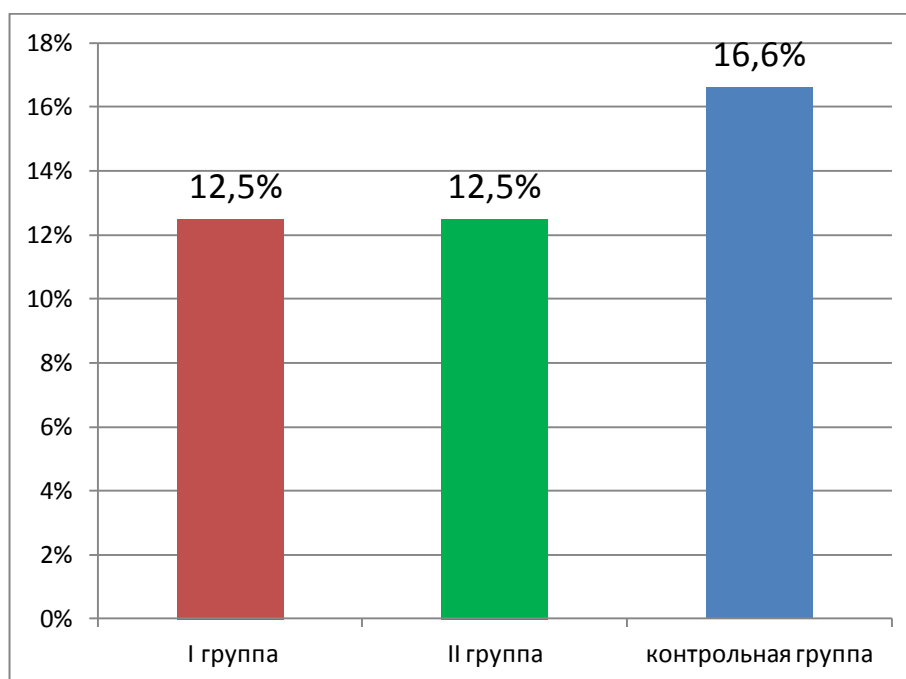


Рис. 80. Количество мутаций по MTHFR

Нами не выявлено, корреляционной связи между генетическим статусом по MTHFR и отдаленными результатами течения атеросклероза в различных группах исследования, однако у некоторых пациентов HTZ и MTZ по метилентетрагидрофолатредуктазе наблюдалась снижение эффекта эндотелиотропной терапии и склонность к прогрессированию атеросклероза, рестенозу зоны реконструкции оперированных больных.

Анализ полиморфизма генов по JAK II выявил схожие во всех группах сочетания: мутаций по данному гену не встречалось во всех группах, у большинства пациентов наблюдалась нормозиготность по данному гену. Количество гетерозигот по JAK II 10% и 12,5% в первой и второй группах, соответственно. В контрольной группе все исследуемые нормозиготны по исследуемому гену. Гетерозиготность по JAK II может привести к нарушению процесса роста и пролиферации клеток гладкой мускулатуры сосудов, что может привести к развитию гиперплазии интимы и рестенозу зоны реконструкции. Полученные результаты, а точнее отсутствие НТЗ в группе здоровых добровольцев, может говорить о значимости полиморфизма генов по JAK II в развитии и течении атеросклероза, особенно в сочетании с полиморфизмом по другим изучаемым генам.

Частота мутаций по AGTR1 представлено на диаграмме (рис. 81).

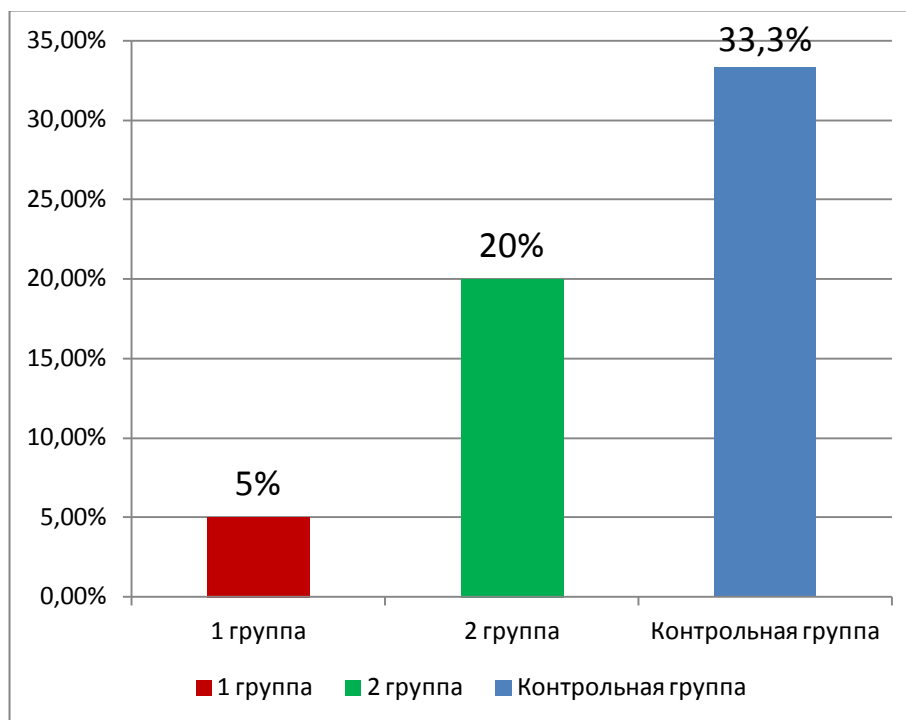


Рис. 81. Количество мутаций по AGTR1

Необходимо отметить, что у двух исследуемых в контрольной группы с мутацией по AGTR1 наблюдалась нормозиготность по другим исследуемым генам. Вероятно, что полиморфизм по AGTR1 не является определяющим в развитии атеросклероза. Однако гетерозиготность по AGTR1 может создать

благоприятные условия для прогрессирования атеросклероза, развития гиперплазии интимы за счёт вазоконстрикторного действия ангиотензина 2, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов. Особенно это может быть выражено при сочетании полиморфизма по AGTR1 и JAK II.

Учитывая полученные данные с целью оценки влияния генетического статуса на развитие гиперплазии неоинтимы всем пациентам, у которых при ультразвуковом дуплексном сканировании выявлены признаки рестеноза проводилось исследование на определение мутаций актуальных генов (табл. 30).

Таблица 30

Полиморфизм генов у пациентов различных групп, у которых выявлены признаки гиперплазии неоинтимы или прогрессирования атеросклероза

Группа исследования	Группа L-аргинина (n=24)	Группа периндоприла (n=25)	Группа небиволола (n=24)	Группа лозартана (n=25)	
Гиперплазия неоинтимы (кол-во наблюдений)	3	3	5	7	
Выявленный полиморфизм	NOS 3	MTZ-2	MTZ-1 HTZ-2	MTZ-2 HTZ-3	MTZ-1 HTZ-2
	MTHFR	MTZ-1 HTZ-1	MTZ-1 HTZ-1	MTZ-1 HTZ-1	MTZ-1 HTZ-2
	AGTR1	-	HTZ-1	HTZ-2	MTZ-2 HTZ-3
	JAK II	-	HTZ-1	HTZ-1	HTZ-2
Прогрессирование атеросклероза (кол-во наблюдений)	2	6	7	7	
Выявленный полиморфизм	NOS 3	HTZ-1	MTZ-2 HTZ-3	MTZ-2 HTZ-3	MTZ-1 HTZ-1
	MTHFR	MTZ-1 HTZ-1	MTZ-1 HTZ-3	MTZ-3 HTZ-2	MTZ-1 HTZ-3
	AGTR1	HTZ-1	HTZ-2	MTZ-1 HTZ-2	MTZ-1 HTZ-3
	JAK II	-	HTZ-1	HTZ-1	HTZ-1

Как видно из таблицы 30, во всех случаях гиперплазии неоинтимы или прогрессирования атеросклероза имелись те или иные генетические предпосылки развития этих осложнений. И чем больше выявлялось мутаций в генотипе пациентов, тем более значительный рестеноз наблюдался у пациентов или «злокачественное» течение атеросклеротического процесса.

Таким образом, можно сделать вывод, что полиморфизм по изучаемым генам играет важную роль в прогрессировании атеросклероза, развитии гиперплазии неоинтимы и рестеноза зоны реконструкции. Наличие мутаций по eNOS существенно снижает эффективность эндотелиотропной терапии. Полиморфизм по MTHFR может привести к развитию гипергомоцистеинемии и неблагоприятному течению атеросклероза. Сочетание гетерозиготности по AGTR1 и JAK II создают благоприятные условия для развития дисфункции эндотелия.

Поэтому состояние генетического статуса должно учитываться при подборе вариантов эндотелиотропной терапии. Но на сегодняшний день, к сожалению, этому препятствует ряд организационных причин.

Полученные результаты нашли своё отражение в приведенных ниже клинических примерах.

Клинический пример №10.

Больной Х., 1959 г.р., поступил в отделение сосудистой хирургии в декабре 2010 года с диагнозом: облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, подвздошно-бедренная окклюзия слева, III стадия заболевания.

Обследован. ЛПИ 1,0/0,4. При ангиографическом исследовании выявлена окклюзия подвздошных артерий слева (рис. 82).

Больному выполнено оперативное вмешательство – левостороннее аорто-бедренное шунтирование. Использован синтетический протез «Экофлон» диаметром 8 мм.

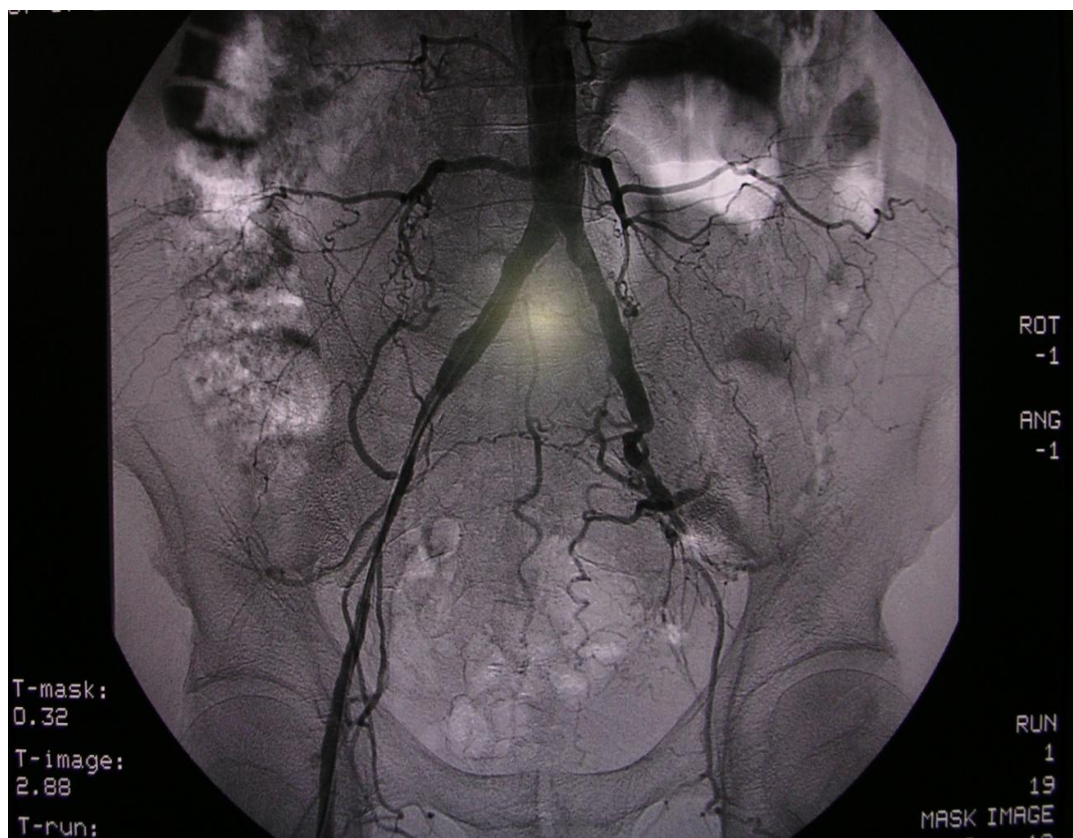


Рис. 82. Окклюзия наружной подвздошной артерии слева

При выписки из стационара пульс периферический на магистральных артериях, кровообращение компенсировано, тредмил-тест более 200м. ЛПИ на обеих нижних конечностях 1,0. Метаболиты NO 4,51 мкМ (N=20-80 мкМ).

Выписан в удовлетворительном состоянии, рекомендован приём L-аргинина в дозе по 500 мг 2 раза в день в течение 1 месяца.

Контрольный визит через 1 месяц: ЛПИ 1,0/1,0, тредмил 205 м., NO 4,35 мкМ, пациенту выполнено плановое УЗДС зоны анастомоза, на котором выявлено утолщение стенок артерии в зоне анастомоза, без гемодинамически значимого стеноза (рис. 83).

Контрольный визит через 3 месяца: ЛПИ 1,0/0,9, тредмил 180 м., NO 4,15 мкМ, пациенту выполнено плановое УЗДС зоны анастомоза, на котором выявлено утолщение стенок артерии в зоне анастомоза, стеноз увеличился по сравнению с предыдущим визитом и соответствует 30-40%.

Контрольный визит через 6 месяцев: ЛПИ 1,0/0,81, тредмил 150 м (боли в левой нижней конечности), NO 4,09 мкМ, пульс периферический

ослабленный. Выполнено УЗДС дистального анастомоза, на котором выявлен рестеноз (рис. 84).

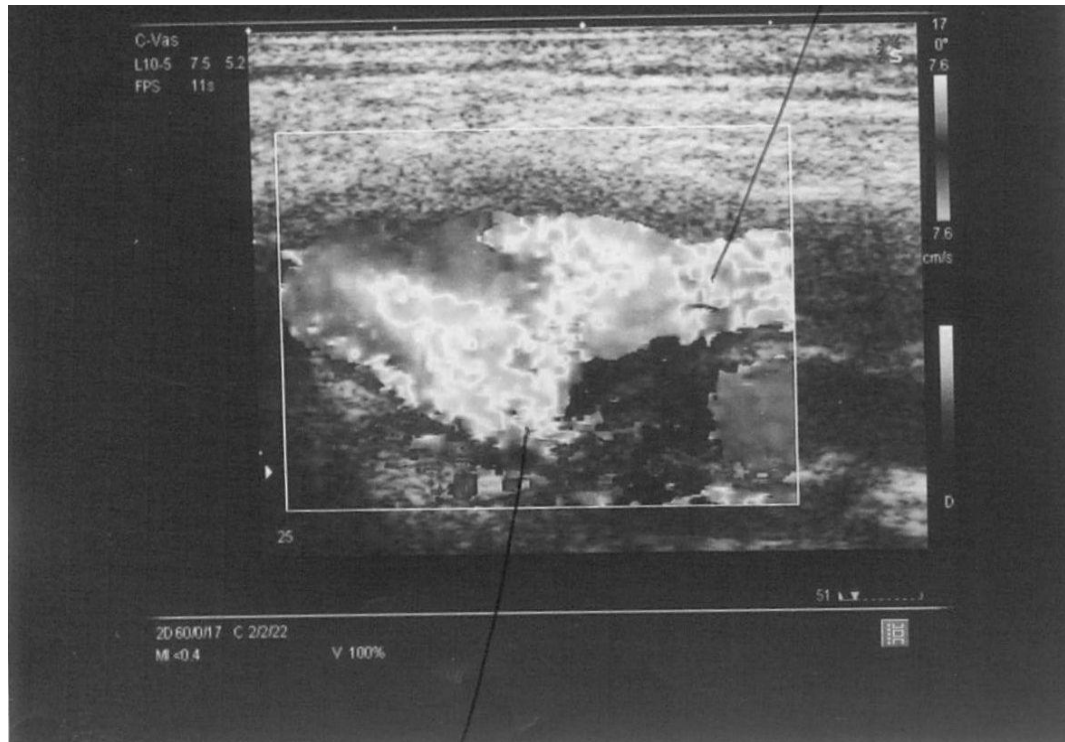


Рис. 83. Ультразвуковая ангиосканограмма. Зона дистального анастомоза через 1 месяца после операции

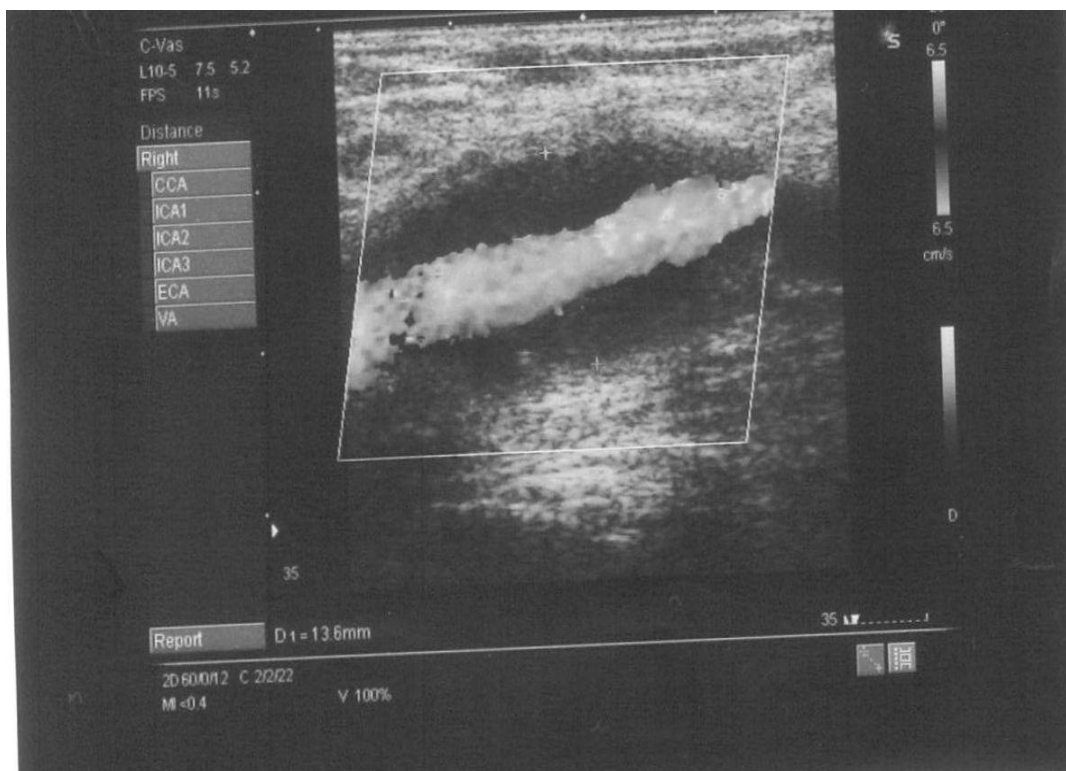


Рис. 84. Ультразвуковая ангиосканограмма. Зона дистального анастомоза через 6 месяцев после операции

Через 8 месяцев после операции (июль 2011 года) пациент госпитализирован в отделение сосудистой хирургии с клинической картиной острого тромбоза протеза слева, ишемией напряжения. ЛПИ=1,0/0,2. При периферической ангиографии слева выявлен тромбоз аорто-бедренного протеза слева, с удовлетворительным заполнением бедренных артерий и артерий периферического русла (рис. 85).

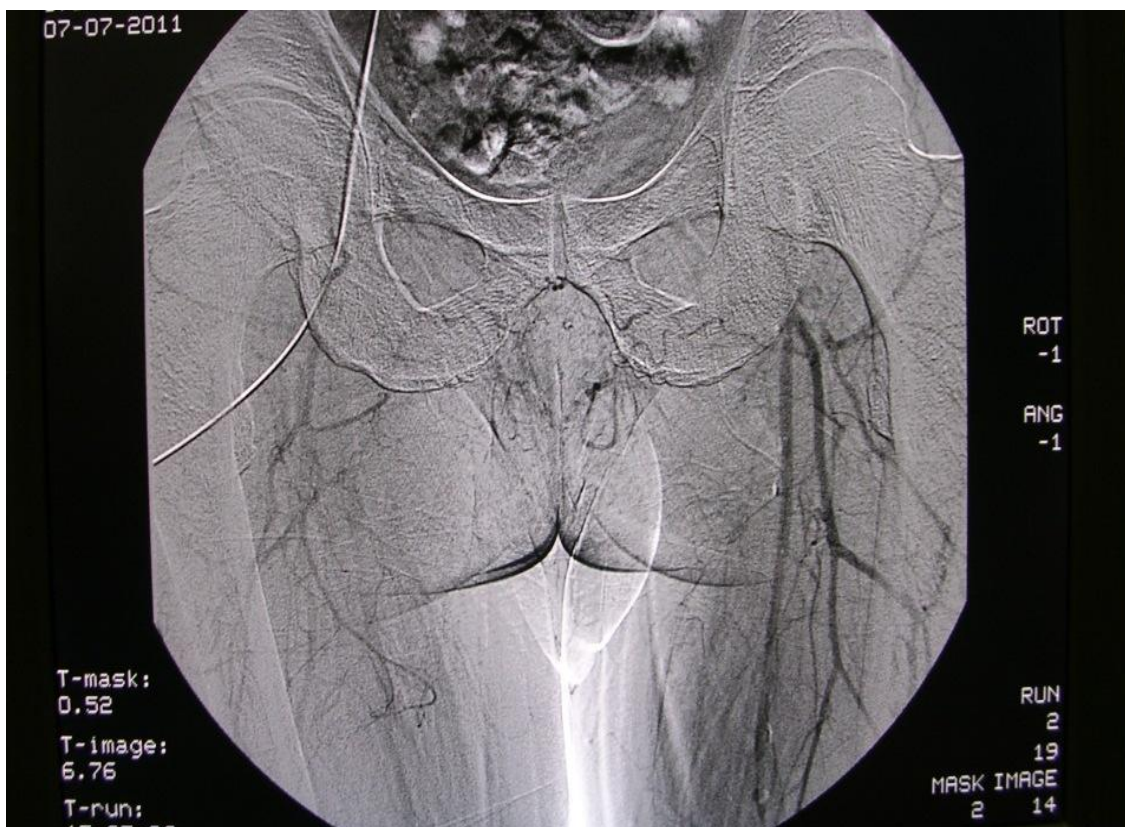


Рис. 85. Тромбоз аорто-бедренного шунта слева, с удовлетворительным заполнением дистального русла

Больному произведена тромбэктомия из аорто-бедренного протеза с последующей реконструкцией дистального анастомоза. Во время операции обнаружена гиперплазия неоинтимы дистального анастомоза, которая обтурировала просвет (рис. 86). Наличие гиперплазированной интимы подтверждено при гистологическом исследовании полученного материала.

После операции кровообращение в конечностях компенсировано, пульс периферический, ЛПИ 1,0/1,0. Проведено определение генотипа по:

термолабильному варианту A222F(677C->T) MTHFR, NOS 3, AGTR1, JAK II. Получены следующие результаты: A222F(677C->T) – нормозигот, MTHFR – гетерозигот, NOS 3 – мутация, AGTR1 – нормозигот, JAK 2 – нормозигот.

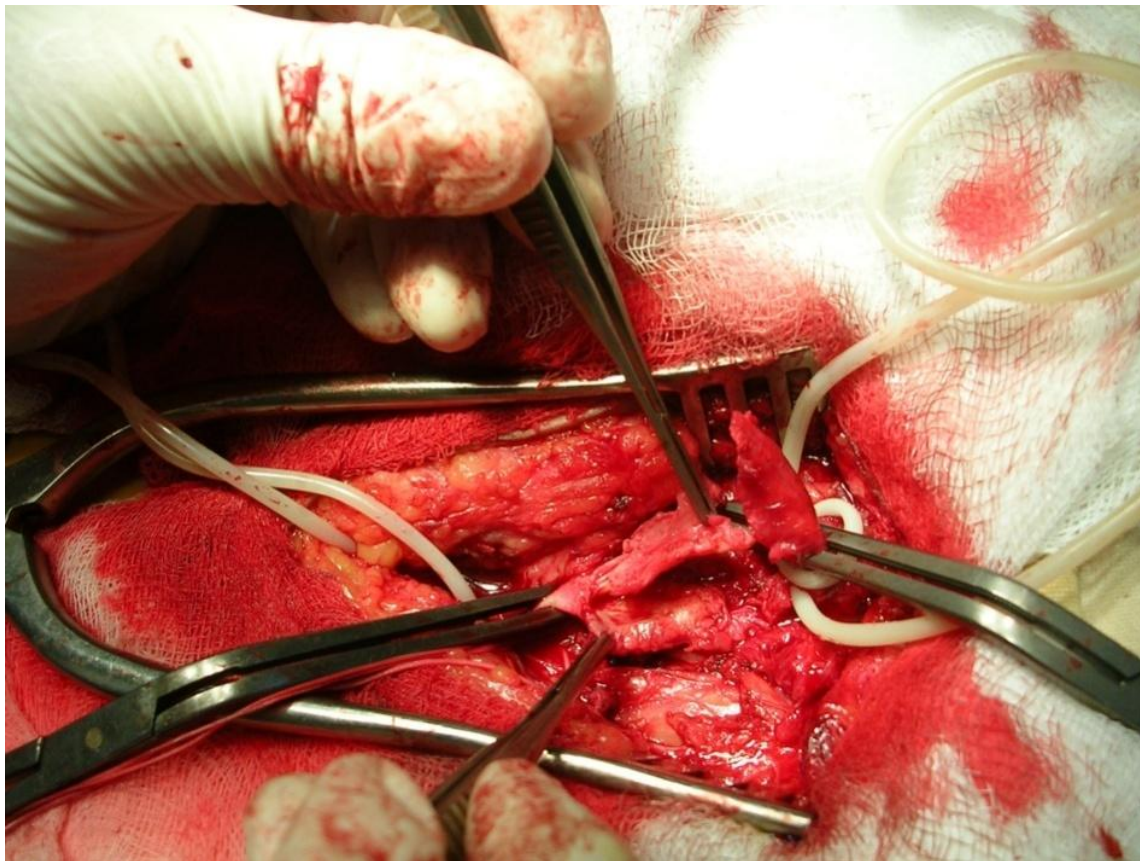


Рис. 86. На пинцете гиперплазированная интима окклюзирующая просвет дистального анастомоза аорто-бедренного протеза слева

Мутация гена eNOS и гетерозиготность по MTHFR привели к подавлению базальной секреции NO эндотелием у пациента, что способствовало гиперплазии интимы дистального анастомоза и стало причиной тромбоза протеза. Повышения уровня NO на фоне эндотелиотропной терапии не зарегистрировано за всё время наблюдения.

Выписан из ОСХ РОККД с компенсацией кровообращения, периферическим пульсом с обеих сторон.

Клинический пример №11.

Больная К., 1936 года рождения поступила в отделение сосудистой хирургии РОККД (история болезни №2238) 03.03.2011 с жалобами на боли в левой нижних конечностей при ходьбе на расстояние до 60 метров. Диагноз: облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Бедренно-подколенная окклюзия справа, IIб-III стадия заболевания. Сопутствующие заболевания: ИБС. Стенокардия напряжения II ФК. ГБ III стадия, 2 степень, риск IV. ХСН ПА, ФК III. При осмотре выявлено отсутствие пульса на подколенной и берцовых артериях справа, слева пульс периферический. ЛПИ при поступлении 0,52/1,0. От предложенного оперативного вмешательства больная категорически отказалась. Пациентки проведён курс консервативной терапии, состояние улучшилось, болей покоя нет, выписана из стационара на амбулаторное лечение. В качестве эндотелиотропной терапии назначен лозартан в дозе 25 мг в сутки. Произведен забор крови для оценки биохимического и генетического статуса. Больная наблюдалась в течение 6 месяцев, повторно забор крови осуществляли через 1, 3, 6 месяцев терапии. Полученные результаты представлены в таблице 31.

Таблица 31

Генетический статус и динамика основных биохимических параметров на фоне лечения лозартаном больной К.

Показатели/ сроки наблюдения	До начала лечения	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Тредмил-тест, м	50	100	135	150
ЛПИ, (справа/слева)	0,52/1,0	0,75/1,0	0,7/1,0	0,77/1,0
Метаболиты NO, мкМ	6,56	32,13	9,78	11,4
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,4	0,4	0,5	0,2
СОД, Ед/мл	0,16	0,14	0,23	0,38
Глутатионпероксидаза, нг/мл	86	72	98	108
MTHFR	HTZ			
eNOS	NTZ			
AGTR1	NTZ			
JAK 2	NTZ			

Как видно из табл. 31 исходный уровень исследуемых показателей больной К. не отличается от средних показателей пациентов с ОААНК. На фоне эндотелиотропной терапии наблюдается выраженная положительная динамика в уровне биохимических показателей (увеличение уровня NO, глутатионпероксидазы, СОД, снижение уровня Э-1). Также наблюдается улучшение клинических данных, таких как безболезненно проходимое расстояние, ЛПИ. Хотя, согласно полученным в исследовании данным, рост ЛПИ у пациентов, получавших только консервативную терапию, не имел статистически достоверного колебания. Генетический статус пациента характеризуется отсутствием мутации по исследуемым генам, чем и обусловлена положительная реакция на стимуляцию секреции NO.

Клинический пример №12.

Больной К. (история болезни №5251), 1935 года рождения поступил в отделение сосудистой хирургии РОККД 23.05.2011 с жалобами на боли в икроножных мышцах левой нижних конечностей при ходьбе на расстояние 100-120 метров. Диагноз: облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Бедренно-подколенная окклюзия с обеих сторон, IIb стадия заболевания. Пульсация на подколенных, берцовых артериях с обеих сторон отсутствовала. ЛПИ 0,35/0,58. От предложенного оперативного вмешательства больной категорически отказался. Пациенту проведён курс консервативной терапии. Безболезненно проходимое расстояние увеличилось до 200 метров. В качестве эндотелиотропной терапии назначен периндоприл в дозе 5 мг в сутки. Произведен забор крови для оценки биохимического и генетического статуса. Больной наблюдался в течение 6 месяцев, повторно забор крови осуществляли через 1, 3, 6 месяцев терапии. Полученные результаты представлены в таблице 32.

Как видно из таблицы 32, на фоне эндотелиотропной терапии секреция оксида азота (II) остается на низком уровне, что говорит о неэффективности проводимого лечения.

Генетический статус и динамика основных биохимических параметров на фоне лечения периндоприлом больного К.

Показатели/ сроки наблюдения	До начала лечения	Через 1 месяц	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Тредмил-тест, м	200	150	100	70
ЛПИ, (справа/слева)	0,35/0,58	0,25/0,53	0,42/0,71	0,36/0,5
Метаболиты NO, мкМ	5,496	5,5	7,138	6,2
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,5	0,5	0,4	0,4
СОД, Ед/мл	0,19	0,41	0,35	0,33
ПОЛ, мкмоль/л	955,44	575	683,9	1271,3
Глутатионпероксидаза, нг/мл	112	98	80	94
MTHFR	HTZ			
eNOS	MTZ			
AGTR1	HTZ			
JAK 2	NTZ			

Другие показатели биохимического статуса также показывают негативную динамику. Так уровень глутатионпероксидазы имеет тенденцию к снижению, концентрация эндотелина-1 хотя и снизилась, но незначительно. Уровень СОД вырос. С одной стороны это положительный момент, не реализуются отрицательные эффекты NO при реакции с супероксид-анионом, но при низкой концентрации оксида азота (II) высокий уровень СОД означает высокую активность процессов перекисного окисления липидов и токсического воздействия этих продуктов на клетку.

Негативные, биохимические результаты, нашли своё отражение в уменьшении безболезненно проходимого расстояния, ЛПИ без изменений. Генетический анализ пациента выявил возможные причины неэффективности проводимой терапии. Выявлены гетерозиготность по метилентетрагидрофолатредуктазе и гену рецептора ангиотензина 2 и мутации по гену эндотелиальной NO-синтазы.

Представленные клинические примеры доказывают, что полиморфизм изучаемых генов, особенно eNOS и MTHFR, оказывает существенное влияние на течение атеросклероза, развитие гиперплазии интимы и рестеноза зоны реконструкции, эффективность эндотелиотропной терапии.

3.5. Алгоритм профилактики рестеноза зоны реконструкции и коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с ОААНК

На основании полученных в ходе исследования данных нами был сформулирован алгоритм профилактики рестеноза зоны реконструкции и коррекции ЭД у пациентов с ОААНК (рис. 87). Согласно данному алгоритму всем пациентам с ОААНК с целью коррекции эндотелиальной дисфункции рекомендуется назначение препаратов, обладающих эндотелиотропными свойствами. Выбор препарата эндотелиотропной поддержки зависит от наличия или отсутствия сопутствующей патологии. Пациентам, которые не имеют манифестирующей сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, рекомендуется приём L-аргинина в дозе по 500 мг 2 раза в сутки в течение 1 месяца, согласно рекомендациям по приему препарата для пациентов с ОААНК.

Мы уже отмечали, что по данным литературы до 60% пациентов с ОААНК страдают ИБС и ГБ. У пациентов с ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью препаратом выбора служит небиволол. У пациентов, страдающих гипертонической болезнью, возможен приём периндоприла или лозартана, доза препаратов зависит от выраженности гипертонической болезни.

С целью оценки эффективности проводимой терапии каждые 3 месяца необходимо проводить УЗДС зон анастомозов и определение ЛПИ, тредмил-тест. При наличии признаков рестеноза и/или снижения показателей ангиологического статуса рекомендуется проводить определение уровня биохимических маркеров ЭД и оценку генетического статуса по перечню актуальных генов, ответственных за развитие ЭД.

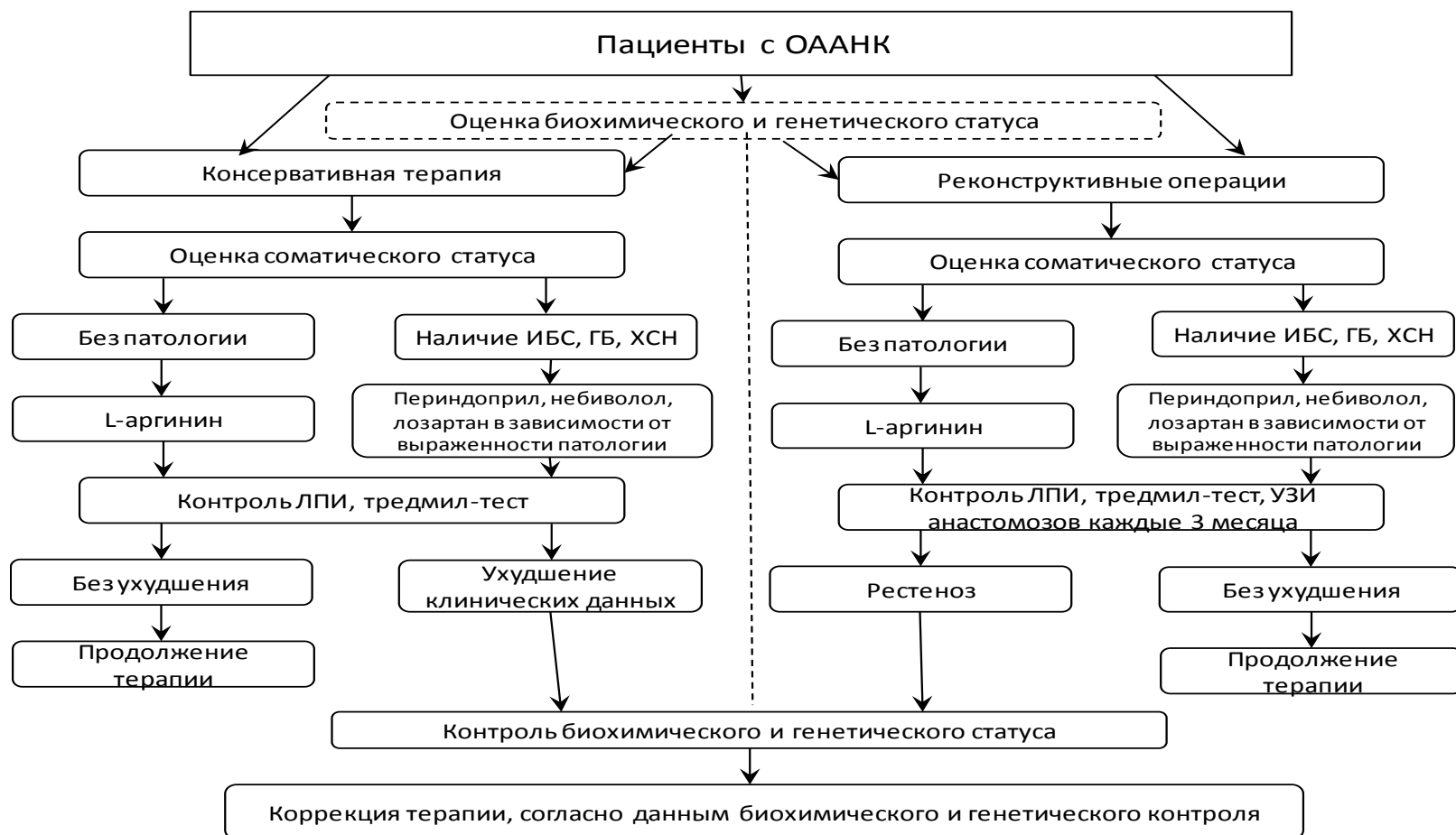


Рис. 87. Алгоритм профилактики рестеноза зоны реконструкции и коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей

Указанные мероприятия (контроль генетического и биохимического статуса) целесообразно проводить и до начала лечения всем пациентам с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Однако, учитывая реалии сегодняшнего дня, не все клиники могут проводить указанные исследования в рутинном порядке.

Поэтому в приведенном алгоритме оценку биохимического и генетического статуса рекомендовано проводить при наличии признаков неэффективности проводимой терапии. По результатам обследования необходимо проводить коррекцию эндотелиотропной терапии.

Клинический пример №13.

Больной П., 1957 г.р. (история болезни №2918) поступил на лечение в отделение сосудистой хирургии РОККД 27.03.2012 с диагнозом: облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, бедренно-подколенная окклюзия справа, тромбоз артерий бедренно-подколенного сегмента слева, ишемия напряжения.

Диагноз подтвержден при ангиографическом исследовании (рис. 88-91). ЛПИ справа 0,55/ слева 0,1.

03.04.2012 выполнено бедренно-подколенное шунтирование выше щели коленного сустава слева синтетическим протезом диаметром 8 мм.

Послеоперационный период без особенностей. ЛПИ справа 0,55/ слева 0,94. Пульс справа на общей бедренной артерии, слева периферический.

Учитывая наличие у больного гипертонической болезни II стадии, 2 степени, риск 3 с целью стимуляции секреции оксида азота (II) и коррекции эндотелиальной дисфункции был назначен небиволол в дозе 10 мг.

Для оценки эффективности проводимой терапии произведён забор крови для оценки биохимического и генетического статуса пациента. Оценку биохимического статуса повторяли через 10 дней, 1, 3, 6 месяцев после операции (табл. 33).



Рис. 88. Аортоартериография



Рис. 89. Аортоартериография. Окклюзия бедренных артерий с обеих сторон



Рис. 90. Аортоартериография. Бедренные, подколенные артерии с обеих сторон заполняются через коллатерали



Рис. 91. Аортоартериография. Подколенные и берцовые артерии

Генетический статус и динамика основных изучаемых параметров на фоне лечения небивололом больного П.

Показатели/ сроки наблюдения	До операции	После операции	Через 1 месяц	Через 3 месяца
Тредмил-тест, м	10	100	135	120
ЛПИ	0,55/0,1	0,55/0,9	0,54/0,8	0,4/0,67
Метаболиты NO, мкМ	6,4	7,3	5,4	5,9
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,5	0,4	0,6	0,8
СРБ, г/л	7	35	16	14
VCAM, нг/мл	1075,8	1082,2	1379,1	1273,3
СОД, Ед/мл	0,32	0,6	0,7	0,5
ПОЛ, мкмоль/л	662,97	882,4	956,2	543,1
Глутатионпероксидаза, нг/мл	102	120	94	74
МTHFR	MTZ			
eNOS	NTZ			
AGTR1	MTZ			
ЖАК 2	NTZ			

При УЗДС дистальный анастомоз резко стенозирован (рис. 92), подколенная и берцовые артерии резко уменьшены в диаметре.



Рис. 92. Ультразвуковая ангиосканограмма дистального анастомоза бедренно-подколенного протеза слева. Рестеноз дистального анастомоза

Больной госпитализирован для оперативного лечения. 09.08.2012 произведена реконструкция дистального анастомоза. Интраоперационно выявлена гиперплазия неоинтимы в зоне дистального анастомоза (рис. 93).

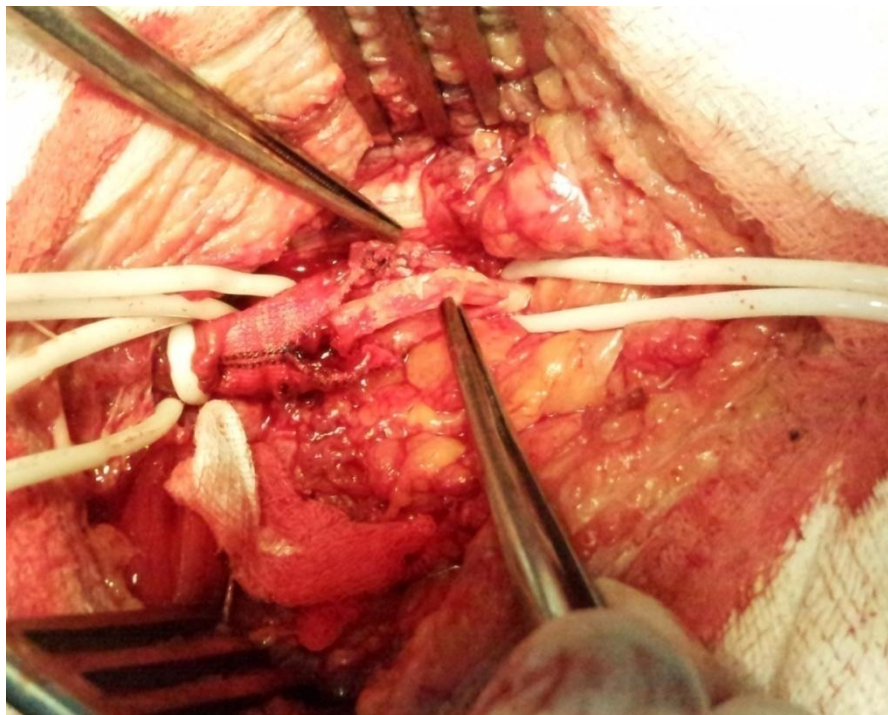


Рис. 93. На пинцете гиперплазированная неоинтима в дистальном анастомозе бедренно-подколенного шунта слева

Учитывая данные генетического анализа (мутации MTHFR и AGTR1), неэффективность эндотелиотропной терапии в течение всего периода наблюдения по данным биохимических тестов (низкий уровень NO, ГП, высокий уровень Э-1, СОД, ПОЛ, СРБ и VCAM) и интраоперационные данные решено сменить препарат эндотелиотропной коррекции на L-аргинин в дозе по 500 мг 2 раза в день, с контролем через 1 месяц.

При контрольном визите через месяц: ЛПИ 0,55/0,84; тредмил-тест 200 метров; NO=16,6 мкМ; Э-1=0,28 фмоль/мл; СРБ=7г/л; VCAM=873,7 нг/мл; СОД=0,32 Ед/мл; ПОЛ=512,6 мкмоль/л; ГП=170 нг/мл. При УЗДС нарушение проходимости анастомозов не выявлено. Больному рекомендовано продолжить лечение L-аргинином.

Клинический пример №14.

Больной Ч., 1937 года рождения поступил в отделение сосудистой хирургии РОККД (история болезни №7365) 08.08.2011 с жалобами на боли в

икроножных мышцах левой нижних конечностей при ходьбе на расстояние 50 метров. Диагноз: облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Бедренно-подколенная окклюзия слева, дистальная справа Пб стадия заболевания слева. Из сопутствующих заболеваний выявлены: ИБС. Стенокардия напряжения II ФК. ГБ II стадия, 2 степень, риск III. ХСН IIА, ФК II. Пульсация на подколенной артерии, берцовых артериях слева отсутствовала, справа пульс на подколенной артерии. ЛПИ при поступлении 0,83/0,25. По данным УЗДС периферическое русло не удовлетворительное, от оперативного вмешательства решено воздержаться. Пациенту проведён курс консервативной терапии, состояние улучшилось, болей покоя нет, выписан из стационара на амбулаторное лечение. В качестве эндотелиотропной терапии назначен лозартан в дозе 25 мг в сутки. Произведен забор крови для оценки биохимического и генетического статуса, повторно забор крови осуществляли через 1 и 3 месяца терапии. Полученные результаты представлены в таблице 34.

Таблица 34

Генетический статус и динамика основных изучаемых параметров на фоне лечения лозартаном больного Ч.

Показатели/ сроки наблюдения	До начала лечения	Через 1 месяц	Через 3 месяца
Тредмил-тест, м	50	70	40
ЛПИ, (справа/слева)	0,83/0,25	0,7/0,28	0,6/0,17
Метаболиты NO, мкМ	6,56	6,1	3,7
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,5	0,4	0,7
VCAM, нг/мл	860,1	790, 1	823,1
СОД, Ед/мл	0,3	0,45	0,5
Глутатионпероксидаза, нг/мл	70	72	68
MTHFR	MTZ		
eNOS	HTZ		
AGTR1	MTZ		
JAK 2	NTZ		

Через 3 месяца терапии пациент отметил ухудшение состояния: безболезненно проходимое расстояние уменьшилось до 40 метров, появились боли в покое. При анализе результатов мониторинга генетического и биохимического статусов выявлено, что на фоне эндотелиотропной терапии биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции не претерпели значимых изменений (низкий уровень NO, ГП, высокий уровень Э-1, СОД). Причиной этому, на наш взгляд, явилось наличие мутаций генов MTHFR, AGTR1 и гетерозиготность гена эндотелиальной NO-синтазы. Учитывая данные генетического анализа, пациенту назначен L-аргинин в дозе 500 мг 2 раза в день в течение месяца.

При контрольном визите через месяц: ЛПИ 0,65/0,3; тредмил-тест 115 метров; NO=12,6 мкМ; Э-1=0,4 фмоль/мл; VCAM=673,1 нг/мл; СОД=0,28 Ед/мл; ГП=100 нг/мл. Как видно из этих данных, на фоне приёма L-аргинина функциональное состояние эндотелия и клиническая картина улучшились. Больному рекомендовано продолжить лечение L-аргинином.

Данные клинические примеры демонстрирует важность правильного подбора и контроля эндотелиотропной терапии для её эффективности и профилактики осложнений. Поэтому в приведенном алгоритме контроль биохимического и генетического статуса мы рекомендуем проводить до начала терапии, но учитывая организационные проблемы, существующие сегодня, возможно оценку генетического и биохимического статуса проводить у пациентов с клиникой неэффективности терапии и развитием рестеноза зоны реконструкции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема лечения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей является актуальным направлением современной сосудистой хирургии. Наиболее часто встречающимся хирургическим пособием при лечении данной патологии являются реконструктивные операции. В силу различных причин в качестве пластического материала широко используются аллопротезы.

Ведущей причиной тромбоза протеза в отдаленном периоде является рестеноз зоны реконструкции. Причиной рестеноза является гиперплазия неоинтимы, из-за повышенной миграции и пролиферации гладкомышечных клеток. Нарушение физиологического процесса эндотелизации зоны повреждения происходит вследствие эндотелиальной дисфункции, которая признается основным предиктором развития гиперплазии неоинтимы и рестеноза зоны реконструкции.

Поэтому изучение функционального состояния эндотелия, уровня различных биохимических показателей, как при консервативном, так и при хирургическом лечении ОААНК, поиск новых маркеров ЭД весьма актуально. А разработка новых способов коррекции ЭД, изучение их влияния на частоту развитие гиперплазии неоинтимы в зоне реконструкции позволит улучшить результаты оперативного лечения ОААНК. Изучение вопросов влияния генетического статуса на эффективность эндотелиотропной терапии позволит существенно повысить качество проводимой терапии.

С учетом вышеизложенного были определены цель, задачи и дизайн настоящего исследования. Работа выполнена в рамках гранта Президента Российской Федерации №МД-2536.2011.7. в соответствии с критериями ICN GCP. Исследование разделено на два этапа, экспериментальный и клинический.

Перспективным направлением в изучении влияния эндотелиальной дисфункции на развитие гиперплазии неоинтимы является динамика

изменения уровня биохимических маркеров и морфологических изменений в зоне реконструкции. К сожалению, на клиническом материале выполнить подобное исследование не представляется возможным по объективным причинам, поэтому в данное исследование включен экспериментальный этап, который выполнен на 57 лабораторных животных, которые разделены на три группы. В первой группе (20 кошек) выполнена операция на интактных артериях, во второй (19 животных) поставлена экспериментальная модель дисфункции эндотелия, в третьей группе (18 кошек) использована экспериментальная модель гиперхолестеринемии.

Всем животным выполнялась аллопластика инфраренального отдела брюшной аорты с контролем уровня биохимических показателей, оценкой клинических исходов и морфометрией зоны реконструкции.

При выполнении морфометрии выявлено, что при реконструктивных операциях происходит утолщение всех слоев стенки артерий. Во всех группах исследования отмечено увеличение толщины интимы в сравнении с не оперированными животными ($41,2 \pm 3,1$ мкм). Толщина интимы в группе животных с моделью L-name индуцированной эндотелиальной дисфункцией составила $87,8 \pm 3,1$ мкм. В контрольной группе животных толщина внутреннего слоя стенки аорты составила $73,3 \pm 2,7$ мкм, а в группе с моделью гиперхолестеринемии - $80,1 \pm 2,8$ мкм.

Можно сделать вывод, что предложенная в исследовании оценка влияния травмы сосуда при различных исходных условиях (отсутствие заболевания, различные варианты моделируемой патологии) при реконструктивных операциях на магистральных артериях в эксперименте на животных, показала свою состоятельность.

При проведении корреляционного анализа между уровнем биохимических маркеров через 6 месяцев наблюдения и показателями морфометрии выявлена обратная зависимость между уровнем NO и СТИ, прямая зависимость между СОД и СТИ, МДА и СТИ. Отмечена значимая корреляция во всех группах исследования. Таким образом, в случае высокого

уровня метаболитов NO развитие утолщения интимы менее выражено, при низком уровне метаболитов NO - развивается гиперплазия интимы. Чем выше активность СОД и уровень МДА, тем активнее развивается гиперплазия неоинтимы.

Полученные данные позволяют на основании уровня биохимических маркеров прогнозировать развитие гиперплазии интимы *in vivo*. Результаты экспериментального этапа показали, что основные изменения в стенке сосуда в послеоперационном периоде развиваются именно в интимае сосуда. Выявлено, что толщина неоинтимы при различных способах моделирования эндотелиальной дисфункции имеет статистически достоверные отличия. При моделировании L-NAME индуцированной эндотелиальной дисфункции наблюдается наиболее активное разрастание неоинтимы ($87,8 \pm 3,1$ мкм).

Полученные результаты позволяют определить дальнейшее направление исследований по изучению морфологической картины в зоне сосудистых анастомозов с позиции клеточно-стромальных взаимодействий, что позволит найти пути решения проблемы. Проведенное исследование выявило состоятельность указанных способов моделирования ЭД, что открывает возможности для поиска способов коррекции эндотелиальной дисфункции и профилактики развития гиперплазии интимы в зоне реконструкции.

В клинический этап был включен 291 пациент. Пациенты были разделены на консервативные группы и пациентов, оперированных на магистральных артериях, путём реконструктивных операций.

Согласно дизайну исследования выделено 4 группы препаратов с возможным эндотелиотропным действием. Это заменимая аминокислота L-аргинин, селективный β -адреноблокатор небиволол, ингибитор ангиотензин превращающего фермента периндоприл и антагонист рецепторов ангиотензина II лозартан.

Оценка эффективности изучаемых групп препаратов в коррекции эндотелиальной дисфункции и лечении ОААНК изучена у 116 пациентов.

Всем пациентам помимо стандартной консервативной терапии проводилась коррекция ЭД одним из препаратов исследования.

Контрольную группу (n=30) составили пациенты, которые не получали препараты исследования. Объем консервативной терапии соответствовал «Национальным рекомендациям по лечению заболеваний периферических артерий».

Согласно дизайну исследования пациентам проводилось определение уровня различных биохимических показателей: NO, эндотелин-1, СРБ, СОД, интегральная оценка перекисного окисления липидов, ГП, VCAM, ICAM. Анализ проводился до начала лечения, через 1, 3 и 6 месяцев лечения.

Как показали полученные результаты, приём препаратов исследования стимулируют секрецию оксида азота (NO). У пациентов, которые получали небиволол (221,78%) и лозартан (201,9%) наблюдался самый высокий прирост уровня NO. Однако, данный эффект реализовывался в разные сроки от начала лечения.

Увеличение уровня NO при приёме небиволола наблюдалось через 1 месяц лечения, потом уровень снижался до 151,96% от исходного. У пациентов, принимавших лозартан, пик секреции NO зарегистрирован через 6 месяцев терапии. На фоне приёма L-аргинина через 1 месяц лечения прирост составил 197,5%. После отмены препарата, наблюдалось снижение секреции (153,6%), но не достигающее исходных значений.

Выявленные изменения можно считать прогностически благоприятным результатом лечения, который приводит к увеличению безболезненно проходимого расстояния и снижает риск прогрессирования атеросклероза.

Антагонистом NO является эндотелин-1, уровень которого на фоне лечения также снижался.

В группе L-аргинина, уровень Э-1 уменьшался и после отмены препарата, что говорит о пролонгированном действии лекарства.

В ходе исследования выявлено, что во всех группах к 6 месяцу наблюдения уровень эндотелина-1 снижался до определенного уровня (0,5-0,55 фмоль/мл).

Выявленные колебания Э-1 благотворно влияют на ФСЭ. Это очень актуально, учитывая снижение или отсутствие проходимости магистральных артерий у пациентов, которым не проводилось оперативное лечение. Уменьшение вазоконстрикторного эффекта эндотелина-1 позволяет улучшить функционирование коллатеральной сети и добиться желаемого клинического эффекта.

Колебание уровня супероксиддисмутазы отражает нормализацию ФСЭ на фоне эндотелиотропной терапии. К 6 месяцу наблюдения во всех группах уровень исследуемого показателя становится примерно одинаковым (0,3-0,4 Ед/мл). СОД является одним из маркеров активности антиоксидантной системы, участвует в реакции нейтрализации супероксид-аниона. Оксид азота (II) также участвует в реакции с супероксид-анионом, но при их реакции образуется токсический для клеток пероксинитрит. Поэтому высокий уровень СОД уменьшает вероятность реакции NO и супероксид-аниона и снижает риск токсического влияния на клетку.

В ходе работы выявлено, что колебание уровня СОД соответствует активности компонентов системы перекисного окисления липидов. Выявлено, через 6 месяцев наблюдения уровень ПОЛ во всех группах имел примерно одинаковое значение. Умеренное колебание компонентов перекисного окисления липидов снижает вероятность токсического влияния указанных процессов на клетку. Отмеченные изменения отражают положительное влияние эндотелиотропной терапии на нормализацию процессов ПОЛ и поддержание равновесия между про- и антиоксидантными системами.

В ходе исследования также определялся уровень глутатионпероксидазы, активного компонента АОС. Система глутатиона

нейтрализует H_2O_2 в 1000 раз активнее, чем другие компоненты антиоксидантной системы.

Выявлено, что на фоне эндотелиотропной терапии происходит увеличение уровня ГП, что можно считать прогностически благоприятным признаком эффективности проводимой терапии. В группе пациентов, которые принимали L-аргинин, выявлено сохранение высокого уровня исследуемого показателя после отмены препарата.

Колебания маркеров воспалительных процессов было различным. Нами не выявлено статистически достоверного изменения уровня С-реактивного белка и молекулы межклеточной адгезии (ICAM) у пациентов с ОААНК и у здоровых добровольцев. Поэтому динамика данных показателей не может однозначно отражать эффективность лечения. Уровень VCAM на фоне эндотелиотропной терапии снижался во всех группах исследования. В группе пациентов, принимавших лозартан уровень VCAM снизился на 54,06% от исходного. Выявленные изменения позволяют говорить о плейотропном противовоспалительном эффекте препаратов исследования.

Клиническую эффективность проводимой терапии оценивали по изменению лодыжечно-плечевого индекса и данным тредмил-теста. Статистически достоверных изменений ЛПИ у пациентов, получавших консервативную терапию, не выявлено. Воздействие консервативной терапии направлено на коллатеральную сеть, а не на окклюзированный магистральный сосуд. Коллатеральное кровообращение оказывает незначительное влияние на уровень ЛПИ. Основным клиническим показателем эффективности проводимой терапии является расстояние, пройденное пациентом без боли в икроножных мышцах. Результаты тредмил-теста выявили статистически достоверное увеличение безболезненно проходимого расстояния у пациентов, которые получали эндотелиотропную терапию. В среднем увеличение безболевого расстояния составило 25-30% через 3 месяца наблюдения ($p < 0,05$). В группе пациентов, принимавших L-аргинин наблюдался самый высокий прирост показателей

тредмил-теста (+62 метра). У пациентов контрольной группы не выявлено статистически достоверного изменения изучаемого показателя. Через 6 месяцев наблюдения показатели оставались прежними.

Таким образом, в ходе исследования выявлено, что препараты исследования обладают эндотелиотропными свойствами. На фоне терапии отмечается увеличение секреции NO, ГП и СОД снижение уровня Э-1, VCAM. Так как у пациентов, страдающих ОААНК, достаточно часто встречаются ИБС и ГБ назначение препаратов исследования не ведёт к увеличению общего количества лекарственных средств, принимаемых пациентом, и позволяет проводить эндотелиотропную терапию в течение необходимого периода времени, что повышает комплаентность больных и улучшает результаты лечения.

В исследование также включено 98 пациентов, страдающих ОААНК IIb-III стадией заболевания по классификации Фонтейна-Покровского, которые были разделены на 4 группы в зависимости от препарата эндотелиотропной поддержки. Всем пациентам выполнялись реконструктивные операции на артериях нижних конечностей с использованием синтетического аллопротеза.

47 пациентов составили контрольную группу, им выполнялись реконструктивные операции, но они не получали препараты с возможным эндотелиотропным действием (ретроспективный анализ).

С целью оценки проходимости сосудистых анастомозов всем пациентам выполнялось УЗДС. Согласно дизайну работы исследование выполнялось при выписке из стационара, через 3 и 6 месяцев после операции.

По данным УЗДС через 3 месяца после операции тромбозов протезов не было, что объясняется, в том числе рутинным применением антикоагулянтов и дезагрегантов, но изменения в группе ретроспективного анализа имели более выраженный характер. Так в 42,55% случаях выявлены УЗИ-признаки гиперплазии неоинтимы, в 14,9% случаев отмечено

увеличение толщины слоя интима-медиа, расцененное как прогрессирование атеросклероза. То есть больше половины пациентов имели УЗИ-признаки ухудшения ангиологического статуса.

У пациентов, получавших эндотелиотропную терапию, также имелись вышеописанные изменения, но частота гиперплазии неоинтимы была статистически достоверно ниже. Рестеноз анастомоза встречался примерно с одинаковой частотой во всех группах, от 12,5% до 16,6%, и лишь в группе лозартана составил 24%, однако это в 2 раза ниже, чем в контрольной группе. Частота прогрессирования атеросклероза составила от 8,3% до 16%, что сопоставимо с результатами контрольной группы. Это свидетельствует о том, что гиперплазия неоинтимы и развитие атеросклероза имеют разные механизмы развития, а эндотелиотропная терапия препятствует разрастанию внутренней оболочки артерии.

Через 6 месяцев наблюдения выявлено, что эндотелиотропная терапия значительно снижает частоту рестеноза. Частота гиперплазии неоинтимы в группе периндоприла – 12%, L-аргинина – 12,5%, лозартана – 20,8%, небиволола – 28%. Полученные результаты в 2-3 раза ниже, чем в контрольной группе (44,7%).

Частота прогрессирования атеросклероза после реконструктивных операций примерно одинакова во всех группах (от 24% до 29,8%), за исключением пациентов, которые принимали L-аргинин (8,3%).

Выявлено, что частота тромбозов протезов в группах пациентов с эндотелиотропной поддержкой (8,3%-16,6%) ниже, чем в контрольной группе (34%).

Клинических признаков рестеноза, таких как изменение ЛПИ или тредмил-теста не выявлено. Наиболее часто изменения выявлялись в дистальном анастомозе.

При сравнении влияния проводимой терапии на функциональное состояние эндотелия выявлено, что на фоне эндотелиотропной терапии во всех группах отмечается увеличение секреции NO. В группе L-аргинина

максимальный уровень NO наблюдался через 1 месяц лечения (317,7% от исходного). В других группах пик секреции NO наблюдался к 3 месяцу лечения и достигал 264,48% от исходного в группе небиволола.

Уровень Э-1 на фоне эндотелиотропной терапии снижался во всех группах. У пациентов, принимавших лозартан наблюдалось снижение Э-1 до 54,5% от исходного. Достигнутые значения в $0,36 \pm 0,1$ фмоль/мл соответствуют уровню исследуемого показателя у здоровых добровольцев ($0,23 \pm 0,1$ фмоль/мл).

После операции уровень СРБ возрастал, что создавало благоприятные условия для развития рестеноза, вследствие гиперплазии неоинтимы. На фоне эндотелиотропной терапии значение С-реактивного белка снижалось до уровня физиологической нормы во всех группах исследования через месяц наблюдения.

В ходе наблюдения выявлено, что оперативное вмешательство вызывает повышение уровня молекул адгезии, то есть имеет место наличие воспалительной реакции. На фоне приёма препаратов эндотелиотропной поддержки в большинстве случаев наблюдалось снижение уровня VCAM до исходного уровня или близкого к нему. Наиболее выраженное снижение наблюдалось в группе пациентов, которые принимали небиволол. Изменение уровня ICAM статистически недостоверно во всех группах наблюдения ($p > 0,05$). Высокий уровень молекул адгезии является прогностически неблагоприятным признаком с позиции развития рестеноза зоны реконструкции. А снижение VCAM на фоне препаратов исследования является показателем снижения риска развития гиперплазии неоинтимы.

Полученные результаты показали высокую эффективность эндотелиотропной терапии в коррекции эндотелиальной дисфункции и профилактике гиперплазии неоинтимы. Это отражалось в увеличении уровня NO, ГП, СОД, снижении компонентов ПОЛ, Э-1, VCAM.

Гиперплазия интимы развивается в месте контакта стенки сосуда и синтетического материала. Данный процесс обусловлен избыточной

пролиферацией ГМК, которые мигрируют из средней оболочки в место повреждения интимы, то есть в зону анастомоза с развитием рестеноза. В данной работе мы сравнили особенности морфологической картины в зоне сосудистого анастомоза в различные сроки после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей.

Произведено гистологическое исследование 15 морфологических образцов артериальной стенки и участка протеза в зоне вмешательства.

Проведенный анализ показал, что в ранние сроки после операции воспалительные изменения более выраженные, что является ответом на операционную травму, в поздние сроки, происходит хронизация процесса и сохраняющееся хроническое продуктивное воспаление, приводит к гиперплазии неоинтимы, деструктивным изменениям внутренней эластической мембраны и является поддерживающим фактором в развитии рестеноза зоны реконструкции.

Анализ эффективности эндотелиотропной терапии у пациентов с различными стадиями ОААНК показал, что пациенты со IIa стадией заболевания по классификации Фонтейна-Покровского имеют более выраженный ответ на стимуляция секреции NO, чем пациенты со IIb стадией заболевания. На поздних стадиях заболевания ответная реакция на лечение может быть резко снижена или отсутствует. Поэтому начало эндотелиотропной терапии при начальных стадиях ОААНК существенно увеличивает эффективность лечения. На основании этого обосновано понятие эндотелиального резерва как способность эндотелия в ответ на стимулирующие факторы, повышать выработку оксида азота (NO). Выявленные закономерности позволяют прогнозировать вероятный эффект от проводимой эндотелиотропной терапии.

В ходе исследования проведена оценка частоты мутаций по актуальному перечню генов, их влияние на частоту рестеноза зоны реконструкции и эффективность эндотелиотропной терапии. Проводилось определение генотипа по: термолабильному варианту A222F(677C->T)

MTHFR, NOS 3, AGTR1, JAK 2. Обследовано 80 пациентов с ОААНК. Контрольную группу составили 6 здоровых добровольцев.

Выявлено, что наличие мутаций по eNOS снижает эффективность эндотелиотропной терапии. Полиморфизм по MTHFR ведёт к развитию гипергомоцистеинемии и неблагоприятному течению атеросклероза. Сочетание гетерозиготности по AGTR1 и JAK II создают благоприятные условия для развития ЭД.

Очевидно, что диагностика генетического статуса пациента нуждается во внедрении в ежедневную практику и может рекомендоваться абсолютно всем больным ОААНК и в ряде клинических ситуаций изучение полиморфизма ряда генов может скорректировать лечебную тактику. Такими клиническими ситуациями считаем: развитие ОААНК у лиц моложе 50 лет, «злокачественное» течение заболевания, устойчивость к лекарственной терапии, в том числе эндотелиотропной, выраженные рестенозы зон реконструкций.

Суммируя, полученных в ходе исследования результаты был сформулирован алгоритм профилактики рестеноза зоны реконструкции и коррекции ЭД у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. В рамках данного алгоритма при наличии у пациента ОААНК с целью коррекции эндотелиальной дисфункции рекомендуется назначение препаратов, обладающих эндотелиотропными свойствами. Стратегия проводимой терапии определяется наличием и характером сопутствующей патологии. Контроль за эффективностью лечения должен осуществляться по результатам УЗДС зон анастомозов, тредмил-теста. При неэффективности проводимой терапии, выявленной по результатам указанных тестов, необходимо проводить определение уровня биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции и оценку генетического статуса. На основании полученных данных необходимо оценить целесообразность и возможные варианты дальнейшей эндотелиотропной терапии как компонента комплексного лечения ОААНК.

ВЫВОДЫ

1. Определен перечень биохимических маркеров, уровень которых отражает функциональное состояние эндотелия у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей и имеет статистическое отличие от уровня здоровых добровольцев. Выявлено, что для эндотелиальной дисфункции характерны: низкий уровень оксида азота (II) и глутатионпероксидазы; высокий уровень эндотелина-1, компонентов перекисного окисления липидов, сосудистой молекулы адгезии.
2. Установлено, что основные изменения в стенке магистральных артерий, связанные с утолщением, изменением объема клеток, развиваются именно в интиме сосуда. Выявлены статистически достоверные отличия в толщине неоинтимы при различных способах моделирования эндотелиальной дисфункции. Наиболее выражена гиперплазия интимы в зоне реконструкции при экспериментальной L-NAME индуцированной эндотелиальной дисфункции.
3. Доказано, что исследуемые препараты обладают эндотелиотропными свойствами, проявляющимися в увеличении секреции оксида азота (II), глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы, снижении уровня эндотелина-1, сосудистой молекулы адгезии, компонентов перекисного окисления липидов.
4. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности исследуемых препаратов в профилактике рестеноза зоны реконструкции и гиперплазии неоинтимы. Доказано, что частота гиперплазии неоинтимы на фоне эндотелиотропной терапии составляет от 12,5% до 28%, а в контрольной группе 44,7%. Наиболее эффективным препаратом в профилактике рестеноза является L-аргинин.

5. В ходе исследования выявлено, что пациенты с Па стадией заболевания по Фонтену-Покровскому имеют более выраженный ответ на эндотелиотропную терапию, чем пациенты с Пб стадией заболевания. На поздних стадиях заболевания (III, IV стадии) ответная реакция на эндотелиотропную стимуляцию может быть резко снижена или утрачена вовсе. Обосновано понятие эндотелиального резерва, которое заключается в способности эндотелия в ответ на стимулирующие факторы, повышать выработку оксида азота (II).
6. Разработанный алгоритм эндотелиотропной терапии у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей при хирургическом и консервативном лечении позволяет снизить частоту рестеноза зоны анастомозов и улучшить результаты лечения ОААНК.
7. Доказано, что полиморфизм по изучаемым генам играет важную роль в прогрессировании атеросклероза, развитии гиперплазии неоинтимы и рестеноза зоны реконструкции. Наличие мутаций по eNOS существенно снижает эффективность эндотелиотропной терапии. Полиморфизм по MTHFR может привести к развитию гипергомоцистеинемии и неблагоприятному течению атеросклероза. Сочетание гетерозиготности по AGTR1 и JAK II создает благоприятные условия для развития дисфункции эндотелия.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные результаты показали, что у пациентов с ОААНК имеет место выраженная эндотелиальная дисфункция, а оперативное вмешательство усугубляет это состояние. Поэтому пациентам с ОААНК рекомендуется проводить коррекцию эндотелиальной дисфункции с целью профилактики гиперплазии неоинтимы.
2. Представленные данные позволяют прогнозировать развитие гиперплазии интимы *in vivo* путём анализа представленных показателей в крови лабораторных животных и определения тенденции биохимических изменений в соответствии с корреляционной зависимостью. В случае высокого уровня метаболитов NO развитие утолщения интимы менее выражено, при низком уровне метаболитов NO – развивается гиперплазия неоинтимы. Чем выше активность СОД и уровень продуктов перекисного окисления липидов, тем активнее развивается гиперплазия неоинтимы.
3. У пациентов с преобладанием кардиальной патологии, хронической сердечной недостаточности и гипертонической болезни препаратами выбора служат небиволол, периндоприл или лозартан в зависимости от выраженности гипертонической болезни.
4. Пациентам, которые не имеют манифестирующей сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, препаратом выбора является L-аргинин в дозе по 500 мг 2 раза в сутки в течение 1 месяца.
5. Учитывая различный эндотелиальный резерв в зависимости от стадии заболевания, эндотелиотропную терапию у пациентов с ОААНК рекомендовано проводить сразу после диагностирования заболевания.
6. В ходе исследования выявлено, что первым клиническим признаком рестеноза является тромбоз протеза, изменения ЛПИ или тредмил-теста отсутствуют. Поэтому с целью контроля проходимости

сосудистых анастомозов, оценки эффективности эндотелиотропной терапии всем пациентам после реконструктивных операций показано ультразвуковое дуплексное сканирование через каждые 3 месяца после операции.

7. Учитывая влияние полиморфизма генов на эффективность эндотелиотропной терапии, диагностика генетического статуса пациента нуждается во внедрении в ежедневную практику и может быть рекомендована абсолютно всем больным ОААНК.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абышов Н.С. Ближайшие результаты «больших» ампутаций у больных с окклюзионными заболеваниями артерий нижних конечностей / Н.С. Абышов, Э.Д. Закирджаев // Хирургия.- 2005.- № 11.- С.15-19.
2. Аметов А.С. Метформин - основа терапии пациентов с метаболическим синдромом / А.С. Аметов, Л.В. Кондратьева // Рус. мед. журн.- 2006.- №26.- С.1905.
3. Антиоксидантный статус и рестеноз после стентирования коронарных артерий / А.И. Каминный [и др.] // Кардиология. - 2009. - Т.49,№4. - С. 14-18.
4. Аракелян В.С. Пятилетний опыт использования протезов POLYTHESE® в практике отделения сосудистой хирургии / В.С. Аракелян, Р.Г. Букацелло // Ангиология и сосудистая хирургия.- 2013.- Т.19,№2.- С.21-23. – (Прил.: Материалы XXVIII Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов).
5. Арзамасцев Д.Д. Чрезкожная ангиопластика, провоспалительные факторы и эндотелиальная дисфункция в эффективности реваскуляризации нижних конечностей: дис. канд. мед. наук / Д.Д. Арзамасцев. – 2012.
6. Артюшкова Е.Б. Принципы фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции препаратами с различными механизмами действия. (экспериментальное исследование): автореф. дис. д-ра биол. наук / Е.Б. Артюшкова. – 2009.
7. Ассоциация полиморфизма генов ферментов антиокислительной системы с процессом рестенозирования после коронарного стентирования / Ю.А. Шувалова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - №5. - С. 36-42.
8. Бабак О.Я. Апоптоз и его роль в патогенезе сердечно - сосудистых заболеваний, современное состояние вопроса / О.Я. Бабак, В.Д.

- Немцова, Ю.Н. Шапошникова // Укр. терапевт. журн.- 2004.- № 2.- С. 4-11.
9. Бабараш Л.С. Метаболические и хирургические предикторы рестенозов и тромбозов биопротезов в инфраингвинальной позиции / Л.С. Бабараш // Ангиология и сосудистой хирургии.- 2011.- Т. 17, №1.- С. 29-34.
- 10.Барнашова Г.С. Исследование глутатионовой системы крови человека при различных патологиях / Г.С. Барнашова, А.Е. Гераськин, М.А. Гераськин // IV съезд Рос. о-ва биохимиков и молекулярных биологов.- Новосибирск: Изд-во «Арта», 2008. - С.216.
- 11.Беленков Ю.Н. Ингибиторы ангиотензин - превращающего фермента в лечении сердечно – сосудистых заболеваний (Квинаприл и эндотелиальная дисфункция) / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев.- М.: Изд-во «ИНСАЙТ»,2001.- 86 с.
- 12.Белов Ю.В. Повторные реконструктивные операции на аорте и магистральных артериях / Ю.В. Белов, А.Б. Степаненко. - М.: ООО «Моск. информ. агентство», 2009. - 176 с.
- 13.Белов Ю.В. Руководство по сосудистой хирургии с атласом оперативной техники / Ю.В. Белов.- М.: Де-Ново, 2000.- 447 с.
- 14.Биохимия и физиология семейства эндотелинов / С.А. Патарая [и др.] // Кардиология.- 2000.- №6.- С. 78-85.
- 15.Ближайшие и отдалённые результаты использования протезов «Экофлон» при бедренно-подколенных реконструкциях выше щели коленного сустава / А.В. Покровский [и др.] // Сердечно - сосудистые заболевания: бюл. НЦССХ им. акад. А.Н. Бакулева РАМН.- 2006.- Т.7,№5.- С.136.- (Содерж. журн.: Тез. XII Всерос. съезда сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2006).
- 16.Большев Л.Н. Таблицы математической статистики / Л.Н. Большев, Н.В.Смирнов. – М.: Наука, 1983. – 416 с.
- 17.Бурков Н.Н. Прогнозирование риска развития стенозов и тромбозов артериальных биопротезов «Кемангиопротез» путем построения

- математической модели / Н.Н. Бурков // Ангиология и сосудистая хирургия.- 2013.- Т.19, №2.- С.41-43. – (Прил.: Материалы XXVIII Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов).
- 18.Бурков Н.Н. Роль медикаментозной терапии в коррекции метаболических факторов риска, влияющих на отдаленные результаты артериальных реконструкций / Н.Н. Бурков, И.Ю. Журавлева // Ангиология и сосудистая хирургия.- 2013.- Т.19,№2.- С.43-44.- (Прил.: Материалы XXVIII Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов).
- 19.Вартанова О.А. Эндотелиальная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца и возможности ее коррекции периндоприлом / О.А. Вартанова, Н.В. Михайлова, Т.Е. Морозова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2008. – Т.7, №3. - С. 40-45.
- 20.Влияние активности воспаления сосудистой стенки на отдаленные результаты реконструктивных операций у пациентов, страдающих облитерирующим атеросклерозом / А.А. Полянцев [и др.] // Medline.ru. – 2011.- Т.12. - С.343 – 351.
- 21.Влияние аторвастатина на маркеры системной воспалительной реакции при амбулаторном применении у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / А.А. Обухов [и др.] // Сердечно - сосудистые заболевания: бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.- 2007.- Т.8, №3.- С. 137. - (Содерж. журн.: Материалы 11-й ежегодной сессии науч. центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН и Всерос. конф. молодых учёных (Москва,2007).
- 22.Влияние гипергомоцистеинемии на риск развития рестеноза после операции коронарной ангиопластики и стентирования / О.А. Смирнова [и др.] // Кардиология и сердечно - сосудистая хирургия.- 2008.- Т.1,№4.- С. 21-23.
- 23.Влияние перемежающейся пневмокомпрессии на выработку оксида

- азота как основного маркера эндотелиальной дисфункции у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / П.Г. Швальб [и др.] // Новости хирургии. - 2011. – Т.19, № 3.- С.77-81.
24. Влияние полиморфизма GLU298ASP гена эндотелиальной NO синтазы на развитие поражений органов-мишеней при установлении артериальной гипертензии в молодом возрасте / Т.Ю. Кузнецова [и др.] // Сиб. мед. журн.- 2010. – Т. 25, № 2 (вып.1). - С. 33-38.
25. Влияние полиморфных вариантов гена эндотелиальной синтазы окиси азота на развитие и течение хронической сердечной недостаточности / Н.Ф. Яковлева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2008. - № 5. - С. 56-61.
26. Влияние препарата, содержащего магний, на пролиферативную и секреторную активность эндотелиальных клеток / О.И. Степанова [и др.] // Журн. акушерства и женских болезней.- 2011. - Т. 60, №4. - С. 98-103.
27. Влияние режима антикоагулянтной терапии на частоту ранних тромбгеморрагических осложнений после операций на магистральных артериях нижних конечностей / А.А. Полянецв [и др.] // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. - 2004.- Т.162, №4.- С. 56-60.
28. Влияние эндотелиальной дисфункции и перекисного окисления липидов на течение заболевания после интервенционных вмешательств у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией / М.В. Казак [и др.] // Вестн. новых мед. технологий.- 2011. – Т.18, № 3. - С. 55-59.
29. Внеклеточная ДНК влияет на количество NO в эндотелиальных клетках человека / Л.В. Ефремова [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины.- 2010. – Т.149, № 2. - С. 156-160.
30. Возможности блокаторов рецепторов ангиотензина 2 в регуляции эндотелиальной функции / И.Ю. Коробко [и др.] // Рецепт: науч. – практ. журн. для фармацевтов и врачей.- 2006. - №6. - С. 134-138.

31. Возможности коррекции состояния эндотелиальной функции у больных хронической ишемической болезнью сердца / В.П. Михин [и др.] // *Consilium medicum*. - 2010. – Т. 12, №10. - С. 44-48.
32. Волков В.С. Состояние микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертонией / В.С. Волков, Е.В. Руденко // *Клинич. медицина*. - 2008. – Т. 86, №3. - С. 41-44.
33. Воробьева Е.Н. Дисфункция эндотелия – ключевое звено в патогенезе атеросклероза / Е.Н. Воробьева // *Рос. кардиол. журн.* - 2010.- №2.- С. 84-91.
34. Воронков А.В. Изучение "L-аргининового парадокса" для оценки эндотелиальной функции в норме и патологии / А.В. Воронков, А.И. Робертус, И.Н. Тюренков // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. - 2008. – Т.7, №3. - С. 54-57.
35. Выбор метода послеоперационной терапии больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, в зависимости от прогнозируемой степени риска тромботической реокклюзии / А.А. Полянцев [и др.] // *Medline.ru*. – 2011.- Т.12. - С. 575 – 584.
36. Гавриленко А.В. Хирургическое лечение больных с критической ишемией нижних конечностей при поражениях артерий бедренно – подколенно - берцового сегмента / А.В. Гавриленко, С.И. Скрылев // *Хирургия*. - 2004.- № 8.- С.22-26.
37. Гемодинамические эффекты и клиническое значение комбинированной бета-блокады и высвобождение оксида азота / О. Камр [и др.] // *Рос. кардиол. журн.* - 2010. - № 4.- С.93-105.
38. Генетические предикторы развития эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью / Е.Н. Березикова [и др.] // *Сиб. мед. обозрение*. - 2010. - № 4. - С. 26-29.
39. Гипергомоцистеинемия и аллельный полиморфизм генов,

- ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией, у пациентов с ишемической болезнью сердца / О.А. Смирнова [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2008. - №2. - С. 48-52.
40. Гиперплазия интимы как причина рестеноза после реконструктивных и эндоваскулярных операций на артериях нижних конечностей / П.Г. Швальб [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2007. - Т.13, №4. - С.144-146.
41. Гиполипидемическая и антиоксидантная активность бисанионов, содержащих серу / И.В. Окуневич [и др.] // Хим.- фармац. журн.- 1999.- №11.- С.14-16.
42. Гмурман В.Е. Теория вероятности и математическая статистика / В.Е. Гмурман. – М.: ВШ, 1997. – 480 с.
43. Григорьев Н.Б. Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств / Н.Б. Григорьев, В.Г. Граник.- М.: Вузовская книга, 2004.- 360 с.
44. Гублер Е.В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е.В. Гублер, А.А. Генкин. – Л.: Медицина, 1973. – 142 с.
45. Диагностически значимые маркеры эндотелиальной дисфункции у больных молодого возраста с артериальной гипертонией / С.В. Лямина [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2007. - №3 (23).- С. 59-66.
46. Дистанционная гамма-терапия в сосудистой хирургии для профилактики рестенозов оперированных артерий / А.В. Важенин [и др.] // Вестн. Уральской медицинской академической науки. - Екатеринбург, 2007. - № 3. - С. 70-74.
47. Дисфункция эндотелия: причины, механизм, фармакологическая коррекция / под ред. Н.Н. Петрищева. - СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. - 184 с.
48. Дисфункция эндотелия: связь с полиморфизмом гена рецептора (тип 1) ангиотензина II у больных ишемической болезнью сердца / Л.О.

- Минушкина [и др.].- М.: РОО «Мир Науки и Культуры», Copyright © 2000-2009. - Электрон. дан. - Режим доступа <http://narure.web.ru/db/search.html>.
49. Драпкина О.М. Коррекция эндотелиальной дисфункции: акцент на липидоснижающую терапию / О.М. Драпкина, О.Н. Дикур // Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. - М.: Медиа Медика, 2010. - №1. - С. 49-53.
50. Желев В.А. Активность супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и уровень малонового диальдегида у недоношенных новорожденных с гипоксией и поражением центральной нервной системы / В.А. Желев, Г. Филиппов, Л.П. Смирнов // Клинич. лаб. диагностика. - 2004. - №12.- С.12-18.
51. Жлоба А.А. Роль АДМА в качестве эндогенного ингибитора eNOS и одного из медиаторов развития вазомоторной эндотелиальной дисфункции / А.А. Жлоба // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2007.- №3 (23).- С.4-15.
52. Замечник Т.В. Гипоксия как пусковой фактор развития эндотелиальной дисфункции воспаления сосудистой стенки (обзор литературы) / Т.В. Замечник, Л.Н. Рогова // Вестн. новых мед. технологий.- 2012. – Т. 19, № 2. - С. 393-394.
53. Зеленев М.А. Новые эндоваскулярные биологические методы лечения рестенозов артерий / М.А. Зеленев // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2005. - Т.11, №1. - С. 136-142.
54. Зенков Н.К. Окислительный стресс / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньшикова.- М., 2001.
55. Значение некоторых биохимических показателей в оценке эндотелиальной дисфункции у больных оперированных по поводу облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей: материалы временных коллективов / Р. Е. Калинин [и др.] // Материалы ежегодной научной конференции университета / Ряз. гос. мед. ун-т им.

- И.П. Павлова. - Рязань: РязГМУ, 2011. - С. 61-63.
- 56.Изучение VNTR-полиморфизма генов PAH, eNOS и делеции гена CCR5 у народов Северного Кавказа / Т.Ю. Коршунова [и др.] // Генетика.- 2004. – Т.40,№3. - С. 409-414.
- 57.Иммунорфологическое исследование ангиотензинпревращающего фермента в коронарных шунтах / П.В. Чумаченко [и др.] // Арх. патологии.- 2007.- №3.- С. 12-15.
- 58.Ингибиторы АПФ - рациональная фармакотерапия эндотелиальной дисфункции / М.М. Петрова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии.- 2008. - Т. 4,№2. - С. 89-92.
- 59.Исследование эндотелио- и кардиопротективных эффектов комбинаций основных групп антигипертензивных средств с L-аргинином при экспериментальной эндотелиальной дисфункции / Т. Г. Покровская [и др.] // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И. П. Павлова. - 2008. - №2. - С. 126-131.
- 60.Калинин Р.Е. Комплексная оценка функционального состояния эндотелия у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей при различных методах оперативного лечения: дис. д-ра мед. наук / Р.Е. Калинин.- Рязань, 2008.- 250 с.
- 61.Калинин Р.Е. Методы стимуляции секреции оксида азота у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с позиции коррекции эндотелиальной дисфункции / Р.Е. Калинин, А.С. Пшеников // Вестн. Нац. медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.- 2011.- Т.6, №3.- С.12-15.
- 62.Калинин Р.Е. Эндотелиальная дисфункция: роль в хирургии атеросклероза артерий нижних конечностей / Р.Е. Калинин.- Saarbrucken (Deutschland): Lambert Acad. Publ.,2011. - 241 с.
- 63.Касаткина С.Г. Клинико-диагностическое значение изучения комплекса интима-медиа и уровня молекул адгезии sICAM-1 и

- sVCAM-1 у больных сахарным диабетом 2 типа / С.Г. Касаткина // Рос. кардиолог. журн.- 2012.- №3.- С. 47-50.
- 64.Кательницкий И.И. Эндотелиальная дисфункция и её коррекция при хирургическом лечении окклюзионных поражений артерий нижних конечностей / И.И. Кательницкий, В.Г. Айдинов // Сердечно - сосудистые заболевания: бюл. НЦССХ им. акад. А.Н. Бакулева РАМН. - 2003.- Т.4,№6. - С.272.
- 65.Киричук В.Ф. Дисфункция эндотелия / В.Ф. Киричук, П.В. Глыбочко, А.И. Пономарева.- Саратов: Изд-во Саратовского мед. ун-та, 2008.- 129 с.
- 66.Клеточные и гуморальные механизмы дисфункции эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью / Е.Н. Березникова [и др.] // Сердечно - сосудистые заболевания: бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.- 2007.- Т.8, №3.- С.- 248 (Содерж. журн.: Материалы 11-й ежегодной сессии науч. центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с Всерос. конф. молодых учёных (Москва,2007).
- 67.Клиническая ангиология: руководство: в 2-х т. / под ред. А.В. Покровского. - М.: Медицина, 2004.
- 68.Клинические наблюдения гиперплазии интимы как причины рестеноза после хирургического лечения больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / П.Г. Швальб [и др.] // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. - 2007. - №2. - С. 100-106.
- 69.Кокс Д.Р. Прикладная статистика. Принципы и примеры / Д. Кокс, Э. Снелл. – М.: Мир, 1984. – 200 с.
- 70.Комов К.В. Профилактика гиперплазии неоинтимы сосудистых анастомозов после реконструктивных операций у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей: автореф. дис. канд. мед. наук / К.В. Комов. – 2010.
- 71.Коррекция эндотелиальной дисфункции и нарушений эластических

- параметров периферических сосудов у больных артериальной гипертензией на фоне различной гипотензивной терапии / А.И. Мартынов [и др.] // Лечебное дело: периодическое учебное издание РГМУ. - М.: Атмосфера, 2010. - № 3. - С.62-68.
72. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных хроническим легочным сердцем антагонистами рецепторов ангиотензина 2 / В.С. Задионченко [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2007. - Т. 3, №2. - С. 48-52.
73. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных хроническим легочным сердцем ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / В.С. Задионченко [и др.] // Сердечная недостаточность. - 2006. - Т.7, №1. - С. 8-13.
74. Кошкин В.М. Стратегия и тактика консервативной терапии больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей / В.М. Кошкин, Ю.М. Стойко // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2005. - Т.11, № 1. - С.132-135.
75. Кошкина И.В. Основные задачи и тактика лечения больных облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей / И.В. Кошкина, Е.А. Сухоруков // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2013. - Т.19, №2. - С. 200-201. - (Прил.: Материалы XXVIII Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов).
76. Крамер Г. Математические методы статистики / Г. Крамер. - М.: Мир, 1975. - 631 с.
77. Кремер Н.Ш. Теория вероятностей и математическая статистика / Н.Ш. Кремер. - 3-е изд., перераб. и доп. - М.: ЮНИТИ-ДАНА, 2007. 551 с.
78. Курьянов П.С. Гиперплазия интимы в зоне сосудистого анастомоза / П.С. Курьянов, А.С. Разуваев, В.Н. Вавилов // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2008. - Т.14, №4. - С. 146-151.

- 79.Ланкин В.З. Антиоксиданты pro et contra / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков // Кардиология . - 2004.- Т.44,№2.- С.72-75.
- 80.Ланкин В.З. Свободнорадикальные процессы при заболевании сердечно-сосудистой системы / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков // Кардиология.- 2000.- №7.- С. 48-61.
- 81.Лутай М.И. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца: значение и возможные пути коррекции. Часть 2. Дисфункция эндотелия - ключевое звено патогенеза сердечно - сосудистой патологии и возможные пути ее коррекции (роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента) / М.И. Лутай, В.А. Слободской // Укр. Кардіол. журн.- 2001.- № 4.- С. 91-96.
- 82.Лысенко А.И. Роль Chlamydia pneumoniae в повреждении эндотелиальных клеток аорты человека при атеросклерозе / А.И. Лысенко, Н.А. Соловьева // Арх. патологии.- 2010. - Т. 72, № 2. - С. 21-25.
- 83.Малкоч А.В. Физиологическая роль оксида азота (Часть 1) / А.В. Малкоч, В.Г. Майданник, Э.Г. Курбатова // Нефрология и гемодиализ. - 2000.- Т.2, №1-2.- С. 27-30.
- 84.Марков Х.М. Оксид азота и атеросклероз. Оксид азота, дисфункция сосудистого эндотелия и патогенез атеросклероза / Х.М. Марков // Кардиология.- 2009.- Т. 49, № 11. - С. 64-74.
- 85.Метельская В.П. Скрининг - метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / В.П. Метельская, Н.Г. Чуманова // Клинич. лаб. диагностика. - 2005. - №6.- С.15-18.
- 86.Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте / М.В. Покровский [и др.] // Кубанский науч. – мед. вестн. – 2006. – № 10. – С. 72–77.
- 87.Микрососудистая и пластическая хирургия - синергисты в комплексном лечении пациентов с поражениями артерий дистального

- русла (реконструктивные операции и трансплантация свободных мягкотканых лоскутов) / К.М. Морозов [и др.] // Сердечно - сосудистые заболевания: бюл. науч. центра сердечно - сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН.- 2006.- Т.7,№2.- С.16-32.
- 88.Милютин О.В. Прогностическая роль С-реактивного белка в развитии риска кардиальных событий / О.В. Милютин // Рос. кардиол. журн.- 2011.- № 1.- С. 71-73.
- 89.Мировой опыт и тенденции генотерапии ишемических заболеваний / Р.В. Деев [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия.- 2011.- Т.17,№2.- С.145-154.
- 90.Мкртумян А. М. Параметры функции эндотелия до и после нагрузки глюкозой у больных метаболическим синдромом / А.М. Мкртумян, Е.В. Бирюкова, Н.В. Маркина // Четвёртый Всерос. диabetологический конгр. : тез. докл. (19–22 мая). – М., 2008. – С. 69.
- 91.Молекулярно-генетический анализ полиморфных маркеров генов метилентетрагидрофолатредуктазы, эндотелиальной синтазы окиси азота и ангиотензин-превращающего фермента у женщин с осложненным протеканием беременности / М.Г. Спиридонова [и др.] // Сиб. мед. журн.- 2006. – Т.21, № 5. - С. 17-19.
- 92.Морфологические изменения в артериальной стенке при рестенозе после реконструктивно-восстановительных и эндоваскулярных вмешательств / П.Г. Швальб [и др.] // Арх. патологии.- 2008. - №1. - С. 42-44.
- 93.Морфологические причины стенотических реокклюзий аортобедренных артериальных реконструкций / В.А. Лазаренко [и др.] // Сердечно - сосудистые заболевания: бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.- 2008.- Т.9,№6.- С.137.- (Содерж. журн.: Тез. докл. Четырнадцатого Всерос. съезда сердечно - сосудистых хирургов (Москва, 2008).

94. Морфофункциональные аспекты стеноза анастомозов после реконструктивных вмешательств на аорто-подвздошно-бедренном артериальном сегменте / В.А. Лазаренко [и др.] // Сердечно - сосудистые заболевания: бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.- 2007.- Т.8, №3.- С. 134.- (Содерж. журн.: Материалы 11-й ежегодной сессии науч. центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с Всерос. конф. молодых учёных (Москва, 2007)).
95. Натрийуретический пептид NT-proBNP как предиктор риска развития кардиальных осложнений в интра- и раннем послеоперационном периоде после реконструктивных операций на магистральных артериях нижних конечностей / Ю.Л. Шевченко [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия.- 2013. – Т.19, №2.- С. 440-441.- (Прил.: Материалы XXVIII Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов).
96. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией. Часть 1. Периферические артерии.- М., 2010.-78 с.
97. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия.- 2013.- Т.19, №2. Приложение.- С.68.
98. Небиеридзе Д.В. Метаболические и сосудистые эффекты β -адреноблокаторов / Д.Р. Небиеридзе, Р.Г. Оганов // Справочник поликлинического врача.- 2007.- № 5.- С. 27–31.
99. Некоторые аспекты стеноза сосудистых анастомозов после реконструктивных вмешательств на аорте и артериях нижних конечностей / В.А. Лазаренко [и др.] // Сердечно - сосудистые заболевания: бюл. НЦССХ им. акад. А.Н. Бакулева РАМН.- 2006.- Т.7, №5.- С.130.- (Содерж. журн.: Тез. XII Всерос. съезда сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2006)).

100. Новые плазмидные конструкции, предназначенные для терапевтического ангиогенеза и несущие гены ангиогенных факторов роста VEGF, HGF и ангиопоэтина - 1 / П.И. Макаревич [и др.] // Клеточная трансплантология.- 2010.- Т.5, №1.- С.47-52.
101. Обзор 25-го Всемирного Конгресса Международного Общества Ангиологов (XXV World Congress of the International Union of Angiology), Прага, 1-5 июля 2012 г. / Ю.М. Стойко [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия.- 2012.- Т.18, №4.- С. 65-69.
102. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания / Е.Б. Меньщикова [и др.]. - Новосибирск: АРТА, 2008. - 284 с.
103. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антиоксидантов / С.В. Оковитый // ФАРМиндекс – Практик. – 2003.- Вып. 5.- С.85-111.
104. Оксид азота, как показатель эндотелиальной дисфункции при варикоцеле / С.Н. Зоркин [и др.] // Андрология и генитальная хирургия 2009. - №2. - С. 144. – (Содерж. журн.: Материалы Международного Конгресса по андрологии (Сочи , 28-31 мая 2009 (ОК "Дагомыс" УД Президента РФ).
105. Оксид азота, эндотелин-1, агрегация тромбоцитов как маркеры эндотелиальной дисфункции у больных хроническим алкоголизмом 2 стадии / А.М. Корякин [и др.] // Наркология.- 2010. - №8. - С. 76-80.
106. Определение содержания циркулирующих CD32+CD40+-микрочастиц - модификация метода оценки деструкции эндотелиальных клеток / Н.Л. Куценко [и др.] // Клинич. лаб. диагностика.- 2011. - №7. - С. 20-23.
107. Основные методические приёмы изучения эндотелиальной функции в эксперименте / И.Н. Тюренков [и др.] // Сердечно - сосудистые заболевания: бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.- 2008.- Т.9, №6.- С. 156.- (Содерж. журн.: Тез. докл. Четырнадцатого Всерос. съезда сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2008).

108. Особенности изменений сосудистой стенки при рестенозах магистральных артерий нижних конечностей / Ю.В. Новиков [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия.- 2013. – Т.19,№2.- С. 282-284.- (Прил.: Материалы XXVIII Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов).
109. Отдаленные результаты применения протезов «ЭКОФЛОН» при патологии аорто-бедренного сегмента / А.В. Максимов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия.- 2013. – Т.19,№2.- С. 252-253.- (Прил.: Материалы XXVIII Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов).
110. Отдаленные результаты открытых и эндоваскулярных вмешательств на бедренно-подколенном сегменте у пациентов с хронической артериальной недостаточностью / И.А. Ерошкин [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия.- 2013. – Т.19,№2.- С.116.- (Прил.: Материалы XXVIII Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов).
111. Отдаленные результаты хирургического лечения больных с синдромом Лериша / А.А. Спиридонов [и др.] // Сердечно - сосудистые заболевания: бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. - 2003.- Т.4,№6.- С.72.
112. Отдаленные результаты хирургического лечения поздних окклюзий аорто-бедренных трансплантатов у больных с рецидивом критической ишемии нижних конечностей / Ю.Э. Восканян [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2000. -Т.6, № 4. - С.81-85.
113. Оценка прогностической значимости морфометрических параметров воспаления сосудистой стенки на отдаленные результаты реконструктивных операций в аортоподвздошной зоне у пациентов, страдающих облитерирующим атеросклерозом / А.А. Полянецв [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия.- 2011.- № 1.- С. 42 - 46.
114. Оценка состояния эндотелиальной системы у пациентов с хронической артериальной недостаточностью / В.А. Сандриков [и др.]

- // Сердечно - сосудистые заболевания: бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.- 2008.- Т.9,№6.- С.144.- (Содерж. журн.: Тез. докл. Четырнадцатого Всерос. съезда сердечно - сосудистых хирургов (Москва, 2008).
115. Оценка эффективности эндартерэктомии в отдаленные сроки наблюдения / В.М. Седов [и др.] // Актуальные проблемы современной хирургии.- М., 2003. - С.160.
116. Пальцев М.А. Межклеточные взаимодействия / М.А. Пальцев, А.А. Иванов, С.Е. Северин.- 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 2003. - 288 с.
117. Перепелица Е.И. Влияние антиоксиданта пробукола на частоту и степень рестенозирования коронарных артерий и параметры свободнорадикальных процессов у больных ишемической болезнью сердца после транслюминальной коронарной ангиопластики: автореф. дис. канд. мед. наук / Е.И. Перепелица.- М., 2006.- 26 с.
118. Петри А. Наглядная статистика в медицине / А. Петри, К. Сэбин. – М.: Издат. дом «ГЕОТАР-МЕД», 2003. - 143 с.
119. Поздние ишемические осложнения после аорто-бедренных реконструкций: причины развития и хирургическая тактика / С.В. Наумов [и др.] // Сердечно - сосудистые заболевания: бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН.- 2007.- Т.8,№3.- С.83. - (Содерж. журн.: Материалы 11-й ежегодной сессии науч. центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с Всерос. конф. молодых учёных (Москва, 2007).
120. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента при сердечно-сосудистой патологии / В.И. Целуйко [и др.] // Цитология и генетика.- 2002.- Т.36,№5.- С. 30-33.
121. Полиморфизм гена эндотелиальной NO- синтазы в генезе наследственного синдрома слабости синусового узла / С.Ю. Никулина [и др.] // Сиб. мед. обозрение.- 2010. - № 5. - С. 15-17.

122. Положительное влияние антиоксиданта пробукола на частоту и степень рестенозирования коронарных артерий после транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики / А.И. Каминный [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2006.- Т.5, № 5.- С.32-35.
123. Полянцев А.А. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (клиника, диагностика, методы хирургического лечения) / А.А. Полянцев, П.В. Мозговой, Д.В. Фролов // Вестн. Волгоградского государственного медицинского университета. – 2009.- № 1.- С. 6-10.
124. Причины развития рестеноза внутри стента / И.В. Першуков [и др.] // Междунар. журн. интервенционной кардиоангиологии.- 2004.- №6.- С. 23-27.
125. Прогнозирование осложнений после реконструктивных операций на аорто-подвздошном сегменте / А.А. Полянцев [и др.] // Хирургия.- 2004.- № 4.- С. 9–12.
126. Прогнозирование отдаленных результатов оперативного лечения больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / М.Р. Кузнецов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2008. - Т.14, №1. - С. 106-112.
127. Прогнозирование отдаленных результатов реконструктивных операций в аортоподвздошной зоне у пациентов, страдающих облитерирующим атеросклерозом, с использованием морфометрии сосудистой стенки / А.А. Полянцев [и др.] // Вестн. эксперим. и клинич. хирургии. – 2011. – Т. 4, № 1. – С. 67 – 70.
128. Прогнозирование ранних тромбогеморрагических осложнений после реконструктивных операций на магистральных артериях нижних конечностей / А.А. Полянцев [и др.] // Вестн. Волгоградского государственного медицинского университета. – 2004.- № 11.- С.68–72.

129. Прогнозирование стеноза артериальных анастомозов после реконструктивных сосудистых вмешательств / Б.В. Болдин [и др.] // Сердечно - сосудистые заболевания: бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2008.- Т.9,№6.- С.157.- (Содерж. журн.: Тез. докл. Четырнадцатого Всерос. съезда сердечно-сосудистых хирургов (Москва,2008)).
130. Прожерина Ю.А. Физиологически активные ангиотензины и рецепторы к ним / Ю.А. Прожерина // Вопр. биологической, медицинской и фармацевтической химии.- 2009.- №5.- С.3-9.
131. Профилактика стеноза сосудистых анастомозов при хирургическом лечении хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей / М.Р. Кузнецов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2010. - №11. - С. 56-61.
132. Пути улучшения результатов реконструктивных операций при бедренно-подколенных окклюзиях / А.А. Полянцев [и др.] // Вестн. Волгоградского государственного медицинского университета.- 2002.- № 8.- С. 121-123.
133. Пушкарева Т.А. Критерии оценки дисфункции эндотелия артерий и пути её коррекции / Т.А. Пушкарева // Клинич. лаб. диагностика.- 2008.- №5.- С. 3-7.
134. Пшенников А.С. Эндотелиотропная терапия в комплексном лечении облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей: автореф. дис. канд. мед. наук / А.С. Пшенников.- 2011.
135. Результаты использования биопротезов при инфраингвинальных реконструкциях у пациентов с критической ишемией / В.Н. Золкин [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия.- 2013. – Т.19,№2.- С. 129-130.- (Прил.: Материалы XXVIII Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов).
136. Результаты применения биопротезов с различной антитромботической модификацией в инфраингвинальной позиции /

- Л.С. Барбараш [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия.- 2013.- Т.19,№2.- С.24. – (Прил.: Материалы XXVIII Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов).
- 137.Родин А.Н. Внутриаартериальная антиоксидантная фармакотерапия в комплексном лечении синдрома диабетической стопы / А.Н. Родин // Ангиология и сосудистая хирургия.- 2013. – Т.19,№2.- С. 334-335.- (Прил.: Материалы XXVIII Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов).
- 138.Роль полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота-3 (NOS-3) у здоровых людей и больных артериальной гипертонией у коренного населения Республики Мордовия / Т.А. Дегаева [и др.] // От профилактики к высоким технологиям: материалы съезда (10-й Юбилейный съезд кардиологов и терапевтов Центр. Федер. округа России (Рязань, 19-20 мая 2011). - Рязань: Узорочье, 2011. - С. 249-252.
- 139.Роль эндотелиальной дисфункции в генезе сердечно - сосудистой патологии / С.Н. Иванов [и др.] // Сиб. мед. журн.- 2007. – Т.22, №1. - С. 99-104.
- 140.Руда М.М. Предшественники эндотелиальных клеток: роль в восстановлении функции эндотелия и перспективы терапевтического применения / М.М. Руда, Е.В. Парфенова, Ю.А. Карпов // Кардиология.- 2008. – Т.48, №1. - С. 66-73.
- 141.Рыбачков В.В. Оценка генетических маркеров при окклюзионных заболеваниях артерий нижних конечностей / В.В. Рыбачков, Е.Н. Кабанов, Е.Н. Четверикова // Ангиология и сосудистая хирургия.- 2013. – Т.19,№2.- С. 338-340.- (Прил.: Материалы XXVIII Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов).
- 142.Савельев В.С. Критическая ишемия как следствие неадекватного лечения больных хроническими облитерирующими заболеваниями

- артерий нижних конечностей на амбулаторном этапе / В.С. Савельев, В.М. Кошкин, А.С. Кунижев // *Ангиология и сосудистая хирургия*. - 2004. - №1. - С. 7-10.
143. Самодай В.Г. Нестандартная хирургия критической ишемии нижних конечностей / В.Г. Самодай, Ю.А. Пархисенко, А.А. Иванов. - М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2009. - 240 с.
144. Связь различных факторов риска с состоянием эндотелиальной функции / Т.В. Камышова [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. - 2003. - Т.2, №2. - С. 23-27.
145. Серебренников Р.В. Роль дисфункции эндотелия периферических сосудов в процессе ремоделирования левых камер сердца у больных артериальной гипертонией / Р.В. Серебренников // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. - 2007. - №1. - С. 60-65.
146. Сидоренко Б.А. Дисфункция эндотелия в патогенезе атеросклероза и его осложнений / Б.А. Сидоренко, Д.А. Затейщиков // *Кремлевская медицина. Клинич. вестн.* - 1999. - № 2. - С.18-24.
147. Смирнова Л.П. Антиоксидантные ферменты определяют метаболизм клетки / Л.П. Смирнова, И.В. Кондакова // *IV съезд Рос. о-ва биохимиков и молекулярных биологов*. - Новосибирск: Изд-во «Арта», 2008. - С. 460.
148. Соболева Е.В. Дисфункция эндотелия и факторы риска ишемической болезни сердца / Е.В. Соболева // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. - 2006. - Т.5, №6 (Прил.). - С.350. - (Прил. к журн.: *Материалы Рос. Нац. конгр. Кардиологов (Москва, 2006)*).
149. Содержание процессов перекисного окисления липидов и церуллоплазмина в крови, как показатели толерантности к физической нагрузке при гипертрофической кардиопатии / И.А. Волчегорский [и др.] // *Клинич. лаб. диагностика*. - 2003. - №2. - С. 11-13.
150. Состояние липидного обмена у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в зависимости от стадии

- заболевания / Е.П. Кохан [и др.] // Материалы 19-й Междунар. конф. Рос. о-ва ангиологов и сосудистых хирургов.- Краснодар, 2008.- С.169-170.
- 151.Состояние регионарной гемодинамики у больных, оперированных по поводу атеросклероза аорты и артерий нижних конечностей, в зависимости от морфологических вариантов его течения и выраженности гиперлипидемии / А.А. Полянцев [и др.] // Medline.ru. – 2011.- Т.12. - С. 494 – 503.
- 152.Состояние систем гемостаза и гемореологии у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей / А.А. Полянцев [и др.] // Вестн. Волгоградского государственного медицинского университета.- 2001.- №7.- С. 147–149.
- 153.Справочник по специальным функциям с формулами, графиками и таблицами / ред.: А. Абраловиц, И. Ститан. – М.: Наука, 1979. - 832 с.
- 154.Сравнительная оценка ангиогенного эффекта L-аргинина и сосудистого эндотелиального фактора роста (vegf) при экспериментальной ишемии конечности / Е.Б. Артющкова [и др.] // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. - 2009. - №1. - С. 46-51.
- 155.Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии / М.И. Турков [и др.]; под ред. акад. В.Н. Ореховича; АМН СССР. – М.: Медицина, 1977. – С. 66-88.
- 156.Старикова Э.А. Особенности адгезии к эндотелиальным клеткам субпопуляций моноцитов CD14⁺⁺CD16⁻ и CD14⁺CD16⁺ человека / Э.А. Старикова, А.М. Лебедева, И.С. Фрейдлин // Цитология. - 2010. – Т.52, № 5. - С. 380-383.
- 157.Табардин А.С. Реваскуляризирующие операции у больных с атеросклеротическим поражением поверхностной бедренной артерии / А.С. Табардин, А.В. Чупин // Ангиология и сосудистая хирургия.- 2011.- Т.17, № 1.- С.151-159.

- 158.Титов В.Н. Первичный и вторичный атеросклероз, атероматоз и атеротромбоз / В.Н. Титов.- М.; Тверь: ООО Изд-во «Триада», 2008.- 344 с.
- 159.Тромбозы шунтов после реконструктивных операций / Ш.И. Каримов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2004. - №2 (Прил.)- С. 123-124.- (Прил. к журн.: Экстренная сосудистая хирургия: материалы 15-й (XIX) Междунар. конф. Рос. о-ва ангиологов и сосудистых хирургов (Петрозаводск; Кандопога, 1-4 июля 2004 г.).
- 160.Тромбофилические состояния в патогенезе поздних тромботических реокклюзий у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / А.А. Полянцев [и др.] // Вестн. эксперим. и клинич. хирургии. – 2011 – Т. 4, № 2. – С. 208 – 211.
- 161.Тюренков И.Н. Методический подход к оценке эндотелиальной дисфункции в эксперименте / И.Н. Тюренков, А.В. Воронков // Эксперим. и клинич. фармакология. - 2008. – Т.71, № 1.- С.49-51.
- 162.Увеличение экспрессии iNOS в эндотелиальных клетках человека при длительном культивировании с фрагментами внеклеточной ДНК / С.В. Костюк [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины.- 2010. – Т.149, № 2. - С. 151-155.
- 163.Уровень эндотелина-1 и циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов (ЦЭК) в сыворотке крови больных СД 2 типа / В.В. Черненко [и др.] // От научных достижений до внедрения в практику: материалы съезда кардиологов и терапевтов центра России.- М.; Рязань, 2008.- С.342-343.
- 164.Фотокалориметрический метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / Р.Е. Калинин [и др.] // Астраханский мед. журн.- 2010.- Т.5, №1 (Прил.). - С. 188-189.- (Прил к журн.: Достижения фундаментальных наук в решении актуальных проблем медицины: материалы 7-й Междунар. науч. - практ. конф. (Астрахань, 2010).

- 165.Фролов Д.В. Патогенез и профилактика поздних тромботических реокклюзий у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей: автореф. д-ра мед. наук / Д.В. Фролов. – 2011.
- 166.Цепелева С.А. Влияние ингибитора аргиназы L-норвалина на эндотелиальную дисфункцию при моделировании дефицита оксида азота: дис. канд. мед. наук / С.А. Цепелева. – 2011.
- 167.Черкашин Д.В. Клиническое значение и коррекция эндотелиальной дисфункции: клиническая лекция // Д.В. Черкашин // Кардиосайт «Все о кардиологии».- 2007.- Электрон. дан. - Режим доступа: cardiosite.ru/clinical-lectures/article.aspid.
- 168.Шагинян А.Р. Отдаленные результаты хирургического лечения синдрома Лериша / А.Р. Шагинян // Грудная и сердечно - сосудистая хирургия.- 2007.- Т.1,№1.- С.53-59.
- 169.Шагинян А.Р. Результаты хирургического лечения поздних сосудистых осложнений аорто - бедренных реконструктивных операций по поводу синдрома Лериша / А.Р. Шагинян, В.С. Аракелян, Е.Г. Тутов // Сердечно - сосудистые заболевания: бюл. науч. центра сердечно - сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН.- 2006.- Т.7,№1.- С. 65-72.
- 170.Швальб П.Г. Возможные пути стимуляции выработки оксида азота, как основного индуктора эндотелиальной дисфункции, кардиотропными лекарственными средствами у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / П.Г. Швальб, Р.Е. Калинин, А.С. Пшенников // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. - 2011. - №2. - С. 52-58.
- 171.Швальб П.Г. Консервативное лечение заболеваний периферических сосудов / П.Г. Швальб, Р.Е. Калинин, А.Е. Качинский; под ред. П.Г. Швальба, Д.Р. Ракиты.- Рязань: Полиграф. комбинат «Тигель», 2008.- 91 с.

172. Шмелёва В.М. Оксидантный стресс – основа эндотелиальной дисфункции при гипергомоцистеинемии / В.М. Шмелёва, А.А. Гуржий, Л.П. Рыбакова // Клиническая гемостазиология и реология в сердечно - сосудистой хирургии: сб. материалов III Всерос. науч. конф. - М., 2007. - С. 262-263.
173. Шувалова Ю.А. Влияние полиморфизма генов антиоксидантных ферментов на развитие рестеноза после стентирования коронарных артерий: дис. канд. мед. наук / Ю.А. Шувалова. – 2008.
174. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе венозной трансформации / Ю.Л. Шевченко [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2008. - Т.14, №1. - С. 15-21.
175. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования / А. А. Попова [и др.] // Сиб. мед. обозрение. - 2010. - № 4. - С. 7-11.
176. Эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса (по материалам научного симпозиума) // Хирургия: приложение к журналу Consilium Medicum. - М.: Медиа Медика, 2008. - №1. - С. 3-11.
177. Эндотелиальные биомаркеры - потенциальные индикаторы клинического течения артериальной гипертензии у пациентов молодого возраста: научное издание / С.В. Лямина [и др.] // Артериальная гипертензия. - 2010. – Т.16, №3. - С. 261-265.
178. Эффективность патогенетического лечения атеросклероза с коррекцией тромбофилических состояний у пациентов с гибридными операциями на артериях нижних конечностей / А.А. Полянецв [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2011. - Т.38, № 2. - С. 23 – 27.
179. Юдаев С.С. Влияние эндотелиальной дисфункции на результаты хирургического лечения стенозирующего поражения сонных артерий: дис. канд. мед. наук / С.С. Юдаев. – 2009.
180. Юдаев С.С. Роль генетических факторов в развитии рестенозов после каротидной эндартерэктомии / С.С. Юдаев // Ангиология и сосудистая

хирургия.- 2013. – Т.19,№2.- С. 455-456.- (Прил.: Материалы XXVIII Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов).

- 181.A mathematical model of venous neointimal hyperplasia formation / P. Budu-Grajdeanu [et al.] // Theor. Biol. Med. Model. - 2008.- Vol.5.- P.2.
- 182.A prospective randomized controlled study with intermittent mechanical compression of the calf in patients with claudication / J. De Haro [et al.] // Journal of Vascular and Endovascular Surgery.- 2010.- Vol.51, №4.- P.857-862.
- 183.A prospective randomized trial comparing vein with polytetrafluoroethylene in above-knee femoropopliteal bypass grafting / H.C. Desiree [et al.] // Vasc Surg.- 2000.- Vol.32.- P.278-283.
- 184.A smoking-dependent risk of coronary artery disease associated with a polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene / X.L. Wang [et al.] // Nat Med.- 1996.- Vol.2.- P.41-45.
- 185.Additive effects of Simvastatin beyond its effects on LDL cholesterol in hypertensive type 2 diabetic patients / G. Tonolo [et al.] // Eur J Clin Invest.- 2000.- Vol.30, № 11.- P.980-987.
- 186.Adenosine A1 receptors in neointimal hyperplasia and in-stent stenosis in Ossabaw miniature swine / J.M. Edwards [et al.] // Coron. Artery Dis. - 2008.- Vol.19,№1.- P. 27-31.
- 187.Altaany Z. Crosstalk between hydrogen sulfide and nitric oxide in endothelial cells / Z. Altaany, G. Yang, R. Wang // J Cell Mol Med.- 2013.- Jun 7.
- 188.An analysis of the outcomes of a decade of experience with lower extremity revascularization including limb salvage, lengths of stay, and safety / N.N. Egorova [et al.] // Journal of oPhVascular Surgery. – 2010.- Vol. 51,№ 4.- P. 878-885.

189. Angeli F. Lowering blood pressure with β -blockers in peripheral artery disease: the importance of comorbidity / F. Angeli, G. Reboldi, P. Verdecchia // *J Hypertens.* – 2011.- Vol.29, № 7.- P. 1298-1302.
190. Angiotensin-(1-7) receptor Mas agonist ameliorates progress of atherosclerosis in apoE-knockout mice / J. Jawien [et al.] // *J Physiol Pharmacol.* – 2012.- Vol. 63, № 1.- P. 77-85.
191. Angiotensin II AT1 receptor antagonists inhibit platelet adhesion and aggregation by nitric oxide release / L. Kalinowski [et al.] // *Hypertension.*- 2002.- Vol. 40, № 4.- P.521-527.
192. Angiotensin II receptor blocker inhibits neointimal hyperplasia through regulation of smooth muscle-like progenitor cells / T. Yamada [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2007. - Vol.27, №11.- P. 2363-2369.
193. Antioxidant modulation of cytokines and their biologic function in the aged / S.N. Meydani [et al.] // *Z. Ernahrungswiss.* - 1998.- Vol.37 (Suppl. 1b).- P.35-42.
194. Antithrombotic Therapy in Peripheral Artery Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis / American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th ed.) // *Chest.* – 2012.- Vol.141, №2 (Suppl.).- P. e669S-690S.
195. Apoptosis of vascular smooth muscle cells induced by in vitro stimulation with interferon-gamma, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-1-beta / Y.-J. Geng [et al.] // *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 1996.- Vol.16.- P.19-27.
196. Arginine and nitric oxide synthase: Regulatory mechanisms and cardiovascular aspects / J. Lorin [et al.] // *Mol Nutr Food Res.*- 2013.- Jun 6.
197. Article Nitric Oxide Manipulation: A Therapeutic Target for Peripheral Arterial Disease? / Williams Gareth [et al.] // *Cardiology Research and Practice.*- 2012.- Vol. (2012).- Article ID 656247 (7 pages).

198. Association of a polymorphism of the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene with myocardial infarction in the Japanese population / S. Ichihara [et al.] // *Am J Cardiol.*- 1998.- Vol.81.- P.83-86.
199. β -Blockers in patients with intermittent claudication and arterial hypertension: results from the nebivolol or metoprolol in arterial occlusive disease trial / C. Espinola-Klein [et al.] // *Hypertension.* – 2011.- Vol.58,№ 2.- P. 148-154.
200. Beard J. Management of acute lower limb ischaemia / J. Beard, P. Gaines, J. Eamshaw // *Vascular and Endovascular surgery.* - 4th ed.- 2009.- Vol. 8.- P. 129-14.
201. Beneficial effect of a short-acting NO donor for the prevention of neointimal hyperplasia / C.G. Pearce [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.*- 2008.- Vol.44,№1.- P. 73-81.
202. Beneficial effects of combination therapy with angiotensin II receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor on vascular endothelial function / S. Morimoto [et al.] // *Hypertension Research.*- 2008.- Vol.31,№ 8.- P. 1603-1610.
203. Berk B.C. // *Heart Failure Rev.*- 1998.- Vol.3 .- P.87-99.
204. Berk B.C. Biology of the vascular wall in hypertension / B.C. Berk, R.W. Alexander // *The Kidney* / ed.: R.M. Renner. - Philadelphia: WB Saunders, 1996.- P.2049-2070.
205. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: A description of the severity and extent of disease using the Bollinger angiogram scoring method and the TransAtlantic Inter-Society Consensus II classification Bradbury / W. Andrew [et al.] // *Journal of Vascular Surgery.*- 2010.- Vol. 51,№ 56 (Suppl. S).- P. 32S-42S.
206. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: Analysis of amputation free and overall survival by treatment received / A.W. Bradbury [et al.] // *Journal of Vascular Surgery.* – 2010.- Vol. 51 (Suppl.S).- P. 18S-31S.

207. Cellular and morphological changes during neointimal hyperplasia development in a porcine arteriovenous graft model / L. Li [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.*- 2007.- Vol.22,№11.- P. 3139-3146.
208. Cellular antioxidant effects of atrovastatin in vitro and in vivo / S. Wassmann [et al.] // *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.*- 2002.- Vol.22.- P. 300-305.
209. Cilostazol inhibits balloon-induced intimal hiperplasia in rats / C. Vaquero-Puerta [et al.] // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.*- 2006.- Vol.5 (Suppl.1).- S1-186.- P. 117.- (Cont.: Abstracts for European Society for Cardiovascular Surgery 55th International Congress (2006)).
210. Combination of fluvastatin and losartan relieves atherosclerosis and macrophage infiltration in atherosclerotic plaques in rabbits / Y.P. Yang [et al.] // *Acta Pharmacol Sin.* – 2011.- Vol.32,№ 10.- P. 1259-1265.
211. Combined superoxide dismutase mimetic and peroxynitrite scavenger protects against neointima formation after endarterectomy in association with decreased proliferation and nitro-oxidative stress / K. Hirschberg [et al.] // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* - 2010.- Vol.40, № 2.- P.168-175.
212. Comparative effects of different modes of renin angiotensin system inhibition on hypercholesterolaemia-induced atherosclerosis / H. Lu [et al.] // *Br J Pharmacol.*- 2012.- Vol. 165,№ 6.- P. 2000-2008.
213. Comparison of TNF-alpha, IL-1, IL-6 in wall and serum in patients with primary lower limb vascular reconstructions and restenosis / M. Stanisic [et al.] // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.*- 2006.- Vol.55 (Suppl.1).- S1-S186.- P. 118.- (Cont.: Abstracts for European Society for Cardiovascular Surgery 55th International Congress (2006)).
214. Conservative treatment for patients with intermittent / I. Sugimoto [et al.] // *International Angiology.* – 2010.- Vol. 29,№2 (Suppl.1).- P. 55-60.
215. Conte Michael S. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) and the (hoped for) dawn of evidence-based treatment for

- advanced limb ischemia / Michael S. Conte // Journal of Vascular Surgery.
– 2010.- Vol. 51 (Suppl. S). - P. 69S-75S.
216. Deanfield J.E. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance / J.E. Deanfield, J.P. Halcox, T.J. Rabelink // Circulation.- 2007.- Vol. 115, № 10.- P.1285-1295.
217. Deficiency of clusterin inhibits neointimal hyperplasia after vascular injury / T. Shirasawa [et al.] // J Atheroscler Thromb.- 2009.- Vol.16,№ 6.- P.772-781.
- 218.«Diagnosis and management of lower limb peripheral arterial disease: summary of NICE guidance» // BMJ. – 2012.- Vol. 345.- P. e4947.
219. Diehm C. Effect of nebivolol vs. hydrochlorothiazide on the walking capacity in hypertensive patients with intermittent claudication / C. Diehm, D. Pittrow, H.J. Lawall // Hypertens.- 2011.- Vol. 29,№ 7.- P. 1448-1456.
220. Ding Y. Nifedipine and Diltiazem but Not Verapamil UpRegulate Endothelial Nitric Oxide Synthase Expression / Y. Ding, N.D. Vaziri // J. Pharmacol. Exp. Ther.- 2000.- Vol.292.- P.606-609.
221. Direct Effects of Statin Treatment on Arterial Redox State and Nitric Oxide Bioavailability in Human Atherosclerosis via Tetrahydrobiopterin-Mediated Endothelial Nitric Oxide Synthase Coupling / Antoniades Charalambos [et al.] // Circulation.- 2011.- Vol.124.- P. 335-345.
222. Effect of L-arginine on acetylcholine-induced endothelium-dependent vasodilation differs between the coronary and forearm vasculatures in humans / Y. Hirooka [et al.] // J Am Coll Cardiol.- 1994.- Vol.24.- P.948-955.
223. Effectiveness of thalidomide and tamoxifen in preventing neointimal hyperplasia in experimental vascular injury in rats / A.C. Santana [et al.] // Transplant Proc.- 2010.- Vol.42,№ 2.- P.585-588.
224. Effects of ACE inhibition on myocardial apoptosis in ischemia-reperfusion rat heart model / M. Kobara [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol.- 2003.- Vol.41,№ 6.- P. 880-889.

225. Effect of fibroblast growth factor NV1FGF on amputation and death: a randomised placebo-controlled trial of gene therapy in critical limb ischaemia / J. Belch [et al.] // *Lancet*.- 2011.- Vol. 377(9781).- P. 1929-1937.
226. Effects of L-arginine supplementation on endothelium-dependent coronary vasodilation in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms / K. Egashira [et al.] // *Circulation*.- 1996.- Vol.94,№2.- P.130-134.
227. Effects of Losartan on expression of connexins at the early stage of atherosclerosis in rabbits / L.M. Ruan [et al.] // *Int J Med Sci*. – 2010.- Vol. 7,№ 2.- P. 82-89.
228. Effects of Neuronal Nitric Oxide Synthase on Human Coronary Artery Diameter and Blood Flow In Vivo / Michael Seddon [et al.] // *Circulation*.- 2009.- Vol.119.- P.2656-2662.
229. El Zahab Z. Minimisation of the wall shear stress gradients in bypass grafts anastomoses using meshless CFD and genetic algorithms optimisation / Z. El Zahab, E. Divo, A. Kassab // *Comput Methods Biomech Biomed Engin*.- 2010.- Vol.13,№ 1.- P. 35-47.
230. Endovascular interventions for TASC II D femoro-popliteal lesions / D.T. Baril [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2010.- Vol. 51,№6.- P. 1404-1412.
231. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of coronary artery disease / M.G. Colombo [et al.] // *Clin. Chem*.- 2003.- Vol.49.- P. 389-395.
232. Endothelium-dependent vasodilation is independent of the plasma L-arginine/ADMA ratio in men with stable angina: lack of effect of oral L-arginine on endothelial function, oxidative stress and exercise performance / H.A. Walker [et al.] // *J Am Col Cardiol*.- 2001.- Vol.38.- P.499-505.
233. Enhanced effect of losartan and rosuvastatin on neointima hyperplasia / I. Yi [et al.] // *Arch Pharm Res*.- 2010.- Vol.33,№ 4.- P. 593-600.

234. Enhanced NO inactivation and hypertension induced by a highfat, refined carbohydrate diet / C.K. Roberts [et al.] // *Hypertension*.- 2000.- Vol.36, № 3.- P. 423-429.
235. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment: of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur Heart J*. – 2011.- Vol.32,№ 22. - P. 2851-2906.
236. Ferrari R. Secondary prevention of CAD with ACE inhibitors: a struggle between life and death of the endothelium / R. Ferrari, G. Guardigli, C. Ceconi // *Cardiovasc Drugs Ther*.- 2010.- Vol. 24,№ 4.- P. 331-339.
237. Final Results of the BASIL Trial (Bypass Versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg) / ed.: Andrew W Bradbury // *Journal of Vascular Surgery*.- 2010.- Vol.51, „№5 (Suppl.)- May.
238. Flu Willem-Jan. Timing of pre-operative beta-blocker treatment in vascular surgery patients / Willem-Jan Flu // *J Am Coll Cardiol*.- 2010.- Vol.56, № 23. - P.1922-1929.
239. Fonseca V.A. Effects of beta-blockers on glucose and lipid metabolism / V.A. Fonseca // *Curr Med Res Opin*.- 2010.- Vol. 26,№ 3.- P. 615-629.
240. Gao Y. Nebivolol: an endothelium-friendly selective β_1 -adrenoceptor blocker / Y. Gao, P.M. Vanhoutte // *J Cardiovasc Pharmacol*.- 2012.- Vol.59,№ 1.- P. 16-21.
241. Garthwaite J. Nitric oxide signalling in the central nervous system / J. Garthwaite, C.L. Boulton // *Ann. Rev. Physiol*.- 1995.- Vol.57.- P.683-706.
242. Genetic contribution of the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene to plasma nitric oxide levels / X.L. Wang [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.- 1997.- Vol.17.- P.3147-3153.

243. Gleissner C.A. Effects of native and modified low-density lipoproteins on monocyte recruitment in atherosclerosis / C.A. Gleissner, N. Leitinger, K. Ley // *Hypertension*.- 2007.- Vol.4.- P. 25.
244. Guanylylcyclase A inhibits angiotensin II type 1A receptor mediated cardiac remodeling, an endogenous protective mechanism in the heart / Y. Li [et al.] // *Circulation*.- 2002.- Vol.106, №13.- P.1722-1728.
245. Haimovici's vascular surgery.- 5th ed.- New York: Wiley-Blackwell, 2004.- 1260 p.
246. Haunsson G.K. [et al.] // *J. Exp. Med*.- 1994.- Vol.180.- P. 733-738.
247. Heilzer T. Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic smokers / T. Heilzer, H. Just, T. Munzel // *Circulation*.- 1996.- Vol.94.- P.6-9.
248. Histological evidence of intimal hyperplasia after provoked stenosis in an arterial rat model of study / C. Vaquero-Puerta [et al.] // *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*.- 2006.- Vol.5 (Suppl.1).- S1-186.- P.117.- (Cont.: Abstracts for European Society for Cardiovascular Surgery 55th International Congress (2006)).
249. Hokamura K. Roles of oral bacteria in cardiovascular diseases--from molecular mechanisms to clinical cases: *Porphyromonas gingivalis* is the important role of intimal hyperplasia in the aorta / K. Hokamura, K. Umemura // *J Pharmacol Sci*.- 2010.- Vol.113, № 2.- P. 110-114.
250. Holecki M. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors beyond lowering blood pressure--are they important for doctors? / M. Holecki, J. Szewieczek, J. Chudek // *Pharmacol Rep*. – 2011.- Vol.63, № 3.- P. 740-751.
251. Hornig B. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans / B. Hornig, C. Kohler, H. Drexler // *Circulation*. - 1997. - Vol. 95. - P.1115-1118.
252. Hui D.Y. Intimal hyperplasia in murine models / D.Y. Hui // *Curr. Drug Targets*.- 2008.- Vol.9, №3.- P. 251-260.

253. Human soluble CD39 inhibits injury-induced development of neointimal hyperplasia / J.H. Drosopoulos [et al.] // *Thromb Haemost.*- 2010.- Vol.103, № 2.- P. 426-434.
254. Influence of Hypoxia on Endothelium-Derived NO-Mediated Relaxation in Rat Carotid, Mesenteric and Iliac Arteries / M. Tawa [et al.] // *Pharmacology.* – 2013.- Vol. 91, № 5-6.- P. 322-330.
255. Immunotherapy for the prevention of myointimal hyperplasia after experimental balloon injury of the rat carotid artery / M. Hansrani [et al.] // *Angiology.*- 2010.- Vol.61, №5.- P.437-442.
256. Improved patency and reduced intimal hyperplasia in PTFE grafts with luminal immobilized heparin compared with standard PTFE grafts at six months in a sheep model / G. Pedersen [et al.] // *J Cardiovasc Surg (Torino).*- 2010.- Vol.51, № 3.- P.443-448.
257. Inducible expression of basic transcription element-binding protein 2 in proliferating smooth muscle cells at the vascular anastomotic stricture / T. Ogata [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2000.- Vol.119, №5.- P.983-989.
258. Inflammation influences vascular remodeling through AT2 receptor expression and signaling / M. Akishita [et al.] // *Physiol. Genomics.*- 2000.- Vol.2, №1.- P.13-20.
259. Inflammatory response and re-stenosis after percutaneous coronary intervention in heart transplant recipients and patients with native atherosclerosis / A. Hognestad [et al.] // *J. Heart. Lung. Transplant.*- 2005.- Vol.24, № 8.- P. 32.
260. Inhibition of experimental neointimal hyperplasia by recombinant human thrombomodulin coated ePTFE stent grafts / G. Wong [et al.] // *J. Vasc. Surg.* - 2008.- Vol.47, №3.- P. 608-615.
261. Inhibition of postoperative intimal hyperplasia with defibrotide / G. Orlando [et al.] // *Interactiive CardioVascular and Thoracic Surgery.*- 2006.-

- Vol.5(Suppl.1).- S1-186.- P.85.- (Cont.: Abstracts for European Society for Cardiovascular Surgery 55th International Congress (2006).
262. Inhibition of Restenosis in Femoropopliteal Arteries Paclitaxel-Coated Versus Uncoated Balloon: Femoral Paclitaxel Randomized Pilot Trial / Michael Werk [et al.] // *Circulation*.- 2008.- Vol.118.- P.1358-1365.
263. Inhibition of vein graft intimal hyperplasia by periadventitial application of hyaluronic acid-carboxymethyl cellulose: an experimental study / M. Bahcivan [et al.] // *Scand. Cardiovasc. J.*- 2008.- Vol.42,№2.- P.161-165.
264. Inhibitory effects of ticlopidine and clopidogrel on the intimal hyperplastic response after arterial injury / T. Göncü [et al.] // *Anadolu Kardiyol Derg.*- 2010.- Vol.10, № 1.- P. 11-16.
265. Intermittent compression pump for non-healing wounds in patients with limb ischemia. The Mayo Clinic experience (1998-2000) / V.M. Montori [et al.] // *International Angiology*.- 2002.- Vol.21.- P. 360-369.
266. Intermittent pneumatic compression in stable claudicants: effect on hemostasis and endothelial function / E. Sutkowska [et al.] // *International Angiology*.- 2009.- Vol.28, №5.- P. 373-379.
267. Islam M.Z. Comparative study of hydrochlorothiazide and indapamide on the anti-atherogenic potential of losartan in cholesterol fed rat / M.Z. Islam, M.S. Rahman // *Bangladesh Med Res Counc Bull.* – 2010.- Vol.36,№ 1.- P. 14-19.
268. Isopropylamine NONOate (IPA/NO) moderates neointimal hyperplasia following vascular injury / N.D. Tsihliis [et al.] // *J Vasc Surg*.- 2010.- Vol.51, № 5.- P. 1248-1259.
269. Kingwell B.A. Nitric oxidemediated metabolic regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease / B.A. Kingwell // *FASEB J.*- 2000.- Vol.14,№12.- P.1685-1696.
270. L-arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans / M.A. Crcager [et al.] // *J. Clin. Invest.*- 1992.- Vol.90.- P.1242-1253.

- 271.L-arginine prevents xanthoma development and inhibits atherosclerosis in LDL receptor knockout mice / W. Aji [et al.] // *Circulation*.- 1997.- Vol.95.- P.430-437.
- 272.Li H. Oxidative stress in vascular disease and its pharmacological prevention / H. Li, S. Horke, U. Förstermann // *Trends Pharmacol. Sci.*- 2013.- Vol.34,№ 6.- P. 313-319.
- 273.Li H. Uncoupling of endothelial NO synthase in atherosclerosis and vascular disease / H. Li, U. Förstermann // *Curr Opin Pharmacol.* – 2013.- Vol.13,№2.- P. 161-167.
- 274.Lowenstein C.J. Nitric oxide: a physiologic messengers / C.J. Lowenstein, J.L. Dinerman, S.H. Snyder // *Ann. intern. Med.*- 1994.- Vol.120.- P. 227-237.
- 275.Luscher T.F. Endothelial dysfunction as a therapeutic target. The ENCORE trials / T.F. Luscher // *European Heart J (Suppl.)*.- 2000.- Vol.2 (Suppl. D).- P.D20-25.
- 276.Mechanism of Purinergic Activation of Endothelial Nitric Oxide Synthase in Endothelial Cells / Cleide Gonçalves da Silva [et al.] // *Circulation*.- 2009.- Vol.119.- P.871-879.
- 277.Min S.K. Induction of vascular atrophy as a novel approach to treating restenosis: a review / S.K. Min, R.D. Kenagy, A.W. Clowes // *J. Vasc. Surg.*- 2008.- Vol.47,№3.- P. 662-670.
- 278.Mitra A.K. Cellular, molecular and immunological mechanisms in the pathophysiology of vein graft intimal hyperplasia / A.K. Mitra, D.M. Gangahar, D.K. Agrawal // *Immunol. Cell. Biol.*- 2006.- Vol.84,№ 2.- P. 24.
- 279.Moncada S. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology / S. Moncada, R.M.J. Palmer, E.A. Higgs // *Pharmacol. Rev.* - 1991. - Vol.43. - P.109-142.
- 280.Murad F. Discovery of some of the biological effects of nitric oxide and its role in cell signaling / F. Murad // *Biosci. Rep.*- 1999.- Vol.19,№3.- P. 133-154.

281. Murray J. Physiological and clinical significance of NO (nitric oxide): a review / J. Murray // *Keio J. Med.*- 1994.- Vol.43.- P.15-26.
282. NADPH Oxidase 4 Promotes Endothelial Angiogenesis Through Endothelial Nitric Oxide Synthase Activation / M. Siobhan [et al.] // *Circulation.*- 2011.- Vol.124.- P.731-740.
283. Nagaya N. Orally active prostacyclin analogue for cardiovascular disease / N. Nagaya // *International Angiology.*- 2010.- Vol. 29, № 2 (Suppl. 1).- P. 14-18.
284. Napoli C. Nitric oxide and atherosclerosis / C. Napoli, L.J. Ignarro // *Nitric Oxide.*- 2001.- Vol.5.- P.88-97.
285. National trends in lower extremity bypass surgery, endovascular interventions, and major amputations / P.P. Goodney [et al.] // *Journal of Vascular Surgery.* – 2009.- Vol. 50, № 1.- P. 54-60.
286. Nebivolol in the treatment of cardiac failure: a double-blind controlled clinical trial / O. Uhlir [et al.] // *J. Card. Fail.*- 1997.- Vol.3, № 4.- P.271-276.
287. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine NO dependent mechanism / J.R. Cockcroft [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*- 1995.- Vol.274, №3.- P.1067-1071.
288. Nebivolol: haemodynamic effects and clinical significance of combined beta-blockade and nitric oxide release / O. Kamp [et al.] // *Drugs.* – 2010.- Vol. 70, № 1.- P. 41-56.
289. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility / J.E. Toblli [et al.] // *Vasc Health Risk Manag.*- 2012.- Vol.8.- P. 151-160.
290. Nifedipine inhibits vascular smooth muscle cell dedifferentiation via downregulation of Akt signaling / T. Kaimoto [et al.] // *Hypertension.*- 2010.- Vol.56, № 2.- P. 247-252.
291. Nitric oxide and nanotechnology: a novel approach to inhibit neointimal hyperplasia / M.R. Kapadia [et al.] // *J. Vasc. Surg.*- 2008.- Vol.47, №1.- P. 173-182.

292. Nitric oxide and the renin angiotensin system: contributions to blood pressure in the young rat / M. Charbit [et al.] // *Pediatr. Nephrol.*- 1997.- Vol.11,№5.- P.617-622.
293. Nitric oxide synthase isozymes, characterization, purification, molecular cloning and function / U. Forstermann [et al.] // *Hypertension.*- 1994.- Vol.23.- P.1121-1131.
294. Nitric oxide: from molecular biology to clinical nephrology / A. Friedman [et al.] // *Pediatr. Nephrol.*- 1998.- Vol.12,№6.- P.504-511.
295. Non-invasive diagnostic tools for investigating endothelial dysfunction / L. Ghiadoni [et al.] // *Current Pharmaceutical Design.*- 2008.- Vol. 14, № 35.- P. 3715-3722.
296. Nutritional therapy for peripheral arterial disease: a double-blind, placebo-controlled randomized trial of Near Bar / A.J. Maxwell, B.L. Anderson, J.P. Cooke // *Vasc. Med.* - 2000. - N 5. - P. 1119.
297. O'Driscoll G. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month / G. O'Driscoll, D. Green, R.R. Taylor // *Circulation.*- 1997.- Vol.95.- P.1126-1131.
298. Oral L-arginine in patients with coronary artery disease on medical management / A. Blum [et al.] // *Circulation.*- 2000.- Vol.101.- P.2160-2164.
299. Oxidized LDL receptor LOX-1 is involved in neointimal hyperplasia after balloon arterial injury in a rat model / J. Hinagata [et al.] // *Cardiovasc. Res.*- 2006.- Vol.69, № 1.- P. 71.
300. Paclitaxel treatment reduces neointimal hyperplasia in cultured human saphenous veins / T. Schachner [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*- 2007.- Vol. 32,№6.- P. 906-911.
301. Patterns of treatment for peripheral arterial disease in the United States (1996-2005) / V.L. Rowe [et al.] // *Journal of Vascular Surgery.* – 2009.- Vol. 49,№ 4.- P. 910-917.

- 302.Park S.H. The mechanism of angiotensin II binding downregulation by high glucose in primary renal proximal tubule cells / S.H. Park, H.J. Han // Am. J. Physiol.- Renal. Physiol.- 2002.- Vol.282, №2.- P.F228-237.
- 303.Percutaneous transluminal angioplasty for critical stenoses following infra-popliteal bypass: is it worthwhile? / S.A. McKeon [et al.] // Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.- 2006.- Vol.5 (Suppl.1).- S1-186.- P.27-28.- (Cont.: Abstracts for European Society for Cardiovascular Surgery 55th International Congress (2006)).
- 304.Popowich D.A. Nitric oxide: what a vascular surgeon needs to know / D.A. Popowich, V. Varu, M.R. Kibbe // Vascular.- 2007.- Vol.15,№6.- P. 324-335.
- 305.Poor Inter- observer Agreement on the TASC II Classification of Femoropopliteal Lesions / T. Kukkonen [et al.] // European Journal of Vascular & Endovascular Surgery.- 2010.- Vol. 39,№ 2.- P. 220-224.
- 306.Pranidipine Enhances the Action of Nitric Oxide Released From Endothelial Cells / Yang Jin [et al.] // Hypertension.- 2000.- Vol.35.- P.82.
- 307.Preservation of endotheliumdependent vascular relaxation in cholesterolfed rabbit by treatment with the calcium blocker PN 200110 / J.B. Habib [et al.] // Circ Res.- 1986.- Vol.58.- P.30-59.
- 308.Process of Care Partly Explains the Variation in Mortality Between Hospitals After Peripheral Vascular Surgery / K.E. Hoeks [et al.] // Eur Vasc Endovasc Surg.- 2010.- Vol.40.- P.147-154.
- 309.Popper C.B. Nitric oxide: from laboratory to bedside / C.B. Popper, A.M. Shah // Spectrum Int. - 1996.- Vol.36,№2.- P. 20-23.
- 310.Quality improvement guidelines for percutaneous catheter-directed intra-arterial thrombolysis and mechanical thrombectomy for acute lower-limb ischemia / D. Karnabatidis [et al.] // Cardiovasc Intervent Radiol.- 2011.- Vol. 34,№ 6.- P. 1123-1136.
- 311.Quality Improvement Guidelines for Percutaneous Management of Acute Limb Ischemia // J Vasc Interv Radiol.- 2009.- Vol. 20.- P. S208-S218.

- 312.Radomski M.W. An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation / M.W. Radomski // Proc. Natl. Acad. Sci. (USA).- 1990.- Vol.87.- P. 5193-5197.
- 313.Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of hepatocyte growth factor plasmid for critical limb ischemia / H. Shigematsu [et al.] // Gene Ther.- 2010.- Vol. 17,№ 9.- P. 1152-1161.
- 314.Randomized study on the effects of different strategies of intermittent pneumatic compression for lower limb claudication / A. Berni [et al.] // Giornale di Chirurgia.- 2009.- Vol.30, № 6-7.- P. 269-273.
- 315.RCMV increases intimal hyperplasia by inducing inflammation, MCP-1 expression and recruitment of adventitial cells to intima / M.K. Grudzinska [et al.] // Herpesviridae.- 2010.- Vol.1, № 1.- P. 7.
- 316.Regular Aerobic Exercise Augments Endothelium Dependent Vascular Relaxation in Normotensive As Well As Hypertensive Subjects Role of Endothelium Derived Nitric Oxide Exercise Relaxation / Higashi Yukihiro [et al.] // Circulation.- 1999.- Vol.100 .- P.1194-1202.
- 317.Rho-Associated Coiled-Coil-Containing Kinase 2 Deficiency in Bone Marrow-Derived Cells Leads to Increased Cholesterol Efflux and Decreased Atherosclerosis / Zhou Qian [et al.] // Circulation.- 2012.- Vol.126.- P.2236-2247.
- 318.Role of simple and complex hybrid revascularization procedures for symptomatic lower extremity occlusive disease / Hasan H. Dosluoglu [et al.] // Journal of Vascular Surgery. – 2010.- Vol. 51,№ 6.- P. 1425-1435.
- 319.Rosuvastatin attenuates angiotensin II-induced neointimal formation after stent implantation in the rat / P. Van der Harst [et al.] // Coron. Artery Dis.- 2008.- Vol.19,№1.- P. 47-53.
- 320.Selvin E. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000 / E. Selvin, T.P. Erlinger // Circulation.- 2004.- Vol.110, № 6.- P.738-743.

321. Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: Atherosclerosis / H. Shimokawa // *J. Mol. Cell. Cardiol.*- 1999.- Vol.31.- P.23-37.
322. Sigmon D.H. Degree of renal artery stenosis alters nitric oxide regulation of renal hemodynamics / D.H. Sigmon, W.H. Beierwaltes // *J. Am. Soc. Nephrol.*- 1994.- Vol.5.- P.1369-1377.
323. Simvastatin and losartan differentially and synergistically inhibit atherosclerosis in apolipoprotein e(-/-) mice / B.S. Lee [et al.] // *Korean Circ J.*- 2012.- Vol.42, № 8.- P. 543- 550.
324. Snyder S.H. Janus faces of nitric oxide / S.H. Snyder // *Nature.*- 1993.- Vol.364.- P. 577.
325. Study on the relationship between plasma nitrite and nitrate level and salt sensitivity in human hypertension: modulation of nitric oxide synthesis by salt intake / N. Fujiwara [et al.] // *Circulation.*- 2000.- Vol.101, №8.- P.856-861.
326. TASC Working Group: Management of peripheral arterial disease // *J. Vasc. Surg.* - 2000. - Vol.31, № 1. - P.1-296.
327. The effects of newer beta-adrenoceptor antagonists on vascular function in cardiovascular disease / M. Wehland [et al.] // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2012.- Vol.10, № 3.- P. 378- 390.
328. The effect of oral L-arginine supplementation on fasting glucose, HbA1c, nitric oxide and total antioxidant status in diabetic patients with atherosclerotic peripheral arterial disease of lower extremities / A. Jablecka [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.*- 2012.- Vol.16, №3.- P. 342-350.
329. The consistency of the treatment effect of an ACE-inhibitor based treatment regimen in patients with vascular disease or high risk of vascular disease: a combined analysis of individual data of ADVANCE, EUROPA, and PROGRESS trials / J.J. Brugts [et al.] // *Eur Heart J.*- 2009.- Vol.30.- P.1385-1394.

330. The hypertension-lipid connection: insights into the relation between angiotensin II and cholesterol in atherogenesis / C.M. Ferrario [et al.] // *Am. J. Med. Sci.*- 2002.- Vol.323, №1.- P.17-24.
331. The role of nitric oxide and the renin-angiotensin system in salt-restricted Dahl rats / H. Kataoka [et al.] // *Am J Hypertens.*- 2001.- Vol.14, №3.- P.276-285.
332. Thomas W.G., Mendelsohn F.A. // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*- 2003.- Vol.35.- P.774-779.
333. Transatlantic conference on clinical trial guidelines in PAOD (Peripheral arterial occlusive disease) clinical trial methodology / K.H. Labs [et al.] // *Eur J Vasc Endovasc Surg.*- 1999.- Vol.18, № 3.- P.253-265.
334. TT genotype of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism is associated with the extent of coronary atherosclerosis in patients at high risk for coronary artery disease / A. Gardemann [et al.] // *Eur. Heart J.*- 1999.- Vol.10.- P.584-592.
335. Umans J.G. Nitric oxide in the regulation of blood flow and arterial pressure / J.G. Umans, R. Levi // *Ann. Rev. Physiol.*- 1995.- Vol.57.- P. 771-790.
336. Vascular function in the forearm of hypercholesterolaemic patients off and on lipid-lowering medication / E.S. Stroes [et al.] // *Lancet.*- 1995.- Vol.346.- P.467-471.
337. Vein adaptation to arterialization in an experimental model / A. Westerband [et al.] // *J. Vasc. Surg.* - 2001.- Vol.33, №3.- P.561-569.
338. Versari D. The importance of reendothelialization after arterial injury / D. Versari, L.O. Lerman, A. Lerman // *Curr Pharm Des.*- 2007.- Vol.13.- P.1811-1824.
339. Viridis A. Effects of antihypertensive treatment on endothelial function / A. Viridis, L. Ghiadoni, S. Taddei // *Curr Hypertens Rep.* – 2011.- Vol.13, № 4.- P. 276-281.

340. Vitamin C improves endothelial dysfunction of epicardial coronary arteries in hypertensive patients / U. Solzbach [et al.] // *Circulation*.- 1997.- Vol.96.- P.1513-1519.
341. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in forearm vessels of humans with hypercholesterolemia / H.H. Ting [et al.] // *Circulation*.- 1997.- Vol.95.- P.2617-2622.
342. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus / H.H. Ting [et al.] // *J. Clin. Invest.*- 1996.- Vol.97.- P.22-28.
343. Voetsch B. Genetic determinants of arterial thrombosis / B. Voetsch, J. Loscalzo // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2004. - Vol. 24. - P. 216-229.
344. Vosel R.A. Coronary risk factors, endothelial function and atherosclerosis: a review / R.A. Vosel // *Clin. Cardiol.*- 1997.- №20.- P.426-432.
345. Wang Y. Nitric oxide synthases: biochemical and molecular regulation / Y. Wang, P.A. Marsden // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*- 1995.- Vol.4.- P.12-22.
346. Weber M.A. The role of the new beta-blockers in treating cardiovascular heart disease / M.A. Weber // *Am J Hypertens.*- 2005.- Vol.18,№12 (Pt. 2).- P.169-176.
347. Welch G. Homocysteine and atherosclerosis / G. Welch, J. Loscalzo // *N. Engl. J. Med.*- 1998.- Vol.338,№15.- P.1042-1050.
348. Xiu Q. Wang. Erythropoietin Depresses Nitric Oxide Synthase Expression by Human Endothelial Cells / Wang Q. Xiu, D. Nosratola // *Hypertension*.- 1999.- Vol.33.- P.894-899.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Сравнение средних двух нормальных генеральных совокупностей

§ 1. Построение доверительного интервала для генеральной средней при малой выборке

Пусть из генеральной совокупности объема N отобрана случайная выборка X_1, X_2, \dots, X_n . В качестве оценки для генеральной средней возьмем выборочную среднюю:

$$\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n X_k . \quad (1.1)$$

Задача построения доверительного интервала для генеральной средней может быть решена, если в генеральной совокупности рассматриваемый признак имеет нормальное (гауссовское) распределение.

Согласно теореме [77], если случайная величина X имеет нормальный закон распределения с математическим ожиданием

$$M [X] = m$$

и дисперсией $D [X] = \sigma^2$ т.е.

$$X \sim N (m, \sigma^2),$$

то выборочная средняя (1.1)

$$\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n X_k$$

при любом n (а не только при $n \rightarrow +\infty$) имеет нормальный закон распределения с математическим ожиданием

$$M [\bar{X}] = m \quad (1.2)$$

и дисперсией

$$D [\bar{X}] = \frac{\sigma^2}{n} . \quad (1.3)$$

Заметим, что если в случае большой выборки (при $n \rightarrow +\infty$) из любой генеральной совокупности нормальность распределения величины (1)

$$\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n X_k$$

обусловлена суммированием большого числа одинаково распределенных случайных величин (теорема Ляпунова [77]), то в случае малых выборок, полученных из нормальной генеральной совокупности, гауссовость распределения \bar{X} вытекает из того, что распределение суммы любого числа нормально распределенных случайных величин имеет нормальное (гауссовское) распределение [77, § 5.8]. Там же выведены формулы (2) и (3) числовых характеристик для \bar{X} .

Таким образом, если бы была известна генеральная дисперсия σ , доверительный интервал для математического ожидания при малых выборках выглядел бы так же, как и для больших, исходя из того, что нормированное отклонение выборочной средней

$$T = T = \frac{\bar{X} - M[\bar{X}]}{\sqrt{D[\bar{X}]}} = \frac{\bar{X} - m}{\sigma / \sqrt{n}} = \frac{\bar{X} - m}{\sigma} \sqrt{n} \quad (1.4)$$

имеет стандартное нормальное распределение $N(0,1)$.

Однако на практике генеральная дисперсия σ^2 (как, впрочем, и оцениваемая генеральная средняя m) неизвестна. Если заменить σ^2 её «наилучшей» оценкой по выборке, а именно исправленной выборочной дисперсией

$$S^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{k=1}^n (X_k - \bar{X})^2, \quad (1.5)$$

то большой интерес представляет распределение статистики

$$T_{n-1} = \frac{\bar{X} - m}{S} \sqrt{n} = \frac{\bar{X} - m}{\sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{k=1}^n (X_k - \bar{X})^2} / \sqrt{n}} = \frac{\bar{X} - m}{\sqrt{\frac{1}{n} \sum_{k=1}^n (X_k - \bar{X})^2} / \sqrt{n-1}} = \frac{\bar{X} - m}{\tilde{S} / \sqrt{n-1}},$$

где

$$\tilde{S} = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{k=1}^n (X_k - \bar{X})^2}$$

Представим статистику T_{n-1} в виде

$$T_{n-1} = \frac{(\bar{X} - m) / \sigma}{\sqrt{\frac{\tilde{S}^2}{n-1}} / \sigma} = \frac{(\bar{X} - m) / (\sigma / \sqrt{n})}{\sqrt{\frac{1}{n-1} \frac{n\tilde{S}^2}{\sigma^2}}}$$

При этом числитель имеет стандартное нормальное распределение $N(0,1)$, а случайная величина

$$\frac{n\tilde{S}^2}{\sigma^2} = \sum_{k=1}^n \left(\frac{X_k - \bar{X}}{\sigma} \right)^2$$

имеет распределение χ^2 (хи-квадрат) с $k=n-1$ степенями свободы [77].

Следовательно, статистика T_{n-1} имеет распределение Стьюдента с $k=n-1$ степенями свободы. Указанное распределение не зависит от неизвестных параметров случайной величины X , а зависит лишь от числа k , называемого числом степеней свободы.

Число степеней свободы k определяется как общее число n наблюдений (вариантов) случайной величины X минус число уравнений 1, связывающих эти наблюдения, т.е. $k=n-1$.

Так, например, для распределения статистики

$$T = \frac{\bar{X} - m}{\tilde{S}} \sqrt{n-1}$$

число степеней свободы $k=n-1$, так как одна степень свободы «теряется» при определении выборочной средней \bar{X} (n наблюдений связаны одним уравнением, $\sum_{k=1}^n X_k = n\bar{X}$).

Плотность вероятности распределения Стьюдента с k степенями свободы имеет вид [42, 44, 69, 76, 77].

$$s_k(x) = \frac{\Gamma\left(\frac{k+1}{2}\right)}{\sqrt{\pi k} \Gamma\left(\frac{k}{2}\right)} \left(1 + \frac{x^2}{k}\right)^{-\frac{k+1}{2}}$$

где

$$\Gamma(z) = \int_0^{+\infty} t^{z-1} e^{-t} dt \text{ - гамма-функция Эйлера [153].}$$

График плотности распределения Стьюдента приведен на рисунке 94.

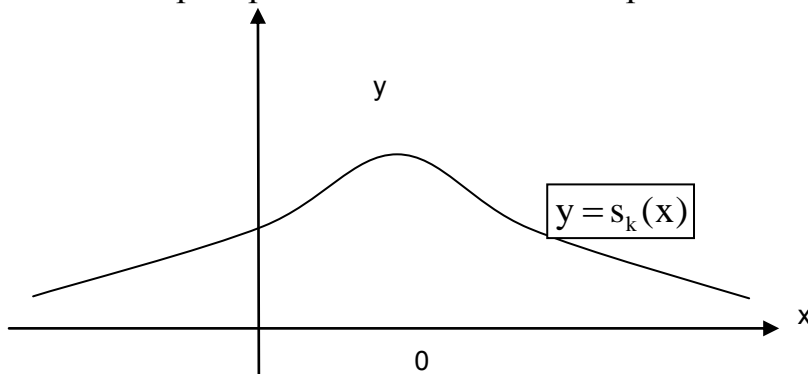


Рис. А. 1. Плотность распределения Стьюдента

Заметим, что как и стандартная кривая Гаусса, график функции плотности t -распределения Стьюдента симметричен относительно оси ординат (так как $s_k(x)$ - функция четная), но по сравнению с ним более пологая.

Математическое ожидание случайной величины t , имеющей распределение Стьюдента, в силу симметрии её кривой распределения равно нулю:

$$M[t] = 0,$$

а дисперсия [69, 76]:

$$D[t] = \frac{k}{k-2}$$

При $k \rightarrow \infty$ t -распределение приближается к нормальному $N(0,1)$ и при $n=30$ эти кривые практически совпадают.

В частности, при $k=n-1$ плотность распределения Стьюдента с $(n-1)$ степенями свободы

$$s_{n-1}(x) = \frac{\Gamma\left(\frac{n}{2}\right)}{\sqrt{\pi(n-1)} \Gamma\left(\frac{n-1}{2}\right)} \left(1 + \frac{x^2}{n-1}\right)^{-\frac{n}{2}} \quad (1.6)$$

Переходим к определению доверительного интервала для математического ожидания.

Напомним, что статистика

$$T_{n-1} = \frac{\bar{X} - m}{S/\sqrt{n}}$$

имеет распределение Стьюдента с $(n-1)$ степенями свободы. Следовательно, вероятность события $\{|T_{n-1}| < \varepsilon\}$

$$P\{|T_{n-1}| < \varepsilon\} = \int_{-\varepsilon}^{\varepsilon} s_{n-1}(x) dx = \gamma \quad (1.7)$$

(см. рис. А. 1).

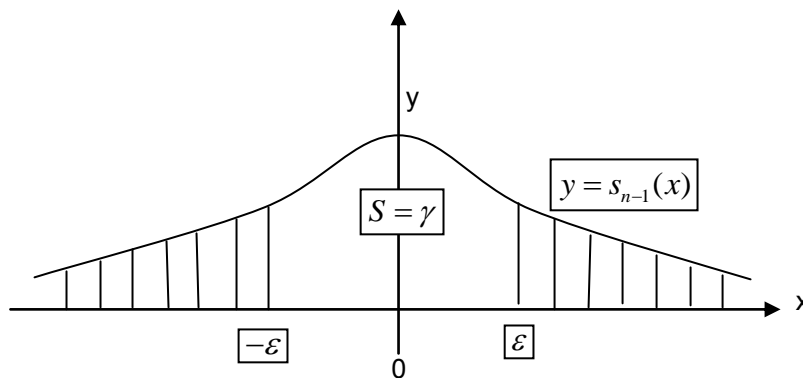


Рис. А. 1. (Двусторонняя) критическая область распределения Стьюдента

Рассмотрим последнее равенство в выражении (1.7) [118]

$$\int_{-\varepsilon}^{\varepsilon} s_{n-1}(x) dx = \gamma, \quad (1.8)$$

в котором надежность γ ($0 < \gamma < 1$) – число, назначенное исследователем. Единственным неизвестным в этом уравнении оказывается значение ε , которое можно найти как решение уравнения (1.8).

Это решение зависит от надежности γ и количества степеней свободы $(n-1)$ в распределении Стьюдента. Обозначив еще $\varepsilon = t_{\gamma, n-1}$, в силу симметрии кривой Стьюдента получаем

$$2 \int_0^{t_{\gamma, n-1}} s_{n-1}(x) dx = \gamma \quad (1.9)$$

Определив из этого уравнения величину $t_{\gamma, n-1}$, построим доверительный интервал для математического ожидания.

Так как

$$T_{n-1} = \frac{\bar{X} - m}{S/\sqrt{n}}$$

то

$$\begin{aligned} |T_{n-1}| < \varepsilon &\Leftrightarrow -\varepsilon < T_{n-1} < \varepsilon \Leftrightarrow -\varepsilon < \frac{\bar{X} - m}{S/\sqrt{n}} < \varepsilon \Leftrightarrow \\ &\Leftrightarrow -\varepsilon \frac{S}{\sqrt{n}} < m - \bar{X} < \varepsilon \frac{S}{\sqrt{n}} \Leftrightarrow \bar{X} - \varepsilon \frac{S}{\sqrt{n}} < m < \bar{X} + \varepsilon \frac{S}{\sqrt{n}} \end{aligned}$$

Заменяя в этом выражении ε на найденное конкретное значение $t_{\gamma, n-1}$, получаем, что с вероятностью γ

$$\bar{X} - t_{\gamma, n-1} \frac{S}{\sqrt{n}} < m < \bar{X} + t_{\gamma, n-1} \frac{S}{\sqrt{n}}$$

те что с вероятностью γ математическое ожидание m лежит в интервале

$$\left(\bar{X} - t_{\gamma, n-1} \frac{S}{\sqrt{n}} ; \bar{X} + t_{\gamma, n-1} \frac{S}{\sqrt{n}} \right)$$

или, что то же самое,

$$m = \bar{X} \pm t_{\gamma, n-1} \frac{S}{\sqrt{n}}.$$

§ 2. Проверка гипотезы о равенстве неизвестной дисперсии конкретному значению

Пусть генеральная совокупность X имеет нормальное распределение. Дисперсия генеральной совокупности неизвестна, но на основании дополнительной информации есть основания предполагать, что дисперсия равна определенному числу:

$$D[X] = \sigma_0^2$$

Требуется проверить указанное предположение.

Проверять эту гипотезу будем по выборке X_1, X_2, \dots, X_n объема N , извлеченной из рассматриваемой генеральной совокупности X .

Первым делом, исходя из выборки, ищем исправленную выборочную дисперсию

$$S^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{k=1}^n (X_k - \bar{X})^2 \quad (2.1)$$

где, как всегда,

$$\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n X_k$$

Учитывая несмещенность S^2 как оценки $D[X]$, нулевую гипотезу запишем так:

$$H_0 : M[S^2] = \sigma_0^2. \quad (2.2)$$

В качестве критерия проверки представленной нулевой гипотезы возьмем статистику

$$\chi^2 = \frac{S^2}{\sigma_0^2} (n-1) \quad (2.3)$$

которая имеет распределение χ^2 с $(n-1)$ степенями свободы [42, 69, 118].

Плотность распределения $\chi^2 = \chi_k^2$ с k степенями свободы имеет вид

$$P_k(x) = \begin{cases} \frac{x^{\frac{k}{2}-1} e^{-\frac{x}{2}}}{2^{\frac{k}{2}} \tilde{\Gamma}(\frac{k}{2})} & \text{при } x > 0, \text{ где, } \Gamma(z) = \int_0^{+\infty} t^{z-1} e^{-t} dt - \text{гамма-функция Эйлера.} \\ 0 & \text{иначе} \end{cases}$$

Графики плотностей распределения χ_k^2 при различных значениях k приведена на рис. А. 2.

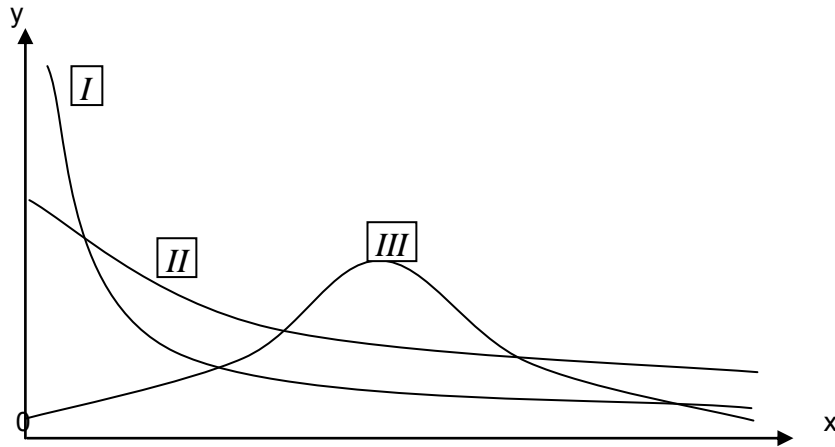


Рис. А. 2. График функции $y = P_k(x)$ при различных значениях k : кривая I — при $k=1$, кривая II — при $k=2$, кривая III — при $k \geq 3$

Построение критической области зависит от конкурирующей гипотезы, для которой возможны три случая:

$$D[X] > \sigma_0^2; \quad D[X] < \sigma_0^2; \quad D[X] = \sigma_0^2$$

Принадлежность значения $\chi^2_{набл.}$, найденного подставкой в (3) вместо S^2 конкретного значения исправленной выборочной дисперсии, области принятия гипотезы или критической области, решает вопрос: принять нулевую гипотезу или отвергнуть.

Рассмотрим все три возможных случая построения критической области.

1. Правосторонняя критическая область.

Пусть

$$H_0 : D[X] = \sigma_0^2$$

$$H_1 : D[X] > \sigma_0^2$$

Тогда, исходя из вида конкурирующей гипотезы H_1 заключаем, что критическая область – правосторонняя и сосредоточена в одном интервале справа от критической точки (см. рис. А. 3)

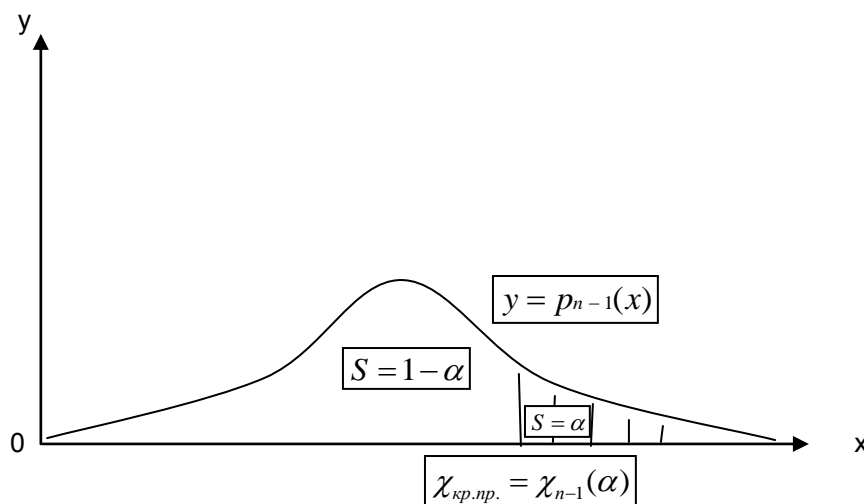


Рис. А. 3. Плотность распределения χ^2_{n-1} ($n > 3$) с обозначением правосторонней критической области

Вероятность попадания критерия χ^2 вида (3) в критическую область – это величина уровня значимости α :

$$P\{\chi^2 > \chi_{кр.пр.}\} = \alpha$$

Значение критической точки $\chi_{кр.пр.} = \chi(\alpha)$ находим из таблицы распределения χ^2 [16] по выбранному уровню значимости α и числу степеней свободы $n-1$.

Тем самым очерчена критическая область и остается вычислить $\chi^2_{набл.}$ по

формуле (3) и конкретным числом S^2 , σ_o^2 , n и сравнить найденные значения $\chi_{набл.}^2$ и $\chi_{кр.пр.}^2$.

Если $\chi_{набл.}^2 < \chi_{кр.пр.}^2$, то считается, что на данном уровне значимости наблюдаемые различия между S^2 и σ_o^2 вызваны случайными причинами и нулевая гипотеза принимается, т.е. можно считать, что

$$M[S^2] = \sigma_o^2$$

Если же $\chi_{набл.}^2 > \chi_{кр.пр.}^2$, то на данном уровне значимости считается, что различия между S^2 и σ_o^2 продиктованы действительно объективными причинами и нулевая гипотеза отвергается, а принимается конкурирующая H_1 .

2. Левосторонняя критическая область.

Пусть $H_o : D[X] = \sigma_o^2$

$$H_1 : D[X] < \sigma_o^2$$

Вид конкурирующей гипотезы предопределяет левостороннюю критическую область (рис. А. 4)

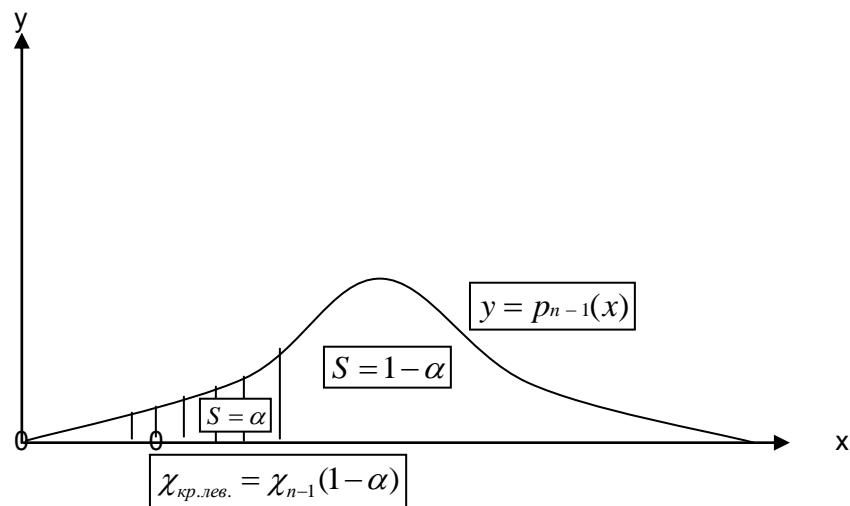


Рис. А. 4. Плотность распределения χ_{n-1}^2 ($n > 3$) с обозначением левосторонней критической области

Уровень значимости α – вероятность попадания критерия χ^2 в интервал от 0 до $\chi_{кр.лев.}$:

$$P\{\chi^2 < \chi_{кр.лев.}\} = \alpha$$

При этом непосредственно воспользоваться таблицей 2.1а из [16] не удастся, так как там представлены вероятности событий вида

$$P\{\chi^2 > \chi_{кр.}\}$$

но

$$P\{\chi^2 < \chi_{кр.лев.}\} = 1 - P\{\chi^2 \geq \chi_{кр.лев.}\} = 1 - P\{\chi^2 > \chi_{кр.лев.}\} - P\{\chi^2 = \chi_{кр.лев.}\}$$

откуда

$$\chi_{кр.лев.} = \chi_{n-1}(1-\alpha)$$

Следовательно, в данном случае $\chi_{кр.лев.}$ можно найти по таблице 2.1а из [16] из условия

$$P\{\chi^2 > \chi_{кр.лев.}\} = 1 - \alpha$$

т.е.

$$\chi_{кр.лев.} = \chi_{n-1}(1-\alpha)$$

Далее поступаем стандартно: вычисляем $\chi_{набл.}^2$ и сравниваем с $\chi_{кр.лев.}$. Если $\chi_{набл.}^2 < \chi_{кр.лев.}$, то на данном уровне значимости α нулевая гипотеза отвергается и принимается конкурирующая. Если же $\chi_{набл.}^2 > \chi_{кр.лев.}$, то принимается именно нулевая гипотеза.

3. Двусторонняя критическая область.

Пусть

$$H_0 : D[X] = \sigma_0^2$$

$$H_1 : D[X] \neq \sigma_0^2$$

При рассматриваемой конкурирующей гипотезе следует выбрать критическую область двусторонней (рис. А. 5).

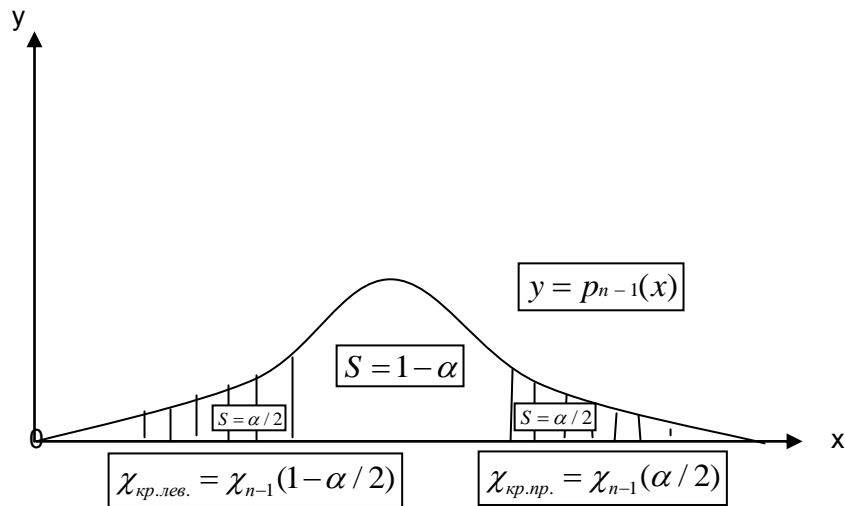


Рис. А. 5. Плотность распределения χ_{n-1}^2 ($n > 3$) с обозначением двусторонней критической области

Вероятность попадания критерия в критическую область равна α , но поскольку критическая область состоит из двух непересекающихся интервалов, то и вероятность разбивается на сумму двух вероятностей:

$$P\{\chi^2 < \chi_{кр.лев.}\} + P\{\chi^2 > \chi_{кр.пр.}\} = \alpha.$$

Теория говорит, что для обеспечения минимальной ошибки второго рода (т.е. для наибольшей надежности критерия) следует эти вероятности взять равными:

$$P\{\chi^2 < \chi_{кр.лев.}\} = P\{\chi^2 > \chi_{кр.пр.}\} = \frac{\alpha}{2}$$

Тогда критические точки $\chi_{кр.лев.}$ и $\chi_{кр.пр.}$ ищем в табл. 2.1а из [16], исходя из условий:

$$P\{\chi^2 > \chi_{кр.пр.}\} = \frac{\alpha}{2}$$

$$P\{\chi^2 > \chi_{кр.лев.}\} = 1 - P\{\chi^2 < \chi_{кр.лев.}\} = 1 - \frac{\alpha}{2}$$

Далее, найдя значения $\chi_{кр.пр.} = \chi_{n-1}(\frac{\alpha}{2})$ и $\chi_{кр.лев.} = \chi_{n-1}(1 - \frac{\alpha}{2})$, поступаем, как и раньше: вычисляем $\chi_{набл.}^2$ и в зависимости от того, попадает это значение в область принятия гипотезы

$$\chi_{кр.лев.} < \chi_{набл.}^2 < \chi_{кр.пр.}$$

Или в критическую область

$$(\chi_{набл.}^2 < \chi_{кр.лев.}) \cup (\chi_{набл.}^2 > \chi_{кр.пр.}),$$

на данном уровне значимости нулевую гипотезу либо принимаем, либо отвергаем, принимая конкурирующую.

§ 3. Сравнение средних двух нормальных генеральных совокупностей при известных дисперсиях

Пусть имеются две нормальные генеральные совокупности X и Y . Исходя из выборочных данных, требуется сравнить математические ожидания $M[X]$ и $M[Y]$.

Данными для исследования будут служить две неизвестные выборки: X_1, X_2, \dots, X_n объема n и Y_1, Y_2, \dots, Y_m объема m .

Схема исследования – выдвижение нулевой и конкурирующей гипотез, и использование статистики определенного вида в качестве критерия.

Вначале ищем точечные оценки средних

$$\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n X_k \quad (3.1)$$

и

$$\bar{Y} = \frac{1}{m} \sum_{j=1}^m Y_j \quad (3.2)$$

Нулевая гипотеза о равенстве математических ожиданий:

$$M[\bar{X}] = M[\bar{Y}] = H_0 : M[\bar{X}] = M[\bar{Y}],$$

так как

$$M[\bar{X}] = M[X]$$

и

$$M[\bar{Y}] = M[Y]$$

ввиду несмещенности оценок математического ожидания (1), (2) [42, 69, 76, 77].

Поскольку значения выборочных средних \bar{X} и \bar{Y} , вообще говоря, различны, то необходимо проверить, значимо это различие (т.е. вызвано принципиальными соображениями), либо незначимо (т.е. вызвано случайными обстоятельствами, методами отбора именно этих, а не других элементов выборки, малым количеством наблюдений).

Критерием для проверки гипотезы H_0 может служить статистика

$$Z = \frac{\bar{X} - \bar{Y}}{\sqrt{D[\bar{X} - \bar{Y}]}}. \quad (3.3)$$

Известно [42, 77], что статистика Z имеет нормальное распределение с нулевым математическим ожиданием и единичной дисперсией, т.е.

$$Z \sim N(0,1)$$

График соответствующей плотности распределения

$$\varphi(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{x^2}{2}}$$

называется стандартной кривой Гаусса (рис. А. 6)

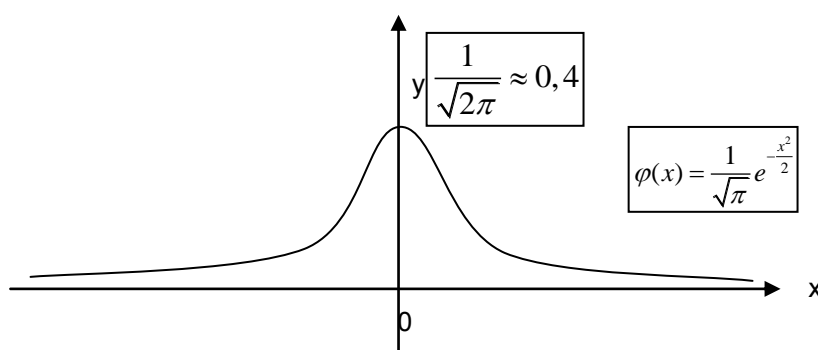


Рис. А. 6. Стандартная кривая Гаусса

Следовательно, функция распределения

$$F_z(x) = P\{Z < x\} = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^x e^{-\frac{t^2}{2}} dt \equiv \varphi(x) \quad (3.5)$$

(стандартное обозначение для функции Лапласа).

Функция Лапласа затабулирована (таблицу 1.1 в [16]); ее график приведен на рис. А. 7.

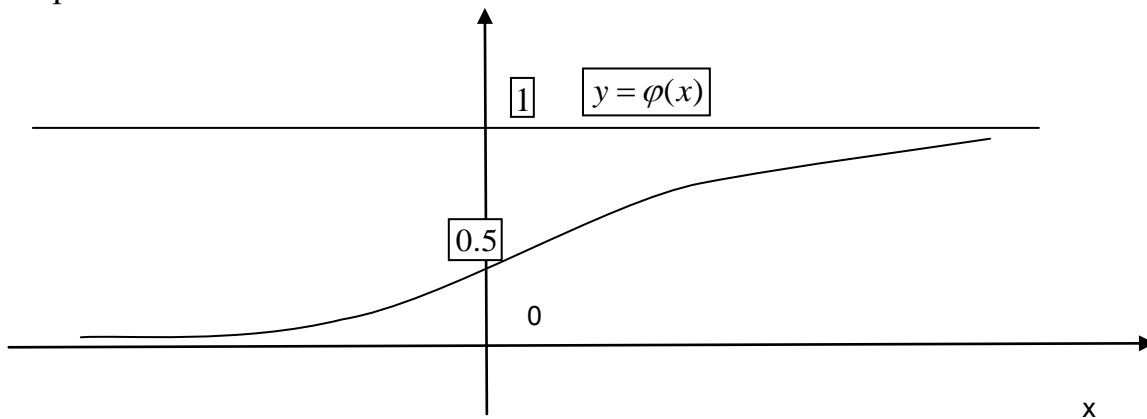


Рис. А. 7. Функция распределения стандартного нормального распределения
 Функция $\varphi(x)$ определена $\forall x \in R$ и строго монотонно возрастает на всей числовой прямой:

$$\lim_{x \rightarrow -\infty} \varphi(x) = 0; \quad \lim_{x \rightarrow +\infty} \varphi(x) = 1;$$

$$\varphi(x) + \varphi(-x) = 1.$$

В частности, $\varphi(0) = 0,5$

$$\text{Так как } P\{Z < b\} = \varphi(b),$$

то

$$P\{Z > a\} = 1 - P\{Z < a\} = 1 - \varphi(a);$$

$$P\{a < Z < b\} = \varphi(b) - \varphi(a)$$

Напомним, что согласно (3) статистика

$$Z = \frac{\bar{X} - \bar{Y}}{\sqrt{D[\bar{X} - \bar{Y}]}}.$$

Уточним это выражение, упростив знаменатель:

$$D[\bar{X} - \bar{Y}] = D[\bar{X}] + D[\bar{Y}] = \frac{D[X]}{n} + \frac{D[Y]}{m} \quad (\text{\S 1 приложения А}).$$

Тем самым

$$Z = \frac{[\bar{X}] - [\bar{Y}]}{\sqrt{\frac{D[X]}{n} + \frac{D[Y]}{m}}} \quad (3.4)$$

Вернемся к проверке выдвинутой нулевой гипотезе. Схема действий та же, что и в §2. В противовес H_0 выдвигается конкурирующая гипотеза H_1 , и в зависимости от вида H_1 и уровня значимости α строится критическая область. Далее по выборочным значениям вычисляется величина $Z_{набл.}$, которая и определяет либо справедливость H_0 (в случае попадания в область принятия гипотезы), либо H_1 (в случае попадания в критическую область).

Учитывая вышесказанное, приведем методику нахождения критических областей.

1. Пусть $H_1: M[X] < M[Y]$

В этом случае критическая область – левосторонняя и, чтобы ее определить, достаточно для критерия Z найти одно граничное значение $Z_{кр.лев.}$, соответствующее уровню значимости α (рис. А. 8)

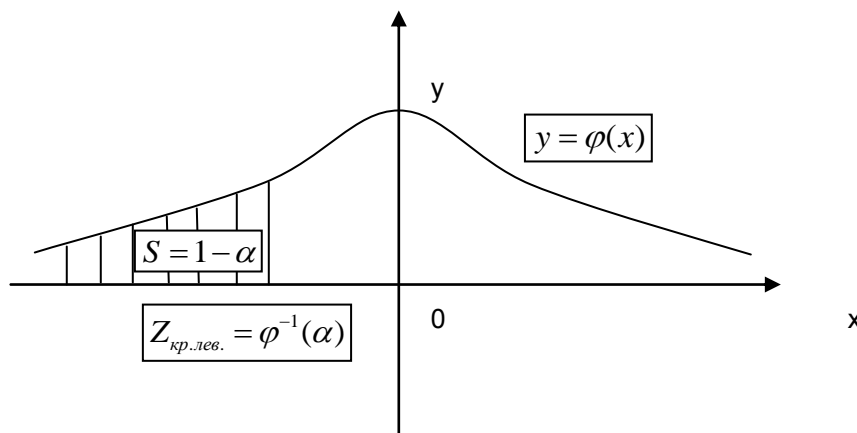


Рис. А. 8. Левосторонняя критическая область

Так как $Z \sim N(0,1)$, то вероятность попадания критерия Z в критическую область равна

$$P\{Z < Z_{кр.лев.}\} = \varphi(Z_{кр.лев.}), \text{ где } \varphi(\dots) \text{ – функция Лапласа (5).}$$

Найденная вероятность попадания Z в критическую область должна равняться уровню значимости α . Следовательно, получим уравнение

$$\varphi(Z_{кр.лев.}) = \alpha$$

Далее по табл.1.1 из [16, с.173-180] находим его решение

$$Z_{кр.лев.} = \varphi^{-1}(\alpha),$$

а значит, и критическая область $(-\infty; Z_{кр.лев.})$

1. Пусть $H_1: M[X] > M[Y]$

Тогда критическая область – правосторонняя и, чтобы ее определить, достаточно для критерия Z найти одно критическое значение $Z_{кр.пр.}$, соответствующее уровню значимости α (рис. А. 9)

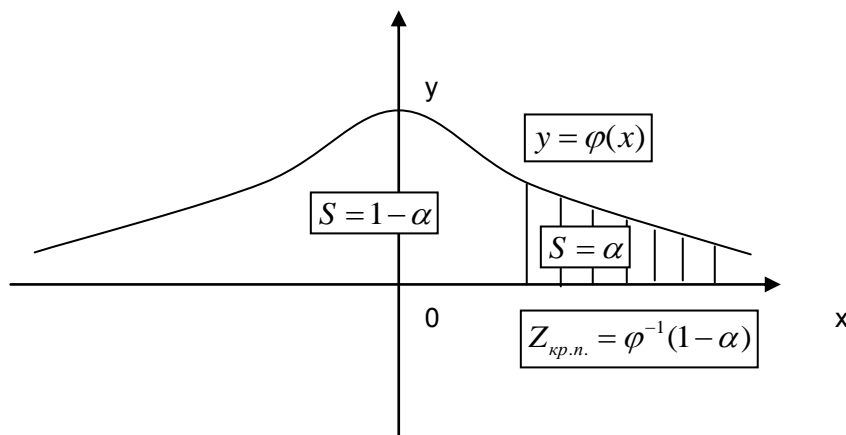


Рис. А. 9. Правосторонняя критическая область

Учитывая, что $Z \sim N(0,1)$, вероятность попадания Z в критическую область ищем так:

$$P\{Z > Z_{кр.пр.}\} = 1 - P\{Z \leq Z_{кр.пр.}\} = 1 - P\{Z < Z_{кр.пр.}\} - P\{Z = Z_{кр.пр.}\} = 1 - \varphi(Z_{кр.пр.})$$

где $\varphi(\dots)$ – функция Лапласа (5).

Данная величина должна равняться назначенному числу α (уровню значимости):

$$1 - \varphi(Z_{кр.пр.}) = \alpha \Rightarrow \varphi(Z_{кр.пр.}) = 1 - \alpha$$

Обращаясь к табл.1.1 из [16], находим конкретное значение

$$Z_{кр.пр.} = \varphi^{-1}(1 - \alpha)$$

и, тем самым, критическую область $(Z_{кр.пр.}; +\infty)$

3. Пусть $H_1: M[X] \neq M[Y]$

следовательно, критическая область – двусторонняя, состоящая из объединения двух интервалов

$$(-\infty; Z_{кр.пр.}) \cup (Z_{кр.пр.}; +\infty) \quad (\text{рис. А. 10})$$

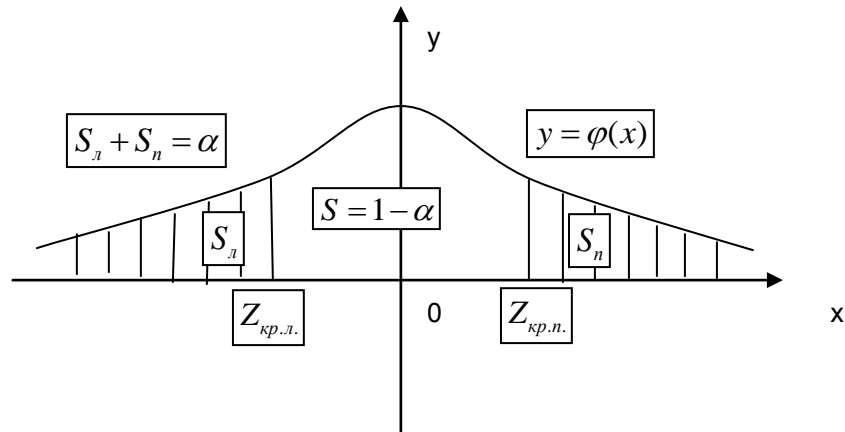


Рис. А. 10. Двусторонняя критическая область

Вероятность попадания критерия Z в критическую область равна уровню значимости α и равна сумме вероятностей попадания Z в каждый из двух указанных интервалов:

$$P\{Z < Z_{кр.лев.}\} + P\{Z > Z_{кр.пр.}\} = \alpha$$

Поскольку представить выбранное число α в виде суммы двух положительных слагаемых (и тем самым разбить критическую область на два интервала) можно бесконечным числом способов, то критическая область определена вовсе не однозначно. Однако доказано [69, 76], что наиболее мощный критерий будет, когда вероятности попадания Z в каждый из интервалов двусторонней области равны, т.е.

$$P\{Z < Z_{кр.лев.}\} = P\{Z > Z_{кр.пр.}\} = \frac{\alpha}{2} \quad (3.6)$$

Более того, из равенства вероятностей в (6) и симметричности распределения Z следует, что критические точки $Z_{кр.лев.}$ и $Z_{кр.пр.}$ симметричны относительно нуля, что позволяет упростить обозначения критических точек:

$$Z_{кр.лев.} = -Z_{кр.}, \quad Z_{кр.пр.} = Z_{кр.}$$

Таким образом, чтобы найти критическую область в случае наиболее мощного критерия, вычислять придется одно значение $Z_{\delta\delta}$ (рис. А. 11)

$$\frac{\alpha}{2} = P\{Z > Z_{кр.}\} = 1 - P\{Z < Z_{кр.}\} = 1 - \Phi(Z_{кр.})$$

$$\text{откуда, } \Phi(Z_{кр.}) = 1 - \frac{\alpha}{2} \text{ и } Z_{кр.} = \Phi^{-1}\left(1 - \frac{\alpha}{2}\right)$$

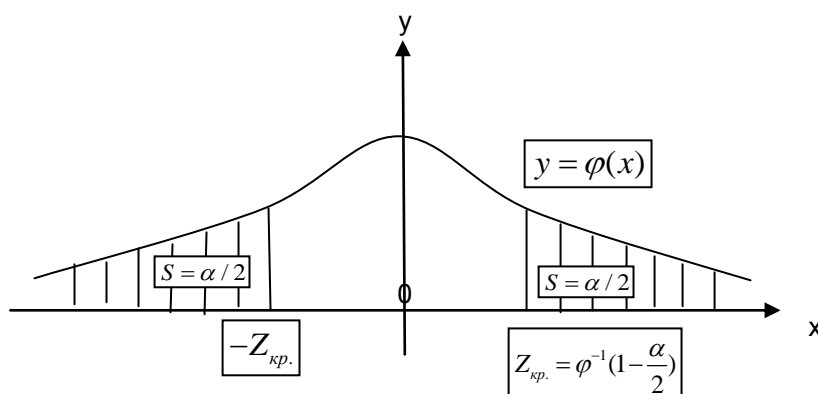


Рис. А. 11. Двусторонняя симметричная критическая область

Конкретное значение $Z_{кр.}$ находим по таблицам значений функции Лапласа; при этом вторая критическая точка ($-Z_{кр.}$) появляется автоматически.

§ 4. Расчёты

4.1. Статистический анализ исследуемых показателей в различные сроки после операции в экспериментальной группе 1

4.1.1. Малоновый диальдегид (МДА).

4.1.1.1. До операции.

Вначале по исходным данным при $n=20$ вычисляем точечные оценки математического ожидания

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n x_k = \frac{1}{20} (x_1 + \dots + x_{20}) = 19,866$$

и среднеквадратического отклонения

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{k=1}^n (x_k - \bar{x})^2} = \sqrt{\frac{1}{19} \sum_{k=1}^{20} (x_k - 19,866)^2} = 5,927$$

По доказанному в §1 с вероятностью γ неизвестное математическое ожидание m лежит в интервале

$$\bar{x} - t_{\gamma, n-1} \frac{\sigma}{\sqrt{n}} < m < \bar{x} + t_{\gamma, n-1} \frac{\sigma}{\sqrt{n}}.$$

В частности, при $n=20$ и $\gamma=0,95$ по таблицам находим $t_{0,95;19} = 2,09$, откуда

$$t_{\gamma, n-1} \frac{\sigma}{\sqrt{n}} = 2,09 \cdot \frac{5,927}{\sqrt{20}} = 2,77.$$

Следовательно, левая граница доверительного интервала (a,b) для среднего

$$a = \bar{x} - t_{\gamma, n-1} \frac{\sigma}{\sqrt{n}} = 19,866 - 2,77 = 17,116,$$

а правая

$$b = \bar{x} + t_{\gamma, n-1} \frac{\sigma}{\sqrt{n}} = 19,866 + 2,77 = 22,656.$$

Далее с помощью изложенной в §2 методики проверим гипотезу о равенстве неизвестной дисперсии конкретному значению.

Напомним, что в качестве точечной оценки дисперсии мы взяли исправленную выборочную дисперсию

$$\sigma^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{k=1}^n (x_k - \bar{x})^2 = 5,927^2.$$

Возьмем в качестве нулевой гипотезы

$$H_0: D[X] = 6^2 = 36,$$

а в качестве альтернативной

$$H_1: D[X] \neq 36.$$

Тем самым критическая область – двусторонняя (рис. А. 12)

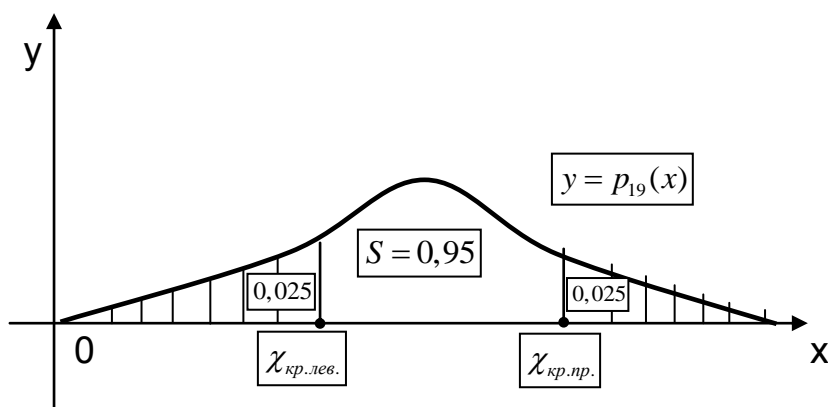


Рис. А. 12. Двусторонняя 5% критическая область

Для распределения χ^2 с 19 степенями свободы и при уровне значимости 95% (т.е. при $\alpha=0,05$) и числе степеней свободы $n-1=19$ её границы рассчитываются по таблицам:

$$\chi_{кр.пр.} = \chi_{n-1} \left(\frac{\alpha}{2} \right) = \chi_{19} (0,025) = 33;$$

$$\chi_{\text{кр.лев.}} = \chi_{n-1} \left(1 - \frac{\alpha}{2} \right) = \chi_{19} (0,975) = 8,9.$$

Тем самым область принятой нулевой гипотезы имеет вид (8,9; 33)

Далее вычисляем

$$\chi_{\text{набл.}}^2 = \frac{\sigma^2}{\sigma_0^2} (n-1) = \left(\frac{5,927}{6} \right)^2 \cdot 19 = 18,540,$$

а так как это число попало в интервал (8,9; 33), то с вероятностью 95% можно считать, что в рассмотренном случае среднеквадратическое отклонение $\sigma=6$.

Остальные расчеты проводятся аналогично. Расчётные данные представлены в виде таблицы А.1.

Таблица А. 1

МДА в 1 группе (n=20); доверительная вероятность 95%.

Область принятия гипотезы о равенстве неизвестной дисперсии конкретному значению: $8,9 < \chi_{\text{набл.}}^2 < 33$

№	Показатель	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi_{\text{набл.}}^2$	Принимается ли гипотеза
1	До операции	19,886	19,886±2,77 _≈ (17,116; 22,656)	5,927	36	18,540	Да
2	Через 10 дней	34,505	34,505±5,114 _≈ (29,391; 39,619)	10,943	70	28,089	Да
3	Через 1 месяц	21,11	21,11±1,501 _≈ (19,609; 22,611)	3,212	9	21,780	Да
4	Через 3 месяца	16,325	16,325±4,36 _≈ (11,965; 20,685)	9,329	50	32,97	Да
5	Через 6 месяцев	14,849	14,849±6,12 _≈ (8,729; 20,969)	13,096	99	32,915	Да

Переходим к сравнению средних показателей МДА до и после операции.

1. До операции – через 10 дней

Пусть признак X означает данные «через 10 дней», а признак Y – «до операции».

Согласно предыдущим расчётам:

$$\bar{x} = 34,505, \quad \bar{y} = 19,886;$$

$$D[X] = 36, \quad D[Y] = 121.$$

Напомним, что в качестве критерия проверки гипотезы о равенстве средних мы взяли статистику

$$Z = \frac{\bar{X} - \bar{Y}}{\sqrt{\frac{D[X]}{n} + \frac{D[Y]}{m}}}$$

В частности, при $m=n=20$

$$Z_{\text{набл.}} = \sqrt{20} \cdot \frac{34,505 - 19,886}{\sqrt{36 + 121}} = \sqrt{\frac{20}{157}} \cdot 14,619 = 5,218$$

Будем проверять гипотезу

$$H_0 : M[X] = M[Y]$$

при конкурирующей гипотезе

$$H_1 : M[X] > M[Y].$$

В этом случае критическая область – правосторонняя: $(Z_{\text{кр.пр.}}; +\infty)$ (рис. А. 13)

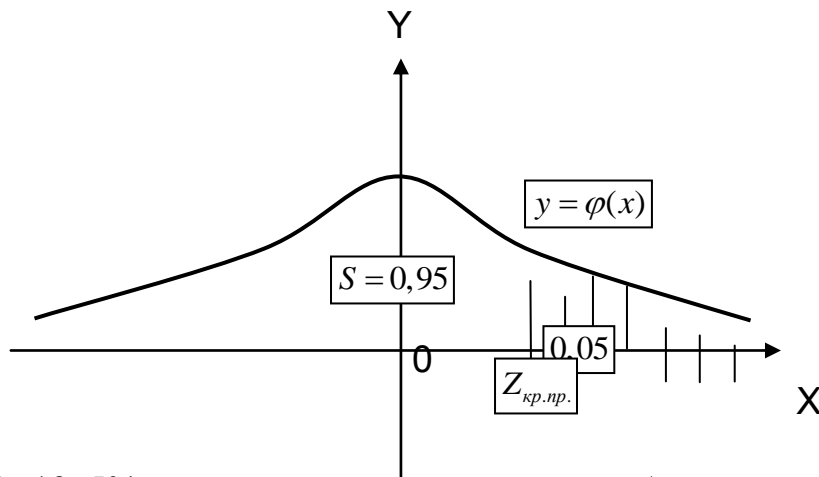


Рис. А. 13. 5% правосторонняя критическая область стандартного нормального распределения

и при уровне значимости 95% (т.е. при $\alpha=0,05$) по таблицам находим:

$$Z_{\text{кр.пр.}} = \varphi^{-1}(1 - \alpha) = \varphi^{-1}(0,95) = 1,65,$$

а так как

$$Z_{\text{набл.}} = 5,218 > 1,65,$$

то с вероятностью 95% средняя показателя МДА через 10 дней после операции оказалась больше средней того же показателя до операции.

Сравнение других средних проводится аналогично; расчётные данные представлены в виде таблицы 36.

Таблица А. 2

Сравнение различных средних показателя MDA в 1 группе $m=n=20$
 85% - критическая область (1,04; $+\infty$); 90% - критическая область (1,29; $+\infty$)
 95% - критическая область (1,65; $+\infty$)

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D[X]	D[Y]	Z _{набл.}	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	Через 10 дн.	До операции	34,505	19,886	70	36	5,218	да	да	да
2	Через 1 мес.	До операции	21,11	19,886	9	36	0,816	нет	нет	нет
3	До операции	Через 3 мес.	19,886	16,325	36	50	1,717	да	да	да
4	До операции	Через 6 мес.	19,886	14,849	36	99	1,939	да	да	да
5	Через 10 дн.	Через 1 мес.	34,505	21,11	70	9	6,74	да	да	да
6	Через 1 мес.	Через 3 мес.	21,11	16,325	9	50	2,786	да	да	да
7	Через 3 мес.	Через 6 мес.	16,325	14,849	50	99	0,54	нет	нет	нет

Таблица А. 3

СОД в 1 группе ($n=20$). Доверительная вероятность 95%
 Область принятия гипотезы о равенстве неизвестной дисперсии
 конкретному значению: $8,9 < x^2_{набл.} < 33$

№	Показатель	Точная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$x^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	До операции	0,152	$0,152 \pm 0,026 \approx (0,126; 0,178)$	0,056	0,003	19,861	Да
2	Через 10 дней	0,208	$0,208 \pm 0,022 \approx (0,186; 0,23)$	0,047	0,002	20,986	Да
3	Через 1 месяц	0,968	$0,968 \pm 0,017 \approx (0,951; 0,985)$	0,036	0,001	24,624	Да
4	Через 3 месяца	1,008	$1,008 \pm 0,036 \approx (0,972; 1,044)$	0,077	0,004	28,163	Да
5	Через 6 месяцев	1,009	$1,009 \pm 0,039 \approx (0,97; 1,048)$	0,083	0,004	$32,722 \frac{8}{8}$	Да

Таблица А. 3

Сравнение различных средних показателя СОД в 1 группе, $m=n=20$
 85% - критическая область (1,04; $+\infty$); 90% - критическая область (1,29; $+\infty$)
 95% - критическая область (1,65; $+\infty$)

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	$D[X]$	$D[Y]$	$Z_{\text{набл.}}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	Через 10 дней	До операции	0,208	0,152	0,002	0,003	3,542	да	да	да
2	Через 1 месяц	До операции	0,968	0,152	0,001	0,003	57,7	да	да	да
3	Через 3 месяца	До операции	1,008	0,152	0,004	0,003	45,755	да	да	да
4	Через 6 месяцев	До операции	1,009	0,152	0,004	0,003	45,809	да	да	да
5	Через 1 месяц	Через 10 дней	0,968	0,208	0,001	0,002	62,054	да	да	да
6	Через 3 месяца	Через 1 месяц	1,008	0,968	0,004	0,001	2,53	да	да	да
7	Через 6 месяцев	Через 3 месяца	1,009	1,008	0,004	0,004	0,05	нет	нет	нет

Таблица А. 4

НО в 1 группе ($n=20$). Доверительная вероятность 95%
 Область принятия гипотезы о равенстве неизвестной дисперсии
 конкретному значению: $8,9 < x^2_{\text{набл.}} < 33$

№	Показатель	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$x^2_{\text{набл.}}$	Принимается ли гипотеза
1	До операции	13,885	$13,885 \pm 5,677 \approx (8,208; 19,562)$	12,148	85	$32,987$	Да
2	Через 10 дней	24,916	$24,916 \pm 9,299 \approx (15,617; 34,215)$	19,898	228	$32,994$	Да
3	Через 1 месяц	9,423	$9,423 \pm 4,641 \approx (4,782; 14,064)$	9,931	57	$32,875$	Да
4	Через 3 месяца	8,709	$8,709 \pm 6,783 \approx (1,926; 15,492)$	14,514	122	$32,807$	Да
5	Через 6 месяцев	8,7	$8,7 \pm 6,783 \approx (1,917; 15,483)$	14,514	122	$32,807$	Да

Таблица А. 5

Сравнение различных средних показателя NO в 1 группе, $m=n=20$
 85% - критическая область (1,04; $+\infty$); 90% - критическая область (1,29; $+\infty$);
 95% - критическая область (1,65; $+\infty$)

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	$D[X]$	$D[Y]$	$Z_{\text{набл.}}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	Через 10 дней	До операции	24,916	13,885	228	85	2,788	да	да	да
2	Через 1 месяц	До операции	13,885	9,423	85	57	1,675	да	да	да
3	Через 3 месяца	До операции	13,885	8,709	85	122	1,609	нет	да	да
4	Через 6 месяцев	До операции	13,885	8,7	85	122	1,617	нет	да	да
5	Через 1 месяц	Через 10 дней	24,916	9,423	228	57	4,104	да	да	да
6	Через 3 месяца	Через 1 месяц	9,423	8,709	57	122	0,239	нет	нет	нет
7	Через 6 месяцев	Через 3 месяца	8,709	8,7	122	122	0,003	нет	нет	нет

4.2. Статистический анализ исследуемых показателей в различные сроки после операции в экспериментальной группе 2

При 18 степенях свободы и доверительной вероятности 95% коэффициент Стьюдента $t_{0,95;18} = 2,1$;

Область принятия гипотезы о равенстве неизвестной дисперсии конкретному значению: $8,2 < x^2_{\text{набл.}} < 31$.

Таблица А. 6

МДА во второй группе, $n=19$

№	Показатель	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$x^2_{\text{набл.}}$	Принимается ли гипотеза
1	До приема L-NAME	18,142	$18,142 \pm 2,775_{\sim}$ (15,367; 20,917)	5,76	20	29,86	Да
2	После приема L-NAME	25,677	$25,677 \pm 4,44_{\sim}$ (21,237; 30,117)	9,216	50	$30,57_7$	Да
3	Через 10 дней	29,06	$29,06 \pm 2,32_{\sim}$ (26,74; 31,38)	4,816	14	$29,82_1$	Да
4	Через 1 месяц	16,119	$16,119 \pm 1,50_{\sim}$ (14,619; 17,619)	3,114	6	$29,09_1$	Да
5	Через 3 месяца	22,30	$22,30 \pm 4,77_{\sim}$ (17,53; 27,07)	9,90	57	30,95	Да
6	Через 6 месяцев	18,990	$18,990 \pm 2,922_{\sim}$ (16,068; 21,912)	6,065	22	$30,09_6$	Да

Таблица А. 7

Сравнение различных средних показателя МДА во 2 группе, $m=n=19$
 85% - критическая область (1,04; $+\infty$); 90% - критическая область (1,29; $+\infty$);
 95% - критическая область (1,65; $+\infty$)

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	$D[X]$	$D[Y]$	$Z_{\text{набл.}}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	После приема L-NAME	До приема L-NAME	25,667	18,142	50	20	3,920	да	да	да
2	После приема L-NAME	Через 10 дней	25,667	29,06	50	14	3,60	да	да	да
3	После приема L-NAME	Через 1 месяц	25,667	16,119	50	6	5,562	да	да	да
4	После приема L-NAME	Через 3 месяца	25,667	22,30	50	57	1,419	нет	да	да
5	После приема L-NAME	Через 6 месяцев	25,667	18,990	50	22	3,430	да	да	да
6	Через 10 дней	Через 1 месяц	19,06	16,119	14	6	2,867	да	да	да
7	Через 3 месяцев	Через 1 месяц	22,30	16,119	57	6	3,394	да	да	да
8	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	22,30	18,990	57	22	1,623	нет	да	да

Таблица А. 8

СОД во второй группе, $n=19$

№	Показатель	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{\text{набл.}}$	Принимается ли гипотеза
1	До приема L-NAME	0,162	$0,162 \pm 0,038 \approx (0,124; 0,20)$	0,079	0,004	28,084	Да
2	После приема L-NAME	0,260	$0,260 \pm 0,044 \approx (0,216; 0,304)$	0,0913	0,006	25,947	Да
3	Через 10 дней	0,829	$0,829 \pm 0,365 \approx (0,464; 1,194)$	0,758	0,4	25,855	Да
4	Через 1 месяц	0,968	$0,968 \pm 0,017 \approx (0,951; 0,985)$	0,0353	0,001	22,430	Да
5	Через 3 месяца	1,413	$1,413 \pm 0,25 \approx (1,163; 1,663)$	0,519	0,2	24,243	Да
6	Через 6 месяцев	1,387	$1,387 \pm 0,46 \approx (0,927; 1,847)$	0,955	0,7	23,452	Да

Таблица А. 9

Сравнение различных средних показателя COD во 2 группе, $m=n=19$
 85% - критическая область (1,04; $+\infty$); 90% - критическая область (1,29; $+\infty$);
 95% - критическая область (1,65; $+\infty$)

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	$D[X]$	$D[y]$	$Z_{\text{набл.}}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	После приема L-NAME	До приема L-NAME	0,260	0,162	0,006	0,004	4,212	да	да	да
2	Через 10 дней	После приема L-NAME	0,829	0,260	0,4	0,006	3,892	да	да	да
3	Через 1 месяц	После приема L-NAME	0,968	0,260	0,001	0,006	36,886	да	да	да
4	Через 3 месяца	После приема L-NAME	1,143	0,260	0,2	0,006	8,480	да	да	да
5	Через 6 месяцев	После приема L-NAME	1,387	0,260	0,7	0,006	5,847	да	да	да
6	Через 1 месяц	Через 10 дней	0,968	0,829	0,001	0,4	0,957	нет	нет	нет
7	Через 3 месяцев	Через 1 месяц	1,413	0,968	0,2	0,001	4,327	да	да	да
8	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	1,413	1,387	0,2	0,7	0,119	нет	нет	нет

Таблица А. 10

NO во второй группе, $n=19$

№	Показатель	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{\text{набл.}}$	Принимается ли гипотеза
1	До приема L-NAME	14,988	14,988 \pm 2,46 \approx (12,528; 17,448)	5,106	16	29,330	Да
2	После приема L-NAME	6,811	6,811 \pm 2,975 \approx (3,836; 9,786)	6,175	24	28,598	Да
3	Через 10 дней	3,71	3,71 \pm 2,051 \approx (1,659; 5,761)	4,257	11	29,654	Да
4	Через 1 месяц	9,423	9,423 \pm 4,641 \approx (4,782; 14,064)	9,633	54	30,931 6	Да
5	Через 3 месяца	5,545	5,545 \pm 1,584 \approx (3,961; 7,129)	3,288	7	27,80	Да
6	Через 6 месяцев	8,2136	8,2136 \pm 0,44 \approx (7,7736; 8,6536)	0,913	0,5	30,009	Да

Таблица А. 11

Сравнение различных средних показателя NO во 2 группе, $m=n=19$
 85% - критическая область (1,04; $+\infty$); 90% - критическая область (1,29; $+\infty$)
 95% - критическая область (1,65; $+\infty$)

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	$D[X]$	$D[Y]$	$Z_{\text{набл.}}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	До приема L-NAME	После приема L-NAME	14,988	6,811	16	24	5,636	да	да	да
2	После приема L-NAME	Через 10 дней	6,811	3,71	24	11	2,285	да	да	да
3	Через 1 месяц	После приема L-NAME	9,423	6,811	54	24	1,290	нет	да	да
4	После приема L-NAME	Через 3 месяца	6,811	5,545	24	7	0,991	нет	нет	нет
5	Через 6 месяцев	После приема L-NAME	8,2136	6,811	0,5	24	1,235	нет	нет	да
6	Через 1 месяц	Через 10 дней	9,423	3,71	54	11	3,089	да	да	да
7	Через 1 месяц	Через 3 месяца	9,423	5,545	54	7	2,164	да	да	да
8	Через 6 месяцев	Через 3 месяца	8,2136	5,545	0,5	7	4,247	да	да	да

4.3. Статистический анализ исследуемых показателей в различные сроки после операции в экспериментальной группе 3

При 17 степенях свободы и доверительной вероятности 95% коэффициент Стьюдента $t_{0,95; 17} = 2,11$; область принятия гипотезы о равенстве неизвестной дисперсии конкретному значению: $7,6 < x^2_{\text{набл.}} < 30$.

Таблица А. 12

Сравнение различных средних показателя МДА (уе)
на мг Нв в группе 3, n=18

№	Показатель	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	До приема L-NAME	16,432	16,432±1,973 _~ (14,459; 18,405)	3,967	9	29,726	Да
2	После приема L-NAME	25,274	25,274±2,76 _~ (22,544; 28,004)	5,55	18	29,091	Да
3	Через 10 дней	32,015	32,015±5,26 _~ (26,775; 37,275)	10,576	64	29,711	Да
4	Через 1 месяц	44,990	44,990±3,35 _~ (41,64; 48,34)	6,336	26	29,667	Да
5	Через 3 месяца	24,871	24,871±3,46 _~ (21,411; 28,331)	6,957	28	29,386	Да
6	Через 6 месяцев	40,227	40,227±5,29 _~ (34,937; 45,517)	10,637	65	29,592	Да

Таблица А. 13

Сравнение различных средних показателя МДА (уе) на мг Нв в группе 3,
m=n=18; 85% - критическая область (1,04; +∞);
90% - критическая область (1,29; +∞); 95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	После гиперхолестериновой диеты	До гиперхолестериновой диеты	25,274	16,432	18	9	7,219	да	да	да
2	Через 10 дней	После гиперхолестериновой диеты	32,015	25,274	64	18	3,158	да	да	да
3	Через 1 месяц	После гиперхолестериновой диеты	44,990	25,274	26	18	12,610	да	да	да
4	Через 3 месяца	После гиперхолестериновой диеты	28,871	25,274	18	28	2,250	да	да	да
5	Через 6 месяцев	После гиперхолестериновой диеты	40,227	25,274	65	18	6,963	да	да	да
6	Через 1 месяц	Через 10 дней	44,990	32,015	26	64	7,491	да	да	да
7	Через 1 месяца	Через 3 месяца	44,990	28,871	26	28	9,306	да	да	да
8	Через 6 месяцев	Через 3 месяца	40,227	28,871	65	28	4,996	да	да	да

Таблица А. 14

Сравнение различных средних показателя СОД (уе) на мг Нв в группе 3, n=18

№	Показатель	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	До гиперхолестериновой диеты	0,172	$0,172 \pm 0,052 \sim (0,12; 0,224)$	0,105	0,01	$18,74_2$	Да
2	После гиперхолестериновой диеты	1,335	$1,335 \pm 0,449 \sim (0,886; 1,784)$	0,903	0,5	$27,72_4$	Да
3	Через 10 дней	2,493	$2,493 \pm 0,829 \sim (1,664; 3,322)$	1,667	2	$23,62_1$	Да
4	Через 1 месяц	7,655	$7,655 \pm 0,504 \sim (7,151; 8,159)$	1,013	1	$17,44_5$	Да
5	Через 3 месяца	7,795	$7,795 \pm 1,152 \sim (6,643; 8,947)$	2,316	3	$29,39_5$	Да
6	Через 6 месяцев	3,822	$3,822 \pm 0,261 \sim (3,561; 4,083)$	0,525	0,2	$23,42_8$	Да

Таблица А. 15

Сравнение различных средних показателя COD (уе) на мг Нв в группе 3, m=n=18; 85% - критическая область (1,04; +∞); 90% - критическая область (1,29; +∞); 95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	После гиперхолестериновой диеты	До гиперхолестериновой диеты	1,335	0,172	0,5	0,01	6,909	да	да	да
2	Через 10 дней	После гиперхолестериновой диеты	2,493	1,335	2	0,5	3,107	да	да	да
3	Через 1 месяц	После гиперхолестериновой диеты	7,655	1,335	1	0,5	21,893	да	да	да
4	Через 3 месяца	После гиперхолестериновой диеты	7,795	1,335	3	0,5	14,650	да	да	да
5	Через 6 месяцев	После гиперхолестериновой диеты	3,822	1,335	0,2	0,5	12,611	да	да	да
6	Через 1 месяц	Через 10 дней	7,655	2,493	1	2	12,644	да	да	да
7	Через 3 месяца	Через 1 месяц	7,795	7,655	3	1	0,297	нет	нет	нет
8	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	7,795	3,822	3	0,2	9,423	да	да	да

Таблица А. 16

Сравнение различных средних показателя NO (уе) в группе 3, n=18

№	Показатель	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$x^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	До гиперхолестериновой диеты	13,398	13,398±4,680 _≈ (8,718; 18,078)	9,410	52	28,948	Да
2	После гиперхолестериновой диеты	1,640	1,640±0,735 _≈ (0,905; 2,375)	1,478	2	18,568	Да
3	Через 10 дней	8,637	8,637±3,94 _≈ (4,697; 12,577)	7,922	36	29,636	Да
4	Через 1 месяц	6,448	6,448±5,95 _≈ (0,498; 12,398)	11,964	82	29,675	Да
5	Через 3 месяца	12,21	12,21±5,59 _≈ (6,62; 17,8)	11,24	72	29,830	Да
6	Через 6 месяцев	8,688	8,688±0,858 _≈ (7,83; 9,546)	1,725	2	25,293	Да

Таблица А. 17

Сравнение различных средних показателя NO (уе) в группе 3, m=n=18
 85% - критическая область (1,04; +∞); 90% - критическая область (1,29; +∞);
 95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	До гиперхолестериновой диеты	После гиперхолестериновой диеты	13,398	1,640	52	2	6,788	да	да	да
2	Через 10 дней	После гиперхолестериновой диеты	8,637	1,640	36	2	4,816	да	да	да
3	Через 1 месяц	После гиперхолестериновой диеты	6,448	1,640	82	2	2,226	да	да	да
4	Через 3 месяца	После гиперхолестериновой диеты	12,21	1,640	72	2	5,213	да	да	да
5	Через 6 месяцев	После гиперхолестериновой диеты	8,688	1,640	2	2	14,951	да	да	да
6	Через 10 дней	Через 1 месяц	8,637	6,448	36	82	0,855	нет	нет	нет
7	Через 3 месяца	Через 1 месяц	12,21	6,448	72	82	1,970	да	да	да
8	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	12,21	8,688	72	2	1,737	да	да	да

Таблица А. 18

Холестерин (мг/дл) в группе 3, n=18

№	Показатель	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$x^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	До гиперхолестериновой диеты	74,135	74,135±6,459 _~ (67,676; 80,594)	12,987	96	29,867	Да
2	После гиперхолестериновой диеты	98,32	98,32±6,838 _~ (91,482; 105,158)	13,749	110	29,215	Да
3	Через 10 дней	90,428	90,428±7,34 _~ (83,088; 97,768)	14,758	124	29,860	Да
4	Через 1 месяц	84,161	84,161±8,151 _~ (76,01; 92,312)	16,390	156	29,274	Да
5	Через 3 месяца	90,532	90,532±8,96 _~ (81,572; 99,492)	18,016	184	29,988	Да
6	Через 6 месяцев	99,408	99,408±4,98 _~ (94,428; 104,388)	10,013	58	29,387	Да

Таблица А. 19

Холестерин (мг/дл) в группе 3, m=n=18; 85% - критическая область (1,04; +∞); 90% - критическая область (1,29; +∞); 95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	После гиперхолестериновой диеты	До гиперхолестериновой диеты	98,3 2	74,135	110	96	7,149	да	да	да
2	После гиперхолестериновой диеты	Через 10 дней	98,3 2	90,428	110	124	2,189	да	да	да
3	После гиперхолестериновой диеты	Через 1 месяц	98,3 2	84,161	110	156	3,683	да	да	да
4	После гиперхолестериновой диеты	Через 3 месяца	98,3 2	90,532	110	184	1,927	да	да	да
5	Через 6 месяцев	После гиперхолестериновой диеты	99,4 08	98,32	58	110	0,356	нет	нет	нет
6	Через 10 дней	Через 1 месяц	90,4 28	84,161	124	156	1,589	нет	да	да
7	Через 3 месяца	Через 1 месяц	90,5 32	84,161	184	156	1,466	нет	да	да
8	Через 6 месяцев	Через 3 месяца	99,4 08	90,532	58	184	2,421	да	да	да

4.4. Статистический анализ морфометрических показателей толщины оболочек сосудов артериального типа у кошек 1,2 и 3 экспериментальных групп в сравнении с контрольной группой

Таблица А. 20

Средняя толщина интимы

№	Группа	Кол-во измерений	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	1 группа	20	73,3	$73,3 \pm 2,7 \approx (70,6; 76,0)$	5,778	25	25,373	Да
2	2 группа	19	87,8	$87,8 \pm 3,1 \approx (84,7; 90,9)$	6,435	30	24,846	Да
3	3 группа	18	80,1	$80,1 \pm 2,8 \approx (77,3; 82,9)$	5,630	25	21,554	Да
4	Без операции (контрольная группа)	20	41,2	$41,2 \pm 3,1 \approx (38,1; 44,31)$	6,633	30	27,865	Да

Таблица А. 21

Средняя толщина интимы в сравнении с контрольной группой

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]/n	D [Y]/m	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95 %	90 %	85 %
1	1 группа	Без операции	73,3	41,2	25/20	30/20	19,357	да	да	да
2	2 группа	Без операции	87,8	41,2	30/19	30/20	26,557	да	да	да
3	3 группа	Без операции	80,1	41,2	25/18	30/20	22,887	да	да	да

4.5. Статистический анализ исследуемых показателей в различные сроки наблюдения в группе небиволола оперативное лечение (n=24)

При доверительной вероятности 95% и 23 степенях свободы коэффициент Стьюдента $t_{0,95; 23} = 2,07$; область принятия гипотезы о равенстве неизвестной дисперсии конкретному значению: $12 < \chi^2_{набл.} < 38$.

Таблица А. 22

Небиволол: Эндотелин – 1, ф моль/мл. Первичные данные и точечные оценки

№пп	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$x^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	0,65	0,65±0,16 _≈ (0,49; 0,81)	0,379	0,09	36,708	Да
2	V ₁	0,56	0,56±0,12 _≈ (0,44; 0,68)	0,284	0,05	37,708	Да
3	V ₂	0,46	0,46±0,07 _≈ (0,39; 0,53)	0,166	0,02	31,689	Да
4	V ₃	0,53	0,53±0,12 _≈ (0,41; 0,65)	0,284	0,05	37,102	Да
5	V ₄	0,52	0,52±0,07 _≈ (0,45; 0,59)	0,166	0,02	31,689	Да

Таблица А. 23

Небиволол: Эндотелин – 1, ф моль/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₀	V ₁	0,65	0,56	0,09	0,05	1,178	нет	нет	да
2	V ₀	V ₂	0,65	0,46	0,09	0,02	2,806	да	да	да
3	V ₀	V ₃	0,65	0,53	0,09	0,05	1,571	нет	да	да
4	V ₀	V ₄	0,65	0,52	0,09	0,02	1,920	да	да	да

Таблица А. 24

Небиволол: СРБ. Первичные данные и точечные оценки

№пп	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$x^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	14,57	14,57±4,13 _≈ (10,44; 18,70)	9,774	60	36,620	Да
2	V ₁	49,66	49,66±12,07 _≈ (37,59; 61,73)	28,566	500	37,537	Да
3	V ₂	13,37	13,37±4,08 _≈ (9,29; 17,45)	9,656	60	35,741	Да
4	V ₃	6,5	6,5±1,95 _≈ (4,55; 8,45)	4,615	14	34,990	Да
5	V ₄	13,71	13,71±4,71 _≈ (9,00; 18,42)	11,147	76	37,604	

Таблица А. 25

Небиволол: СРБ. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₁	V ₀	49,66	14,57	500	60	7,264	да	да	да
2	V ₀	V ₂	14,57	13,37	60	60	0,537	нет	нет	нет
3	V ₀	V ₃	14,57	6,5	60	14	4,596	да	да	да
4	V ₀	V ₄	14,57	13,71	60	76	0,361	нет	нет	нет

Таблица А. 26

Небиволол: VСAM, нг/мл. Первичные данные и точечные оценки

№пп	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	946,25	946,25±138,47 _≈ (807,78; 1084,72)	327,711	67500	36,594	Да
2	V ₁	999,44	999,44±117,91 _≈ (881,53; 1117,35)	279,052	47500	37,706	Да
3	V ₂	850	850±108,38 _≈ (741,62; 958,38)	256,498	40000	37,83	Да
4	V ₃	596,66	596,66±91,12 _≈ (505,54; 687,78)	215,65	28500	37,530	Да
5	V ₄	608,57	608,57±77,57 _≈ (531,0; 686,14)	183,582	20500	37,812	Да

Таблица А. 27

Небиволол: VСAM, нг/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₁	V ₀	999,44	946,25	47500	67500	0,768	нет	нет	да
2	V ₀	V ₂	946,25	850	67500	40000	1,438	нет	да	да
3	V ₀	V ₃	946,25	596,66	67500	28500	5,528	да	да	да
4	V ₀	V ₄	946,25	608,57	67500	20500	5,577	да	да	да

Таблица А. 28

Небиволол: ICAM, нг/мл. Первичные данные и точечные оценки

№пп	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	452,51	452,51±45,61 _≈ (406,9; 498,12)	107,943	7400	36,215	Да
2	V ₁	348,88	348,88±30,85 _≈ (318,03; 379,73)	73,011	3300	37,153	Да
3	V ₂	419,62	419,62±40,3 _≈ (379,32; 459,92)	95,376	5600	37,361	Да
4	V ₃	454,0	454,0±37,12 _≈ (416,88; 491,12)	87,850	4700	37,767	Да
5	V ₄	503,14	503,14±36,18 _≈ (466,96; 539,32)	85,626	4500	37,474	Да

Таблица А. 29

Небиволол: ICAM, нг/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₀	V ₁	452,51	348,88	7400	3300	4,908	да	да	да
2	V ₀	V ₂	452,51	419,62	7400	5600	1,413	нет	да	да
3	V ₃	V ₀	454,0	452,51	4700	7400	0,066	нет	нет	нет
4	V ₄	V ₀	503,14	452,51	4500	7400	2,274	да	да	да

Таблица А. 30

Небиволол: ПОЛ, мкмоль/л. Первичные данные и точечные оценки

№пп	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	1287,6	1287,6±119,17 _≈ (1168,43; 1406,77)	282,034	48500	37,722	Да
2	V ₁	1681,43	1681,43±121,52 _≈ (1559,91; 1802,95)	287,596	50500	37,671	Да
3	V ₂	1452,9	1452,9±123,2 _≈ (1329,7; 1576,1)	291,572	51500	37,968	Да
4	V ₃	833,57	833,57±133,32 _≈ (700,25; 966,89)	315,523	60500	37,847	Да
5	V ₄	976,31	976,31±151,91 _≈ (824,4; 1128,22)	359,495	80000	37,156	Да

Таблица А. 31

Небиволол: ПОЛ, мкмоль/л. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₁	V ₀	1681,43	1287,6	50500	48500	6,132	да	да	да
2	V ₂	V ₀	1452,9	1287,6	51500	48500	2,561	да	да	да
3	V ₀	V ₃	1287,6	833,57	48500	60500	6,737	да	да	да
4	V ₀	V ₄	1287,6	976,31	48500	80000	4,254	да	да	да

Таблица А. 32

Небиволол: СОД, Ед/мл. Первичные данные и точечные оценки

№пп	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	0,43	0,43±0,01 _~ (0,42; 0,44)	0,237	0,034	37,997	Да
2	V ₁	0,34	0,34±0,06 _~ (0,28; 0,40)	0,142	0,013	35,675	Да
3	V ₂	0,41	0,41±0,09 _~ (0,32; 0,50)	0,213	0,028	37,267	Да
4	V ₃	0,53	0,53±0,13 _~ (0,40; 0,66)	0,308	0,058	37,619	Да
5	V ₄	0,35	0,35±0,07 _~ (0,28; 0,42)	0,166	0,017	37,282	Да

Таблица А. 33

Небиволол: СОД, Ед/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₀	V ₁	0,43	0,34	0,034	0,013	2,034	да	да	да
2	V ₀	V ₂	0,43	0,41	0,034	0,028	0,393	нет	нет	нет
3	V ₃	V ₀	0,53	0,43	0,058	0,034	1,615	нет	да	да
4	V ₀	V ₄	0,43	0,35	0,034	0,017	1,735	да	да	да

Таблица А. 34

Небиволол: ГП, нг/мл. Первичные данные и точечные оценки

№пп	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	117,14	117,14±15,15 _~ (101,99; 132,29)	35,855	780	37,908	Да
2	V ₁	126,77	126,77±22,18 _~ (104,59; 148,95)	52,492	1700	37,280	Да
3	V ₂	132,25	132,25±14,34 _~ (117,91; 146,59)	33,938	700	37,845	Да
4	V ₃	173,33	173,33±18,69 _~ (154,64; 192,02)	44,233	1200	37,500	Да
5	V ₄	137,6	137,6±18,34 _~ (119,26; 115,94)	43,405	1150	37,680	Да

Таблица А. 35

Небиволол: глутатионпероксидаза, нг/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₁	V ₀	126,77	117,14	1700	780	0,947	нет	нет	нет
2	V ₂	V ₀	132,25	117,14	700	780	1,924	да	да	да
3	V ₃	V ₀	173,33	117,14	1200	780	6,186	да	да	да
4	V ₄	V ₀	137,6	117,14	1150	780	0,905	нет	нет	нет

Таблица А. 36

Небиволол: метаболиты NO, мкМ. Первичные данные и точечные оценки

№пп	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	6,25	6,25±1,1 _~ (5,15; 7,35)	2,603	4,2	37,105	Да
2	V ₁	12,24	12,24±2,12 _~ (10,12; 14,36)	5,017	16	36,182	Да
3	V ₂	12,41	12,41±1,39 _~ (11,02; 13,80)	3,290	6,7	37,157	Да
4	V ₃	16,53	16,53±5,68 _~ (10,85; 22,21)	13,443	111	37,445	Да
5	V ₄	13,85	13,85±5,7 _~ (8,15; 19,55)	13,490	111	37,708	Да

Таблица А. 37

Небиволол: метаболиты NO, мкМ. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₁	V ₀	12,24	6,25	16	4,2	6,529	да	да	да
2	V ₂	V ₀	12,41	6,25	6,7	4,2	9,141	да	да	да
3	V ₃	V ₀	16,53	6,25	111	4,2	4,692	да	да	да
4	V ₄	V ₀	13,85	6,25	111	4,2	3,469	да	да	да

4.6. Статистический анализ исследуемых показателей в различные сроки наблюдения в группе L-аргинина оперативное лечение (n=24)

При доверительной вероятности 95% и 23 степенях свободы коэффициент Стьюдента $t_{0,95; 23} = 2,07$; область принятия гипотезы о равенстве неизвестной дисперсии конкретному значению: $12 < x^2_{набл.} < 38$.

Таблица А. 38

L-аргинин: Эндотелин-1, фмоль/мл. Первичные данные и точечные оценки

№пп	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$x^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	0,41	0,41±0,04 _≈ (0,37; 0,45)	0,0947	0,01	20,627	Да
2	V ₁	0,52	0,52±0,04 _≈ (0,48; 0,56)	0,0947	0,01	20,627	Да
3	V ₂	0,44	0,44±0,06 _≈ (0,38; 0,50)	0,142	0,02	23,187	Да
4	V ₃	0,48	0,48±0,17 _≈ (0,31; 0,65)	0,402	0,11	33,790	Да
5	V ₄	0,35	0,35±0,07 _≈ (0,28; 0,42)	0,166	0,02	31,689	Да

Таблица А. 39

L-аргинин: Эндотелин-1, фмоль/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₁	V ₀	0,52	0,41	0,01	0,01	3,811	да	да	да
2	V ₂	V ₀	0,44	0,41	0,02	0,01	0,849	нет	нет	нет
3	V ₃	V ₀	0,48	0,41	0,11	0,01	0,990	нет	нет	нет
4	V ₀	V ₄	0,41	0,35	0,01	0,02	1,697	да	да	да

Таблица А. 40

L-аргинин: СРБ. Первичные данные и точечные оценки

№пп	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	17	17±1,5 _≈ (15,5; 18,5)	3,550	8	36,232	Да
2	V ₁	49,22	49,22±2,34 _≈ (46,88; 51,56)	5,538	20	35,270	Да
3	V ₂	8,85	8,85±2,24 _≈ (6,61; 11,09)	5,301	18	35,906	Да
4	V ₃	13,28	13,28±6,18 _≈ (7,10; 19,46)	14,626	130	37,874	Да
5	V ₄	9,5	9,5±2,55 _≈ (6,95; 12,05)	6,035	24	34,904	Да

Таблица А. 41

L-аргинин: СРБ. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₁	V ₀	49,22	17	20	8	29,830	да	да	да
2	V ₀	V ₂	17	8,85	8	18	7,830	да	да	да
3	V ₀	V ₃	17	13,28	8	130	1,551	нет	да	да
4	V ₀	V ₄	17	9,5	8	24	6,495	да	да	да

Таблица А. 42

L-аргинин: VCAM, нг/мл. Первичные данные и точечные оценки

№пп	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	858,97	858,97±34,06 _≈ (824,91; 893,03)	80,608	4000	37,362	Да
2	V ₁	792,72	792,72±13,97 _≈ (778,75; 806,69)	33,062	666	37,750	Да
3	V ₂	1002,49	1002,49±66,7 _≈ (935,79; 1069,19)	157,856	15600	36,738	Да
4	V ₃	985,85	985,85±62,10 _≈ (923,75; 1047,95)	146,969	13500	36,800	Да
5	V ₄	955	955±95,23 _≈ (859,77; 1050,23)	225,337	31000	37,673	Да

Таблица А. 43

L-аргинин: VCAM, нг/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₀	V ₁	858,97	792,72	4000	666	4,751	да	да	да
2	V ₂	V ₀	1002,49	858,97	15600	4000	5,022	да	да	да
3	V ₃	V ₀	985,85	858,97	13500	4000	4,699	да	да	да
4	V ₄	V ₀	955	858,97	31000	4000	2,515	да	да	да

Таблица А. 44

L-аргинин: ICAM, нг/мл. Первичные данные и точечные оценки

№пп	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	442,46	442,46±36,35 _~ (406,11; 478,81)	86,028	4500	37,826	Да
2	V ₁	433,92	433,92±35 _~ (397,92; 467,92)	82,833	4200	37,574	Да
3	V ₂	482,91	482,91±31,59 _~ (451,52; 514,50)	74,763	3400	37,811	Да
4	V ₃	471,32	471,32±41,09 _~ (430,23; 512,41)	97,246	5800	37,501	Да
5	V ₄	438	438±36,33 _~ (401,67; 474,33)	85,981	4500	37,785	Да

Таблица А. 45

L-аргинин: ICAM, нг/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₀	V ₁	442,46	433,92	4500	4200	0,449	нет	нет	нет
2	V ₂	V ₀	482,91	442,46	3400	4500	2,230	да	да	да
3	V ₃	V ₀	471,32	442,46	5800	4500	1,393	нет	да	да
4	V ₀	V ₄	442,46	438	4500	4500	0,230	нет	нет	нет

Таблица А. 46

L-аргинин: ПОЛ, мкмоль/л. Первичные данные и точечные оценки

№пп	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	934,32	934,32±16,95 _~ (917,37; 951,27)	40,115	1000	37,012	Да
2	V ₁	1074,54	1074,54±66,54 _~ (1008,00; 1141,08)	157,477	15100	37,759	Да
3	V ₂	830,62	830,62±41,43 _~ (789,19; 872,05)	98,051	6000	36,854	Да
4	V ₃	682,11	682,11±10,48 _~ (671,63; 692,59)	24,803	380	37,235	Да
5	V ₄	975,39	975,39±19,89 _~ (955,5; 995,28)	47,073	1400	36,406	Да

Таблица А. 47

L-аргинин: ПОЛ, мкмоль/л. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₁	V ₀	1074,54	934,32	15100	1000	5,414	да	да	да
2	V ₀	V ₂	934,32	830,62	1000	6000	6,072	да	да	да
3	V ₀	V ₃	934,32	682,11	1000	380	17,834	да	да	да
4	V ₄	V ₀	975,39	934,32	1400	1000	4,107	да	да	да

Таблица А. 48

L-аргинин: СОД, Ед/мл. Первичные данные и точечные оценки

№пп	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	0,28	0,28±0,03 _~ (0,25; 0,31)	0,071	0,032	36,232	Да
2	V ₁	0,19	0,19±0,03 _~ (0,16; 0,22)	0,071	0,032	36,232	Да
3	V ₂	0,23	0,23±0,02 _~ (0,21; 0,25)	0,047	0,014	36,291	Да
4	V ₃	0,19	0,19±0,04 _~ (0,15; 0,23)	0,094	0,054	37,639	Да
5	V ₄	0,31	0,31±0,03 _~ (0,28; 0,34)	0,071	0,032	36,232	Да

Таблицы А. 49

L-аргинин: СОД, Ед/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₀	V ₁	0,28	0,19	0,032	0,032	1,743	да	да	да
2	V ₀	V ₂	0,28	0,23	0,032	0,014	1,142	нет	нет	да
3	V ₀	V ₃	0,28	0,19	0,032	0,054	1,503	нет	да	да
4	V ₄	V ₀	0,31	0,23	0,032	0,032	0,581	нет	нет	нет

Таблица А. 50

L-аргинин: ГП, нг/мл. Первичные данные и точечные оценки

№пп	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	105,66	105,66±8,34 _~ (97,32; 114,0)	19,738	240	37,336	Да
2	V ₁	82,44	82,44±12,49 _~ (69,95; 94,93)	29,560	540	37,217	Да
3	V ₂	114	114±6,2 _~ (107,8; 120,2)	14,673	133	37,232	Да
4	V ₃	82	82±12,4 _~ (69,6; 94,4)	29,347	540	36,683	Да
5	V ₄	110,33	110,33±14,37 _~ (95,96; 124,7)	34,009	700	37,999	Да

Таблица А. 51

L-аргинин: глутатионпероксидаза, нг/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₀	V ₁	105,66	82,44	240	540	4,073	да	да	да
2	V ₂	V ₀	114	105,66	133	240	1,575	нет	да	да
3	V ₀	V ₃	105,66	82	240	540	4,150	да	да	да
4	V ₄	V ₀	110,33	105,66	700	240	0,650	нет	нет	нет

Таблица А. 52

L-аргинин: метаболиты NO. Первичные данные и точечные оценки

№пп	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	7,55	7,55±1,68 _~ (5,87; 9,23)	3,976	9,6	37,875	Да
2	V ₁	14,34	14,34±0,5 _~ (13,84; 14,84)	1,183	0,9	35,765	Да
3	V ₂	23,99	23,99±1,42 _~ (22,57; 25,41)	3,361	7	37,117	Да
4	V ₃	12,44	12,44±1,68 _~ (10,76; 14,12)	3,976	9,6	37,875	Да
5	V ₄	10,91	10,91±1,6 _~ (9,31; 12,51)	3,786	9	36,630	Да

Таблица А. 53

L-аргинин: метаболиты NO. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₁	V ₀	14,34	7,55	0,9	9,6	10,266	да	да	да
2	V ₀	V ₂	23,99	7,55	7	9,6	19,768	да	да	да
3	V ₀	V ₃	12,44	7,55	9,6	9,6	5,467	да	да	да
4	V ₀	V ₄	10,91	7,55	9	9,6	3,8167	да	да	да

4.7. Статистический анализ исследуемых показателей в различные сроки наблюдения в группе периндоприла оперативное лечение (n=25)

При доверительной вероятности 95% и 24 степенях свободы коэффициент Стьюдента $t_{0,95;24}=2,06$; область принятия гипотезы о равенстве неизвестной дисперсии конкретному значению: $12,5 < \chi^2_{набл.} < 39$.

Таблица А. 54

Периндоприл: Э-1, фмоль/мл. Первичные данные и точечные оценки

№	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	0,50	0,50±0,05≈ (0,45; 0,55)	1,214	0,91	38,869	Да
2	V ₁	0,41	0,41±0,04≈ (0,37; 0,45)	0,995	0,65	36,555	Да
3	V ₂	0,35	0,35±0,07≈ (0,28; 0,42)	0,850	0,45	38,533	Да
4	V ₃	0,36	0,36±0,06≈ (0,30; 0,42)	0,874	0,48	38,194	Да
5	V ₄	0,45	0,45±0,07≈ (0,38; 0,52)	1,092	0,75	38,159	Да

Таблица А. 55

Периндоприл: Эндотелин-1, фмоль/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	Z _{набл.}	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₀	V ₁	0,50	0,41	0,91	0,65	0,360	нет	нет	нет
2	V ₀	V ₂	0,50	0,35	0,91	0,45	0,643	нет	нет	нет
3	V ₀	V ₃	0,50	0,36	0,91	0,48	0,594	нет	нет	нет
4	V ₀	V ₄	0,50	0,45	0,91	0,75	0,194	нет	нет	нет

Таблица А. 56

Периндоприл: СРБ. Первичные данные и точечные оценки

№	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	10,57	10,57±1,96≈ (8,61; 12,53)	4,758	14	38,809	Да
2	V ₁	60,12	60,12±12,94≈ (47,18; 73,06)	31,408	615	38,496	Да
3	V ₂	17,33	17,33±5,11≈ (12,22; 22,44)	12,403	95	38,863	Да
4	V ₃	9,0	9,0±2,58≈ (6,42; 11,58)	6,262	24,5	38,412	Да
5	V ₄	7,16	7,16±1,22≈ (5,94; 8,38)	2,961	5,4	38,967	Да

Таблица А. 57

Периндоприл; СРБ. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	Z набл.	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₁	V ₀	60,12	10,57	615	14	9,878	да	да	да
2	V ₂	V ₀	17,33	10,57	95	14	3,237	да	да	да
3	V ₀	V ₃	10,57	9,0	14	24,5	1,265	нет	нет	да
4	V ₀	V ₄	10,57	7,16	14	5,4	3,871	да	да	да

Таблица А. 58

Периндоприл: VCAM, нг/мл. Первичные данные и точечные оценки

№	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка СКО	Предполагаемое значение дисперсии	χ^2 набл.	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	756,03	756,03±73,79≈ (682,24; 829,82)	179,102	19800	38,882	Да
2	V ₁	825,6	825,6±72,47≈ (753,13; 898,07)	175,898	18900	38,934	Да
3	V ₂	1032,66	1032,66±102,37≈ (930,29; 1135,03)	248,471	38400	38,586	Да
4	V ₃	858,33	858,33±78,03≈ (780,3; 936,36)	189,393	22200	38,778	Да
5	V ₄	684,16	684,16±83,90≈ (600,26; 768,06)	203,641	29600	38,878	Да

Таблица А. 59

Периндоприл: VCAM, нг/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	Z набл.	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₁	V ₀	825,6	756,03	18900	19800	1,768	да	да	да
2	V ₂	V ₀	1032,66	756,03	38400	19800	5,733	да	да	да
3	V ₃	V ₀	858,33	756,03	22200	19800	2,496	да	да	да
4	V ₀	V ₄	756,03	684,16	19800	29600	1,617	нет	да	да

Таблица А. 60

Периндоприл: ICAM, нг/мл. Первичные данные и точечные оценки

№	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	313,3	313,3±31,86≈ (281,27; 344,99)	77,330	3700	38,789	Да
2	V ₁	337,68	337,68±32,94≈ (304,74; 370,62)	79,952	4000	38,354	Да
3	V ₂	364,0	364,0±37,32≈ (326,68; 401,32)	90,583	5100	38,613	Да
4	V ₃	372,66	372,66±20,46≈ (352,20; 393,12)	49,660	1530	38,684	Да
5	V ₄	458,83	458,83±42,56≈ (416,27; 501,39)	103,301	6570	38,988	Да

Таблица А. 61

Периндоприл: ICAM, нг/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	Z _{набл.}	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₁	V ₀	337,68	313,13	4000	3700	1,399	нет	да	да
2	V ₂	V ₀	364,0	313,13	5100	3700	2,711	да	да	да
3	V ₃	V ₀	372,66	313,13	1530	3700	2,159	да	да	да
4	V ₄	V ₀	458,83	313,13	6570	3700	4,926	да	да	да

Таблица А. 62

Периндоприл: ПОЛ, мкмоль/л. Первичные данные и точечные оценки

№	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	761,17	761,17±22,39≈ (738,78; 783,56)	54,345	1820	38,946	Да
2	V ₁	1334,89	1334,89±89,89≈ (1245,0; 1424,78)	218,18	29500	38,728	Да
3	V ₂	1331,15	1331,15±37,06≈ (1294,09; 1368,21)	89,952	5000	38,839	Да
4	V ₃	1350,9	1350,9±78,68≈ (1271,41; 1428,77)	190,971	22500	38,901	Да
5	V ₄	1010,49	1010,49±17,43≈ (993,06; 1027,92)	42,306	1150	37,352	Да

Таблица А. 63

Периндоприл: ПОЛ, мкмоль/л. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	Z _{набл.}	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₁	V ₀	1334,89	761,17	29500	1820	16,209	да	да	да
2	V ₂	V ₀	1331,15	761,17	5000	1820	34,510	да	да	да
3	V ₃	V ₀	1350,9	761,17	22500	1820	18,908	да	да	да
4	V ₄	V ₀	1010,49	761,17	1150	1820	22,874	да	да	да

Таблица А. 64

Периндоприл: СОД, Ед/мл. Первичные данные и точечные оценки

№	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка СКО	Предполагаемое значение дисперсии	χ^2 _{набл.}	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	0,37	0,37±0,11≈ (0,26; 0,48)	0,267	0,044	38,885	Да
2	V ₁	0,38	0,38±0,08≈ (0,30; 0,46)	0,194	0,024	37,636	Да
3	V ₂	0,53	0,53±0,10≈ (0,43; 0,63)	0,243	0,037	38,302	Да
4	V ₃	0,61	0,61±0,12≈ (0,49; 0,73)	0,291	0,053	38,346	Да
5	V ₄	0,65	0,65±0,11≈ (0,54; 0,76)	0,267	0,044	38,885	Да

Таблица А. 65

Периндоприл: СОД, Ед/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	Z _{набл.}	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₁	V ₀	0,38	0,37	0,024	0,044	0,191	нет	нет	нет
2	V ₂	V ₀	0,53	0,37	0,037	0,044	2,811	да	да	да
3	V ₃	V ₀	0,61	0,37	0,053	0,044	3,853	да	да	да
4	V ₄	V ₀	0,65	0,37	0,044	0,044	4,719	да	да	да

Таблица А. 66

Периндоприл: ГП, нг/мл. Первичные данные и точечные оценки

№	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	115,14	115,14±7,70~ (107,44; 122,84)	18,689	220	38,103	Да
2	V ₁	154,5	154,5±9,7~ (144,8; 164,2)	23,544	360	36,955	Да
3	V ₂	172,33	172,33±9,85~ (0,43; 0,63)	23,908	360	38,106	Да
4	V ₃	142,33	142,33±6,10~ (136,23; 148,43)	14,806	135	38,972	Да
5	V ₄	248,33	248,33±9,68~ (238,65; 258,01)	23,495	360	36,801	Да

Таблица А. 67

Периндоприл: глутатионпероксидаза, нг/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	Z _{набл.}	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₁	V ₀	154,5	115,14	360	220	8,172	да	да	да
2	V ₂	V ₀	172,33	115,14	360	220	11,873	да	да	да
3	V ₃	V ₀	142,33	115,14	135	220	7,215	да	да	да
4	V ₄	V ₀	248,33	115,14	360	220	27,652	да	да	да

Таблица А. 68

Периндоприл: метаболиты NO, мкМ. Первичные данные и точечные оценки

№	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	4,28	4,28±0,41~ (3,87; 4,69)	0,995	0,62	38,324	Да
2	V ₁	5,72	5,72±0,59~ (5,13; 6,31)	1,432	1,28	38,450	Да
3	V ₂	6,68	6,68±1,64~ (5,04; 8,32)	3,981	9,8	38,812	Да
4	V ₃	17,60	17,60±1,14~ (16,46; 18,74)	2,767	4,8	38,281	Да
5	V ₄	13,92	13,92±1,27~ (12,65; 15,19)	3,083	5,9	38,664	Да

Таблица А. 69

Периндоприл: метаболиты NO, мкМ. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	Z _{набл.}	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₁	V ₀	5,72	4,28	1,28	0,62	5,223	да	да	да
2	V ₂	V ₀	6,68	4,28	9,8	0,62	3,717	да	да	да
3	V ₃	V ₀	16,70	4,28	4,8	0,62	26,674	да	да	да
4	V ₄	V ₀	13,92	4,28	5,9	0,62	18,877	да	да	да

4.8. Статистический анализ исследуемых показателей в различные сроки наблюдения в группе лозартана оперативное лечение (n=25)

При доверительной вероятности 95% и 24 степенях свободы коэффициент Стьюдента $t_{0,95;24}=2,06$; область принятия гипотезы о равенстве неизвестной дисперсии конкретному значению: $12,5 < x^2_{набл.} < 39$.

Таблица А. 70

Лозартан: Эндотелин-1, фмоль/мл. Первичные данные и точечные оценки

№	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$x^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	0,66	$0,66 \pm 0,21 \approx (0,45; 0,87)$	0,510	0,17	36,72	Да
2	V ₁	0,60	$0,60 \pm 0,16 \approx (0,44; 0,76)$	0,388	0,1	36,13	Да
3	V ₂	0,44	$0,44 \pm 0,12 \approx (0,32; 0,56)$	0,291	0,06	33,872	Да
4	V ₃	0,35	$0,35 \pm 0,10 \approx (0,25; 0,45)$	0,243	0,04	35,430	Да
5	V ₄	0,36	$0,36 \pm 0,03 \approx (0,33; 0,39)$	0,073	0,004	31,974	Да

Таблица А. 71

Лозап: Эндотелин-1, фмоль/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{O}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	Z _{набл.}	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₀	V ₁	0,66	0,60	0,17	0,1	0,577	нет	нет	нет
2	V ₀	V ₂	0,66	0,44	0,17	0,06	2,294	да	да	да
3	V ₀	V ₃	0,66	0,35	0,17	0,04	3,382	да	да	да
4	V ₀	V ₄	0,66	0,36	0,17	0,004	5,596	да	да	да

Таблица А. 72

Лозап: СРБ. Первичные данные и точечные оценки

№	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	31,40	31,40±11,73~ (19,67; 43,13)	28,471	500	38,909	Да
2	V ₁	52,83	52,83±13,74~ (39,09; 66,57)	33,350	700	38,133	Да
3	V ₂	6,40	6,40±1,67~ (4,73; 8,07)	4,053	11	35,84	Да
4	V ₃	12,75	12,75±3,11~ (9,64; 15,86)	7,549	36	37,992	Да
5	V ₄	9,66	9,66±2,02~ (7,64; 11,68)	4,903	15	38,463	Да

Таблица А. 73

Лозап: СРБ. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{O}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	Z _{набл.}	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₁	V ₀	52,83	31,4	700	500	3,093	да	да	да
2	V ₀	V ₂	31,4	6,4	500	11	5,530	да	да	да
3	V ₀	V ₃	31,4	12,75	500	36	4,028	да	да	да
4	V ₀	V ₄	31,4	9,66	500	15	4,790	да	да	да

Таблица А. 74

Лозап: VСAM, нг/мл. Первичные данные и точечные оценки

№	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	890,95	890,95±61,54~ (829,41; 952,49)	149,369	14400	37,185	Да
2	V ₁	965,66	965,66±77,2~ (888,46; 1042,86)	187,379	21700	38,832	Да
3	V ₂	1021,0	1021,0±98,32~ (922,68; 1119,32)	238,641	36500	37,446	Да
4	V ₃	868,75	868,75±182,01~ (686,74; 1050,76)	441,772	126000	37,174	Да
5	V ₄	961,66	961,66±211,03~ (750,63; 1172,69)	512,209	165000	38,161	Да

Таблица А. 75

Лозап: VСAM, нг/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{O}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	Z набл.	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₁	V ₀	965,66	810,95	21700	14400	4,071	да	да	да
2	V ₂	V ₀	1021,0	810,95	36500	14400	4,655	да	да	да
3	V ₃	V ₀	868,75	810,95	126000	14400	0,771	нет	нет	нет
4	V ₄	V ₀	961,66	810,95	165000	14400	1,779	да	да	да

Таблица А. 76

Лозап: ICAM, нг/мл. Первичные данные и точечные оценки

№	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка СКО	Предполагаемое значение дисперсии	χ^2 набл.	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	368,25	368,25±52,80 _~ (309,45; 415,05)	128,155	10600	37,186	Да
2	V ₁	288,58	288,58±42,79 _~ (245,79; 331,37)	103,859	6700	38,640	Да
3	V ₂	290,2	290,2±44,44 _~ (245,76; 334,64)	107,864	7200	38,782	Да
4	V ₃	380,5	380,5±34,29 _~ (346,21; 414,79)	83,228	4400	37,783	Да
5	V ₄	424,33	424,33±60,77 _~ (363,56; 485,1)	147,5	14000	37,296	Да

Таблица А. 77

Лозап: ICAM, нг/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{O}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	Z набл.	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₀	V ₁	362,25	288,58	10600	6700	2,801	да	да	да
2	V ₀	V ₂	362,25	290,2	10600	7200	2,700	да	да	да
3	V ₃	V ₀	380,5	362,25	4400	10600	0,745	нет	нет	нет
4	V ₄	V ₀	424,33	362,25	14000	10600	1,979	да	да	да

Таблица А. 78

Лозап: ПОЛ, мкмоль/л. Первичные данные и точечные оценки

№	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	993,20	993,20±139,46 _≈ (853,74; 1132,66)	338,495	74000	37,161	Да
2	V ₁	1216,20	1216,20±289,23 _≈ (926,97; 1505,43)	702,015	305000	38,780	Да
3	V ₂	1402,66	1402,66±197,54 _≈ (1205,12; 1600,20)	479,466	145000	38,050	Да
4	V ₃	1106,52	1106,52±195,67 _≈ (910,85; 1302,19)	474,927	145000	37,333	Да
5	V ₄	1297,31	1297,31±189,37 _≈ (1107,94; 1486,68)	459,636	132000	38,412	Да

Таблица А. 79

Лозап: ПОЛ, мкмоль/л. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{O}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	Z _{набл.}	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₁	V ₀	1216,2	993,20	305000	74000	1,811	да	да	да
2	V ₂	V ₀	1402,66	993,20	145000	74000	4,375	да	да	да
3	V ₃	V ₀	1106,52	993,20	145000	74000	1,211	нет	нет	да
4	V ₄	V ₀	1297,31	993,20	132000	74000	3,350	да	да	да

Таблица А. 80

Лозап: СОД, Ед/мл. Первичные данные и точечные оценки

№	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	0,31	0,31±0,11 _≈ (0,20; 0,42)	0,267	0,044	38,885	Да
2	V ₁	0,33	0,33±0,04 _≈ (0,29; 0,37)	0,097	0,006	37,636	Да
3	V ₂	0,29	0,29±0,03 _≈ (0,26; 0,32)	0,0728	0,004	31,799	Да
4	V ₃	0,42	0,42±0,07 _≈ (0,35; 0,49)	0,170	0,018	38,533	Да
5	V ₄	0,34	0,34±0,02 _≈ (0,32; 0,36)	0,0485	0,002	28,227	Да

Таблица А. 81

Лозап: СОД, Ед/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{O}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	Z _{набл.}	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₁	V ₀	0,33	0,31	0,006	0,044	0,447	нет	нет	нет
2	V ₀	V ₂	0,31	0,29	0,044	0,004	0,456	нет	нет	нет
3	V ₃	V ₀	0,42	0,31	0,018	0,044	2,209	да	да	да
4	V ₄	V ₀	0,34	0,31	0,002	0,044	0,699	нет	нет	нет

Таблица А. 82

Лозап: глутатионпероксидаза, нг/мл. Первичные данные и точечные оценки

№	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	164,0	164,0±42,81≈ (121,19; 206,81)	103,908	6800	38,107	Да
2	V ₁	145,0	145,0±39,74≈ (105,26; 184,74)	96,456	5800	38,498	Да
3	V ₂	132,8	132,8±18,17≈ (114,63; 150,97)	44,102	1200	38,900	Да
4	V ₃	184,0	184,0±18,88≈ (165,12; 202,88)	45,825	1300	38,7668	Да
5	V ₄	361,0	361,0±23,3≈ (337,7; 384,3)	56,553	2000	38,379	Да

Таблица А. 83

Лозап: глутатионпероксидаза, нг/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{O}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	Z _{набл.}	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₀	V ₁	164,0	145,0	6800	5800	0,846	нет	нет	нет
2	V ₀	V ₂	164,0	132,8	6800	1200	1,744	да	да	да
3	V ₃	V ₀	184,0	164,0	1300	6800	1,111	нет	нет	да
4	V ₄	V ₀	361,0	164,0	2000	6800	10,500	да	да	да

Таблица А. 84

Лозап: метаболиты NO, мкМ. Первичные данные и точечные оценки

№	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{\text{набл.}}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	5,64	5,64±2,79≈ (2,85; 8,43)	6,772	28,5	38,619	Да
2	V ₁	7,62	7,62±4,14≈ (3,48; 11,76)	10,049	64	37,868	Да
3	V ₂	19,57	19,57±2,73≈ (5,04; 8,32)	6,626	28	37,632	Да
4	V ₃	24,37	24,37±2,20≈ (22,17; 26,57)	5,340	18	38,021	Да
5	V ₄	8,22	8,22±4,99≈ (3,23; 13,21)	12,112	91	38,690	Да

Таблица А. 85

Лозап: метаболиты NO, мкМ. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{O}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	Z _{набл.}	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₁	V ₀	7,62	5,64	64	28,5	1,029	нет	нет	нет
2	V ₂	V ₀	19,57	5,64	28	28,5	9,266	да	да	да
3	V ₃	V ₀	24,37	5,64	18	28,5	13,733	да	да	да
4	V ₄	V ₀	8,22	5,64	91	28,5	1,180	нет	нет	да

4.9. Статистический анализ исследуемых показателей в различные сроки наблюдения в группе небиволола консервативное лечение (n=29)

При доверительной вероятности 95% и 28 степенях свободы коэффициент Стьюдента $t_{0,95;28}=2,05$;

Область принятия гипотезы о равенстве неизвестной дисперсии конкретному значению: $15 < \chi^2_{\text{набл.}} < 45$

Таблица А. 86

Небиволол: Эндотелин-1, фмоль/мл. Первичные данные и точечные оценки

№	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{\text{набл.}}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	0,68	0,68±0,16≈ (0,52; 0,84)	0,420	0,11	44,902	Да
2	V ₂	0,46	0,46±0,08≈ (0,38; 0,54)	0,210	0,03	41,16	Да
3	V ₃	0,63	0,63±0,17≈ (0,46; 0,80)	0,447	0,13	43,036	Да
4	V ₄	0,51	0,51±0,19≈ (0,32; 0,70)	0,499	0,16	43,575	Да

Таблица А. 87

Небиволол: Эндотелин-1, фмоль/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{O}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	Z _{набл.}	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₀	V ₂	0,68	0,46	0,11	0,03	3,166	да	да	да
2	V ₀	V ₃	0,68	0,63	0,11	0,13	0,550	нет	нет	нет
3	V ₀	V ₄	0,68	0,51	0,11	0,16	1,762	да	да	да

Таблица А. 88

Небиволол: СРБ. Первичные данные и точечные оценки

№	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{\text{набл.}}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	6,13	6,13±0,63≈ (5,50; 6,76)	1,655	1,71	44,850	Да
2	V ₂	6,37	6,37±1,11≈ (5,26; 7,48)	2,916	5,3	44,922	Да
3	V ₃	7,0	7,0±1,61≈ (5,39; 8,61)	4,229	11,2	44,711	Да
4	V ₄	5,16	5,16±0,16≈ (5,0; 5,32)	0,420	0,11	44,902	Да

Таблица А. 89

Небиволол: СРБ. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y		\bar{Y}	D [X]	D [Y]	Z набл.	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₂	V ₀	6,37	6,13	5,3	1,71	0,488	нет	нет	нет
2	V ₃	V ₀	7,0	6,13	11,2	1,71	1,304	нет	да	да
3	V ₀	V ₄	6,13	5,16	1,71	0,11	3,872	да	да	да

Таблица А. 90

Небиволол: VCAM, нг/мл. Первичные данные и точечные оценки

№	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка СКО	Предполагаемое значение дисперсии	χ^2 набл.	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	850,21	850,21±75,25 \simeq (774,96; 925,46)	197,675	24350	44,933	Да
2	V ₂	772,40	772,40±55,67 \simeq (716,73; 828,07)	146,24	13310	44,990	Да
3	V ₃	731,54	731,54±46,91 \simeq (684,63; 778,45)	123,228	9450	44,993	Да
4	V ₄	732,50	961,66±49,22 \simeq (683,28; 781,72)	129,296	10410	44,965	Да

Таблица А. 91

Небиволол: VCAM, нг/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{O}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	Z набл.	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₀	V ₂	850,21	772,40	24350	13310	2,685	да	да	да
2	V ₀	V ₃	850,21	731,54	24350	9450	3,476	да	да	да
3	V ₀	V ₄	850,21	732,50	24350	10410	3,400	да	да	да

Таблица А. 92

Небиволол: ICAM, нг/мл. Первичные данные и точечные оценки

№	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка СКО	Предполагаемое значение дисперсии	χ^2 набл.	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	296,73	296,73±15,59 \simeq (281,14; 312,32)	40,954	1050	44,726	Да
2	V ₂	326,20	326,20±20,68 \simeq (305,52; 346,88)	54,325	1840	44,910	Да
3	V ₃	287,34	287,34±12,17 \simeq (275,17; 299,51)	31,970	640	44,716	Да
4	V ₄	332,50	332,50±42,44 \simeq (290,06; 374,94)	111,486	7740	44,964	Да

Таблица А. 93

Небиволол: ICAM, нг/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{O}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	Z набл.	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₂	V ₀	326,20	296,73	1840	1050	2,952	да	да	да
2	V ₀	V ₃	296,73	287,34	1050	640	1,230	нет	нет	да
3	V ₄	V ₀	332,50	296,73	7740	1050	2,055	да	да	да

Таблица А. 94

Небиволол: ПОЛ, мкмоль/л. Первичные данные и точечные оценки

№	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка СКО	Предполагаемое значение дисперсии	χ^2 набл.	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	684,66	684,66±113,58≈ (571,08; 798,24)	298,102	55400	44,914	Да
2	V ₂	696,16	696,16±123,80≈ (572,36; 819,96)	325,211	65900	44,937	Да
3	V ₃	627,70	627,70±179,16≈ (448,54; 806,86)	470,637	253000	44,937	Да
4	V ₄	1027,08	1027,08±147,15≈ (879,93; 1174,23)	386,55	93000	44,987	Да

Таблица А. 95

Небиволол: ПОЛ, мкмоль/л. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{O}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	Z набл.	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₂	V ₀	696,16	684,66	65900	55400	0,178	нет	нет	нет
2	V ₀	V ₃	684,66	627,70	55400	253000	0,796	нет	нет	нет
3	V ₄	V ₀	1027,08	684,66	93000	55400	4,787	да	да	да

Таблица А. 96

Небиволол: СОД, Ед/мл. Первичные данные и точечные оценки

№	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка СКО	Предполагаемое значение дисперсии	χ^2 набл.	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	0,26	0,26±0,04≈ (0,22; 0,30)	0,105	0,007	44,10	Да
2	V ₂	0,30	0,30±0,06≈ (0,24; 0,36)	0,158	0,016	43,687	Да
3	V ₃	0,26	0,26±0,07≈ (0,19; 0,33)	0,184	0,022	43,090	Да
4	V ₄	0,43	0,43±0,10≈ (0,33; 0,53)	0,263	0,044	44,016	Да

Таблица А. 97

Небиволол: СОД, Ед/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{O}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	Z _{набл.}	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₂	V ₀	0,30	0,26	0,016	0,007	1,420	нет	да	да
2	V ₃	V ₀	0,26	0,26	0,022	0,007	0	нет	нет	нет
3	V ₄	V ₀	0,43	0,26	0,044	0,007	3,737	да	да	да

Таблица А. 98

Небиволол: ГП, нг/мл. Первичные данные и точечные оценки

№	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка СКО	Предполагаемое значение дисперсии	χ^2 набл.	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	116,75	116,75±24,81≈ (91,94; 141,56)	65,174	2650	44,881	Да
2	V ₂	109,50	109,50±19,55≈ (89,95; 129,05)	51,356	1650	44,757	Да
3	V ₃	126,66	126,66±50,93≈ (75,73; 177,59)	133,789	11150	44,949	Да
4	V ₄	148,0	148,0±27,38≈ (120,62; 175,38)	71,925	3220	44,984	Да

Таблица А. 99

Небиволол: глутатионпероксидаза, нг/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{O}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	Z _{набл.}	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₀	V ₂	116,75	109,50	2650	1650	0,595	нет	нет	нет
2	V ₃	V ₀	126,66	116,75	11150	2650	0,454	нет	нет	нет
3	V ₄	V ₀	148,0	116,75	3220	2650	2,196	да	да	да

Таблица А. 100

Небиволол: метаболиты NO, мкМ. Первичные данные и точечные оценки

№	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка СКО	Предполагаемое значение дисперсии	χ^2 набл.	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	7,62	7,62±1,25≈ (6,37; 8,87)	3,284	6,8	44,407	Да
2	V ₂	16,9	16,9±5,96≈ (10,94; 22,86)	15,656	153	44,857	Да
3	V ₃	12,01	12,01±5,41≈ (6,60; 17,42)	14,212	126	44,885	Да
4	V ₄	11,58	11,58±2,14≈ (9,44; 13,72)	5,622	20	44,250	Да

Таблица А. 101

Небиволол: метаболиты NO, мкМ. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	Z _{набл.}	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₂	V ₀	16,9	7,62	153	6,8	3,953	да	да	да
2	V ₃	V ₀	12,01	7,62	126	6,8	2,051	да	да	да
3	V ₄	V ₀	11,58	7,62	20	6,8	4,119	да	да	да

4.10. Статистический анализ исследуемых показателей в различные сроки наблюдения в группе L-аргинина консервативное лечение (n=29)

При доверительной вероятности 95% и 28 степенях свободы коэффициент Стьюдента $t_{0,95; 28} = 2,05$; область принятия гипотезы о равенстве неизвестной дисперсии конкретному значению: $15 < x^2_{набл.} < 45$.

Таблица А. 102

L-аргинин: Э-1, фмоль/мл. Первичные данные и точечные оценки

№пп	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$x^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	0,55	$0,55 \pm 0,21 \approx (0,34; 0,76)$	0,552	0,19	44,904	Да
2	V ₂	0,50	$0,50 \pm 0,13 \approx (0,37; 0,63)$	0,341	0,075	43,412	Да
3	V ₃	0,35	$0,35 \pm 0,10 \approx (0,25; 0,45)$	0,263	0,045	43,039	Да
4	V ₄	0,31	$0,31 \pm 0,12 \approx (0,19; 0,43)$	0,315	0,065	42,743	Да

Таблица А. 103

L-аргинин: Эндотелин-1, фмоль/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	Z _{набл.}	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₀	V ₂	0,55	0,50	0,19	0,075	0,523	нет	нет	нет
2	V ₀	V ₃	0,55	0,35	0,19	0,045	2,222	да	да	да
3	V ₀	V ₄	0,55	0,31	0,19	0,065	2,559	да	да	да

Таблица А. 104

L-аргинин: СРБ. Первичные данные и точечные оценки

№пп	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	12,83	12,83±5,23 _≈ (7,60; 18,06)	13,739	118	44,791	Да
2	V ₂	8,83	8,83±1,77 _≈ (7,06; 10,60)	4,650	13,5	44,847	Да
3	V ₃	5,75	5,75±0,47 _≈ (5,28; 6,22)	1,235	1	42,706	Да
4	V ₄	5,0	5,0±0,25 (5,25; 4,75)	1,34	1,6	43,7	Да

Таблица А. 105

L-аргинин: СРБ. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₀	V ₂	12,83	8,83	118	13,5	1,878	да	да	да
2	V ₀	V ₃	12,83	5,75	118	1	3,495	да	да	да
3	V ₀	V ₄	12,83	5,0	118	1	3,23	да	да	да

Таблица А. 106

L-аргинин: VСAM, нг/мл. Первичные данные и точечные оценки

№пп	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	869,93	869,93±71,66 _≈ (798,27; 941,59)	188,244	22200	44,694	Да
2	V ₂	791,74	791,74±64,20 _≈ (727,54; 855,94)	168,648	17700	44,778	Да
3	V ₃	697,5	697,5±56,90 _≈ (640,6; 754,4)	149,471	14000	44,683	Да
4	V ₄	656,66	656,66±44,84 _≈ (611,82; 701,5)	117,791	8700	44,654	Да

Таблица А. 107

L-аргинин: VCAM, нг/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₀	V ₂	869,93	791,74	22200	17700	2,108	да	да	да
2	V ₀	V ₃	869,93	697,5	22200	14000	4,880	да	да	да
3	V ₀	V ₄	869,93	656,66	22200	8700	6,534	да	да	да

Таблица А. 108

L-аргинин: ICAM, нг/мл. Первичные данные и точечные оценки

№пп	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	350,46	350,46±32,37≈ (318,09; 382,83)	85,033	4500	44,991	Да
2	V ₂	382,13	382,13±29,88≈ (352,25; 412,01)	78,492	3850	44,807	Да
3	V ₃	442,29	442,91±39,19≈ (403,10; 481,48)	102,949	6600	44,963	Да
4	V ₄	411,5	411,5±55,2≈ (353,6; 466,7)	145,005	13100	44,942	Да

Таблица А. 109

L-аргинин: ICAM, нг/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₂	V ₀	382,13	350,46	3850	4500	1,866	да	да	да
2	V ₃	V ₀	442,29	350,46	6600	4500	4,694	да	да	да
3	V ₄	V ₀	411,5	350,46	13100	4500	2,478	да	да	да

Таблица А.110

L-аргинин: ПОЛ, мкмоль/л. Первичные данные и точечные оценки

№пп	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	709,29	709,29±120,15 _~ (589,14; 829,44)	315,623	62000	44,989	Да
2	V ₂	811,13	811,13±131,8 _~ (679,33; 942,93)	346,227	75000	44,753	Да
3	V ₃	1031,08	1031,08±246,73 _~ (784,35; 1277,81)	648,137	262000	44,894	Да
4	V ₄	953,65	953,65±210,73 _~ (742,92; 1164,38)	553,569	191000	44,923	Да

Таблица А. 111

L-аргинин: ПОЛ, мкмоль/л. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₂	V ₀	811,13	709,29	75000	62000	1,482	нет	да	да
2	V ₃	V ₀	1031,08	709,29	262000	62000	3,044	да	да	да
3	V ₄	V ₀	953,65	709,29	191000	62000	3,445	да	да	да

Таблица А. 112

L-аргинин: СОД, Ед/мл. Первичные данные и точечные оценки

№пп	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	0,24	0,24±0,07 _~ (0,17; 0,31)	0,184	0,022	43,090	Да
2	V ₂	0,29	0,29±0,05 _~ (0,24; 0,34)	0,131	0,011	43,683	Да
3	V ₃	0,31	0,31±0,07 _~ (0,24; 0,38)	0,184	0,022	43,090	Да
4	V ₄	0,34	0,34±0,03 _~ (0,31; 0,37)	0,079	0,004	43,687	Да

Таблица А. 113

L-аргинин: СОД, Ед/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₂	V ₀	0,29	0,24	0,011	0,022	1,482	нет	да	да
2	V ₃	V ₀	0,31	0,24	0,022	0,022	1,797	да	да	да
3	V ₄	V ₀	0,34	0,24	0,004	0,022	3,340	да	да	да

Таблица А. 114

L-аргинин: ГП, нг/мл. Первичные данные и точечные оценки

№пп	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	125,67	125,67±25,66~ (100,01; 151,33)	67,407	2850	44,640	Да
2	V ₂	109,66	109,66±22,26~ (87,40; 131,92)	58,475	2150	44,531	Да
3	V ₃	125,5	125,50±46,70~ (107,8; 120,2)	122,677	9450	44,592	Да
4	V ₄	183,0	183,0±37,04~ (145,96; 220,04)	97,301	5900	44,930	Да

Таблица А. 115

L-аргинин: глутатионпероксидаза, нг/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₀	V ₂	125,67	109,66	2850	2150	1,219	нет	нет	да
2	V ₀	V ₃	125,67	125,5	2850	9450	0,008	нет	нет	нет
3	V ₄	V ₀	183,0	125,67	5900	2850	3,300	да	да	да

Таблица А. 116

L-аргинин: метаболиты NO, мкМ. Первичные данные и точечные оценки

№пп	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	5,2	5,2±1,8~ (3,4; 7,0)	4,728	14	44,708	Да
2	V ₂	10,27	10,27±3,71~ (6,56; 13,98)	9,746	60	44,326	Да
3	V ₃	7,99	7,99±1,0~ (6,99; 8,99)	2,627	4,3	44,938	Да
4	V ₄	8,66	8,66±3,25~ (5,41; 11,91)	8,537	46	44,362	Да

Таблица А. 117

L-аргинин: метаболиты NO, мкМ. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₂	V ₀	10,27	5,2	60	14	3,174	да	да	да
2	V ₃	V ₀	7,99	5,2	4,3	14	3,512	да	да	да
3	V ₄	V ₀	8,66	5,2	46	14	2,405	да	да	да

4.11. Статистический анализ исследуемых показателей в различные сроки наблюдения в группе периндоприла консервативное лечение (n=30)

При доверительной вероятности 95% и 29 степенях свободы коэффициент Стьюдента $t_{0,95;29}=2,04$; область принятия гипотезы о равенстве неизвестной дисперсии конкретному значению: $16 < x^2_{набл.} < 46$.

Таблица А. 118

Периндоприл: Э-1, фмоль/мл. Первичные данные и точечные оценки

№	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$x^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	0,86	$0,86 \pm 0,29 \approx (0,57; 1,15)$	0,779	0,383	45,949	Да
2	V ₂	0,66	$0,66 \pm 0,09 \approx (0,57; 0,75)$	0,242	0,037	45,902	Да
3	V ₃	0,67	$0,67 \pm 0,02 \approx (0,65; 0,69)$	0,054	0,002	42,282	Да
4	V ₄	0,52	$0,52 \pm 0,05 \approx (0,47; 0,57)$	0,134	0,012	43,394	Да

Таблица А. 119

Периндоприл: Эндотелин-1, фмоль/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	Z _{набл.}	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₀	V ₂	0,86	0,66	0,383	0,037	1,690	да	да	да
2	V ₀	V ₃	0,86	0,67	0,383	0,002	1,677	да	да	да
3	V ₀	V ₄	0,86	0,52	0,383	0,012	2,963	да	да	да

Таблица А. 120

Периндоприл: СРБ. Первичные данные и точечные оценки

№	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	7,0	7,0±1,29≈ (5,71; 8,29)	3,464	5,4	45,743	Да
2	V ₂	9,6	9,6±3,42≈ (6,18; 13,02)	9,182	54,2	45,958	Да
3	V ₃	7,0	7,0±1,55≈ (5,45; 8,55)	4,162	11,1	45,256	Да
4	V ₄	6,14	6,14±0,98≈ (5,16; 7,12)	2,631	4,4	45,623	Да

Таблица А. 121

Периндоприл: СРБ. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	Z _{набл.}	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₂	V ₀	9,6	7,0	54,2	8,4	1,799	да	да	да
2	V ₀	V ₃	7,0	7,0	8,4	11,1	0	нет	нет	нет
3	V ₀	V ₄	7,0	6,14	8,4	4,4	1,316	нет	да	да

Таблица А. 122

Периндоприл: VСAM, нг/мл. Первичные данные и точечные оценки

№	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	745,7	745,7±68,40≈ (677,3; 814,1)	183,648	21300	45,919	Да
2	V ₂	109,3	109,3±15,49≈ (93,81; 124,79)	41,589	1100	45,599	Да
3	V ₃	882,85	882,85±26,35≈ (856,5; 909,2)	70,748	3160	45,935	Да
4	V ₄	603,57	603,57±78,19≈ (525,38; 681,76)	209,933	27800	45,974	Да

Таблица А.123

Периндоприл: VСAM, нг/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	Z _{набл.}	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₀	V ₂	745,7	109,3	21300	1100	23,290	да	да	да
2	V ₃	V ₀	882,85	745,7	3160	21300	4,803	да	да	да
3	V ₀	V ₄	745,7	603,57	21300	27800	3,513	да	да	да

Таблица А. 124

Периндоприл: ICAM, нг/мл. Первичные данные и точечные оценки

№	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка СКО	Предполагаемое значение дисперсии	χ^2 _{набл.}	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	303,88	303,88±9,74≈ (294,14; 313,62)	26,151	432	45,908	Да
2	V ₂	294,60	294,60±12,04≈ (282,56; 306,64)	32,326	660	45,915	Да
3	V ₃	332,28	332,28±11,91≈ (320,37; 344,19)	31,977	660	44,929	Да
4	V ₄	343,42	343,42±13,77≈ (429,65; 457,19)	36,971	862	45,985	Да

Таблица А. 125

Периндоприл: ICAM, нг/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	Z _{набл.}	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₀	V ₂	303,88	294,60	432	660	1,538	нет	да	да
2	V ₃	V ₀	332,28	303,88	660	432	4,707	да	да	да
3	V ₄	V ₀	443,42	303,88	862	432	21,247	да	да	да

Таблица А. 126

Периндоприл: ПОЛ, мкмоль/л. Первичные данные и точечные оценки

№	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка СКО	Предполагаемое значение дисперсии	χ^2 _{набл.}	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	873,18	873,18±13,72≈ (859,46; 886,9)	36,837	860	45,758	Да
2	V ₂	924,52	924,52±12,40≈ (912,12; 936,92)	33,293	700	45,920	Да
3	V ₃	960,82	960,82±16,42≈ (944,4; 977,24)	44,086	1230	45,824	Да
4	V ₄	1107,86	1107,86±9,08≈ (1098,78; 1116,94)	24,379	380	45,357	Да

Таблица А. 127

Периндоприл: ПОЛ, мкмоль/л. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	Z _{набл.}	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₂	V ₀	924,52	873,18	700	860	7,120	да	да	да
2	V ₃	V ₀	960,82	873,18	1230	860	10,5	да	да	да
3	V ₄	V ₀	1107,86	873,18	380	860	36,503	да	да	да

Таблица А. 128

Периндоприл: СОД, Ед/мл. Первичные данные и точечные оценки

№	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка СКО	Предполагаемое значение дисперсии	χ^2 _{набл.}	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	0,16	0,16±0,05~ (0,11; 0,21)	0,134	0,012	43,394	Да
2	V ₂	0,28	0,28±0,07~ (0,21; 0,35)	0,188	0,023	44,564	Да
3	V ₃	0,33	0,33±0,04~ (0,29; 0,37)	0,107	0,008	43,503	Да
4	V ₄	0,36	0,36±0,07~ (0,29; 0,43)	0,188	0,023	44,564	Да

Таблица А. 129

Периндоприл: СОД, Ед/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	Z _{набл.}	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₂	V ₀	0,28	0,16	0,023	0,012	3,513	да	да	да
2	V ₃	V ₀	0,33	0,16	0,008	0,012	6,584	да	да	да
3	V ₄	V ₀	0,36	0,16	0,023	0,012	5,855	да	да	да

Таблица А. 130

Периндоприл: ГП, нг/мл. Первичные данные и точечные оценки

№	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка СКО	Предполагаемое значение дисперсии	χ^2 _{набл.}	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	126,85	126,85±2,64~ (124,21; 129,49)	7,089	32	45,543	Да
2	V ₂	128,0	128,0±8,51~ (119,49; 136,51)	22,849	330	45,880	Да
3	V ₃	176,85	176,85±7,23~ (169,62; 184,08)	19,412	238	45,916	Да
4	V ₄	186,66	186,66±9,87~ (176,79; 196,53)	26,500	444	45,868	Да

Таблица А. 131

Периндоприл: глутатионпероксидаза, нг/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	Z _{набл.}	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₂	V ₀	128,0	126,85	330	32	0,331	нет	нет	нет
2	V ₃	V ₀	176,85	126,85	258	32	16,082	да	да	да
3	V ₄	V ₀	186,66	126,85	444	32	15,015	да	да	да

Таблица А. 132

Периндоприл: метаболиты NO, мкМ. Первичные данные и точечные оценки

№	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	7,0	7,0±1,56 _≈ (5,44; 8,56)	4,189	11,1	45,845	Да
2	V ₂	9,31	9,31±1,05 _≈ (10,94; 22,86)	2,819	5,1	45,188	Да
3	V ₃	12,33	12,33±1,01 _≈ (11,32; 13,34)	2,712	4,7	45,382	Да
4	V ₄	13,15	13,5±1,99 _≈ (11,16; 15,14)	5,343	18	45,993	Да

Таблица А. 133

Периндоприл: метаболиты NO, мкМ. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	Z _{набл.}	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₂	V ₀	9,31	7,0	5,1	11,1	3,144	да	да	да
2	V ₃	V ₀	12,33	7,0	4,7	11,1	7,344	да	да	да
3	V ₄	V ₀	13,15	7,0	18	11,1	6,244	да	да	да

4.12. Статистический анализ исследуемых показателей в различные сроки наблюдения в группе лозартана консервативное лечение (n=29)

При доверительной вероятности 95% и 27 степенях свободы коэффициент Стьюдента $t_{0,95; 27} = 2,05$; область принятия гипотезы о равенстве неизвестной дисперсии конкретному значению: $14,5 < \chi^2_{набл.} < 43$.

Таблица А. 134

Лозартан: Эндотелин-1, фмоль/мл. Первичные данные и точечные оценки

№пп	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	0,54	0,54±0,07 _≈ (0,47; 0,61)	0,1807	0,021	41,982	Да
2	V ₂	0,45	0,45±0,03 _≈ (0,42; 0,48)	0,0774	0,004	40,438	Да
3	V ₃	0,60	0,60±0,07 _≈ (0,53; 0,67)	0,1807	0,021	41,982	Да
4	V ₄	0,54	0,54±0,11 _≈ (0,43; 0,64)	0,2839	0,051	42,6702	Да

Таблица А. 135

Лозартан: Эндотелин-1, фмоль/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₀	V ₂	0,54	0,45	0,021	0,004	3,012	да	да	да
2	V ₃	V ₀	0,60	0,54	0,021	0,021	1,549	нет	да	да
3	V ₄	V ₀	0,54	0,54	0,051	0,021	0	нет	нет	нет

Таблица А. 136

Лозартан: СРБ. Первичные данные и точечные оценки

№пп	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	10,2	10,2±3,31 _≈ (6,89; 13,51)	8,544	45,9	42,941	Да
2	V ₂	9,5	9,5±3,2 _≈ (6,3; 11,7)	8,260	43,3	42,544	Да
3	V ₃	7,0	7,0±2,0 _≈ (5,0; 9,0)	5,162	16,8	42,824	Да
4	V ₄	7,8	7,8±1,9 _≈ (5,7; 9,7)	4,904	15,2	42,719	Да

Таблица А. 137

Лозартан: СРБ. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₀	V ₂	10,2	9,5	45,9	43,3	0,392	нет	нет	нет
2	V ₀	V ₃	10,2	7,0	45,9	16,8	2,138	да	да	да
3	V ₀	V ₄	10,2	7,8	45,9	15,2	1,625	нет	да	да

Таблица А. 138

Лозартан: VСAM, нг/мл. Первичные данные и точечные оценки

№пп	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	1080,41	1080,41±55,52 _≈ (1024,89; 1135,93)	143,309	12900	42,985	Да
2	V ₂	1162,86	1162,86±99,37 _≈ (1063,49; 1262,23)	256,496	41400	42,907	Да
3	V ₃	926,16	926,16±115,20 _≈ (810,96; 1041,36)	297,357	55600	42,938	Да
4	V ₄	584,0	584,0±70,59 _≈ (513,41; 654,59)	182,208	20900	42,890	Да

Таблица А. 139

Лозартан: VСAM, нг/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	Z _{набл.}	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₂	V ₀	1162,86	1080,41	41400	12900	1,872	да	да	да
2	V ₀	V ₃	1080,41	926,16	12900	55600	3,119	да	да	да
3	V ₀	V ₄	1080,41	584,0	12900	20900	14,2877	да	да	да

Таблица А. 140

Лозартан: ICAM, нг/мл. Первичные данные и точечные оценки

№пп	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	449,96	449,96±54,24 _≈ (395,72; 504,20)	140,005	12350	42,853	Да
2	V ₂	364,37	364,37±55,81 _≈ (308,56; 420,18)	144,058	13200	42,449	Да
3	V ₃	467,37	467,37±50,95 _≈ (416,42; 518,32)	131,513	11000	42,453	Да
4	V ₄	476,2	476,2±47,82 _≈ (428,38; 524,02)	123,434	9570	42,985	Да

Таблица А. 141

Лозартан: ICAM, нг/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	Z _{набл.}	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₀	V ₂	449,96	364,37	12350	13200	2,833	да	да	да
2	V ₃	V ₀	467,37	449,96	11000	12350	0,603	нет	нет	нет
3	V ₄	V ₀	476,2	449,96	9570	12350	0,938	нет	нет	нет

Таблица А. 142

Лозартан: ПОЛ, мкмоль/л. Первичные данные и точечные оценки

№пп	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	437,12	437,12±93,88 _~ (343,24; 531,0)	242,325	37000	42,851	Да
2	V ₂	736,84	736,84±97,2 _~ (639,64; 834,04)	250,895	39650	42,865	Да
3	V ₃	726,91	726,91±120,54 _~ (606,37; 847,45)	311,14	61000	42,849	Да
4	V ₄	1072,02	1072,02±186,66 _~ (885,36; 1258,68)	481,811	146000	42,930	Да

Таблица А. 143

Лозартан: ПОЛ, мкмоль/л. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₀	V ₂	736,84	437,12	37000	39650	5,728	да	да	да
2	V ₃	V ₀	726,91	437,12	61000	37000	4,898	да	да	да
3	V ₄	V ₀	1072,02	437,12	146000	37000	7,853	да	да	да

Таблица А. 144

Лозартан: СОД, Ед/мл. Первичные данные и точечные оценки

№пп	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	0,34	0,34±0,15 _~ (0,19; 0,49)	0,387	0,095	42,566	Да
2	V ₂	0,48	0,48±0,04 _~ (0,44; 0,52)	0,103	0,007	40,920	Да
3	V ₃	0,61	0,61±0,26 _~ (0,35; 0,87)	0,671	0,283	42,956	Да
4	V ₄	0,42	0,42±0,10 _~ (0,32; 0,52)	0,258	0,042	42,791	Да

Таблица А. 145

Лозартан: СОД, Ед/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₂	V ₀	0,48	0,34	0,007	0,095	2,319	да	да	да
2	V ₃	V ₀	0,61	0,34	0,283	0,095	2,324	да	да	да
3	V ₄	V ₀	0,42	0,34	0,042	0,095	1,144	нет	нет	да

Таблица А. 146

Лозартан: ГП, нг/мл. Первичные данные и точечные оценки

№пп	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	101,2	101,2±21,26 _~ (79,94; 122,46)	54,877	1900	42,795	Да
2	V ₂	112,0	112,0±37,17 _~ (74,83; 149,17)	95,944	5800	42,852	Да
3	V ₃	162,0	162,0±24,71 _~ (137,29; 186,71)	63,782	2600	42,246	Да
4	V ₄	161,2	161,2±30,67 _~ (130,53; 191,87)	79,166	4000	42,304	Да

Таблица А. 147

Лозартан: глутатионпероксидаза, нг/мл. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₂	V ₀	112,0	101,2	5800	1900	0,651	нет	нет	нет
2	V ₃	V ₀	162,0	101,2	2600	1900	4,796	да	да	да
3	V ₄	V ₀	161,2	101,2	4000	1900	4,133	да	да	да

Таблица А. 148

Лозартан: метаболиты NO, мкМ. Первичные данные и точечные оценки

№пп	Визит	Точечная оценка м.о.	Доверительный интервал для м.о.	Точечная оценка для СКО	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	V ₀	7,33	7,33±3,09 _~ (4,24; 10,42)	7,976	40	42,941	Да
2	V ₂	10,99	10,99±2,07 _~ (8,92; 13,06)	5,343	18	42,822	Да
3	V ₃	10,03	10,03±3,36 _~ (6,67; 13,39)	8,673	48	42,312	Да
4	V ₄	14,8	14,8±3,3 _~ (11,5; 18,1)	8,518	48	40,813	Да

Таблица А. 149

Лозартан: метаболиты NO, мкМ. Сравнение средних

№	Показатель X	Показатель Y	\bar{X}	\bar{Y}	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	V ₂	V ₀	10,99	7,33	18	40	2,543	да	да	да
2	V ₃	V ₀	10,03	7,33	48	40	1,523	нет	да	да
3	V ₄	V ₀	14,8	7,33	48	40	4,214	да	да	да