

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
Московской области
«Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М. Ф. Владимирского»

На правах рукописи

Донцов Владислав Викторович

**АМИНОТИОЛЫ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ
МИОКАРДА**

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

3.1.15 Сердечно-сосудистая хирургия

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
Шумаков Дмитрий Валерьевич

г. Москва – 2025г.

| | |
|---|----|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ: | 5 |
| ВВЕДЕНИЕ | 7 |
| Задачи исследования: | 10 |
| Научная новизна исследования заключается в том, что: | 11 |
| Теоретическая и практическая значимость. | 11 |
| Методология и методы исследования | 13 |
| Положения диссертации, выносимые на защиту.. | 13 |
| Степень достоверности и апробация результатов. | 14 |
| Личный вклад автора. | 14 |
| Внедрение в практику. | 14 |
| ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: ВЛИЯНИЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ НА АМИНОТИОЛЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА | 16 |
| 1. Ишемическая болезнь сердца | 16 |
| 1.1 Эпидемиология, смертность, инвалидизация при ишемической болезни сердца..... | 16 |
| 1.2 Традиционные методы терапевтического и хирургического лечения ишемической болезни сердца, их эффективность | 17 |
| 1.3 Роль коронарного шунтирования при ишемической болезни сердца, частота выполнения, эффективность | 18 |
| 2. Этиология и факторы риска ишемической болезни сердца..... | 19 |
| 2.1. Гипергликемия | 19 |
| 2.2 Гиперхолестеринемия | 21 |
| 2.3 Курение | 22 |
| 2.5 Гипергомоцистеинемия..... | 22 |
| 3. Патогенез ишемической болезни сердца | 24 |
| 3.1 Общая схема патогенеза | 24 |
| 3.2. Окислительный стресс в патогенезе ишемической болезни сердца..... | 24 |

| | |
|---|-----------|
| 3.3 Патогенетические процессы при коронарном шунтировании у пациентов с ишемической болезнью сердца..... | 25 |
| 4. Система аминотиолов | 27 |
| 4.1 Свойства аминотиолов | 27 |
| 4.1.1. Глутатион | 28 |
| 4.1.2. Цистеин | 31 |
| 4.1.3 Гомоцистеин | 32 |
| 4.1.4 Цистеинилглицин | 33 |
| 4.2 Изменения системы аминотиолов при нарушениях, лежащих в основе патогенеза ИБС при различной патологии — с упором на физиологические эффекты | 33 |
| 4.2.1 Метаболизм глутатиона при ишемической болезни сердца | 34 |
| 4.2.2 Цистеин при ишемической болезни сердца | 36 |
| 4.2.3 Гомоцистеин при ишемической болезни сердца | 36 |
| 4.3 Изменения системы аминотиолов при коронарном шунтировании у пациентов с ишемической болезнью сердца | 43 |
| Заключение | 45 |
| ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 46 |
| Характеристика базы исследования | 46 |
| Программа исследования | 48 |
| Клиническая характеристика обследуемых пациентов | 51 |
| Методы исследования. | 52 |
| Клинические. | 52 |
| Электрокардиография. | 53 |
| Анализ газового состава крови и кислотно-щелочного равновесия. | 53 |
| Общий (клинический) анализ крови. | 53 |
| Эхокардиография | 53 |
| Анализ уровня аминотиолов в плазме крови..... | 54 |
| <i>Определение глутатиона и окисленной формы глутатиона</i> | <i>54</i> |
| <i>Определение аминотиолов в плазме.....</i> | <i>54</i> |

| | |
|--|-----------|
| <i>Определение S-аденозилметионина и S-аденозилгомоцистеина в плазме.....</i> | <i>55</i> |
| Анкетирование | 55 |
| Методы лечения | 56 |
| Статистические методы исследования..... | 57 |
| ГЛАВА 3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ КОНЦЕНТРАЦИИ АМИНОТИОЛОВ В КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПОДВЕРГШИХСЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА..... | 58 |
| ГЛАВА 4. КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ УРОВНЯ МАРКЕРОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПЕРЕНЕСШИХ ХИРУРГИЧЕСКУЮ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЮ МИОКАРДА, С КЛИНИЧЕСКИМИ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫМИ ДАННЫМИ..... | 70 |
| ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ | 79 |
| ВЫВОДЫ..... | 94 |
| РЕКОМЕНДАЦИИ В ПРАКТИКУ | 95 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 96 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

АФК – активные формы кислорода;

ГМКС - гладкомышечные клетки сосудов;

ДИ – доверительный интервал;

ИБС – ишемическая болезнь сердца;

ИМбпST - инфаркт миокарда без подъема сегмента ST;

КШ – коронарное шунтирование;

ЛПНП и ЛПВП – липопротеины низкой и высокой плотности;

МДА – малоновый диальдегид;

ОИМ – острый инфаркт миокарда;

ОКС – острый коронарный синдром;

ОР – относительный риск;

ОС – окислительный стресс;

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование;

СД – сахарный диабет;

СН – сердечная недостаточность;

СПВ – скорость пульсовой волны;

СРБ – С-реактивный белок;

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания;

ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка;

ХСН – хроническая сердечная недостаточность;

ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство;

АОРPs – продукты глубокого окисления белков;

bGSH – уровень глутатиона в крови, blood glutathione;

Е - пиковая скорость трансмитрального кровотока, максимальная скорость раннего наполнения, зависит от давления в ЛП, процессов релаксации ЛЖ и возраста. Параметр оценки диастолической функции ЛЖ

GPX4 – глутатин пероксидаза 4, glutathione peroxidase 4;

GRACE - Глобальный регистр острых коронарных событий;

GSSG – дисульфид глутатиона;

MAPSE - амплитуда систолического движения фиброзного кольца митрального клапана

MPI - индексом производительности миокарда

RS – окислительно-восстановительный статус, redox status,

S см/с - скоростью фиброзного кольца в систолу до операции

SAH – S-аденозилгомоцистеин;

SOD – супероксиддисмутаза;

TAPSE - систолическая экскурсия кольца трёхстворчатого клапана

tCG – общий уровень цистеинглицина, total cysteinylglycine;

tCys – общий уровень цистеина, total cysteine;

tGSH – общий уровень глутатиона, total glutathione;

tHcy – общий уровень гомоцистеина, total homocysteine;

Ve"(лат, септ) см/сек - величина скорости движения фиброзного кольца митрального клапана во время раннего наполнения ЛЖ;

A - максимальная скорость предсердной систолы. Параметр оценки диастолической функции ЛЖ;

E/A - при исследовании трансмитрального кровотока - соотношение скоростей раннего (E) и позднего (A) диастолического наполнения (E/A), нормальные показатели E/A находятся в интервале значений от 1,0 до 2,0 (E > A). Параметр оценки диастолической функции ЛЖ;

E/e - среднее отношение ранней диастолической скорости потока митрального клапана к средней ранней диастолической скорости движения митрального кольца (в норме >14);

SAM – S-аденозилметионин.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследований. В контексте ишемической болезни сердца (ИБС), эндотелиальная дисфункция и повышенный сосудистый окислительный стресс выступают в качестве прогностических факторов (Heitzer T et al., 2001; Вартанова О.А. и соавт., 2008; Кратнов А. Е. и соавт., 2005; Yang Q and He GW, 2019). Производство активных форм кислорода (АФК) и последующие изменения колебательного напряжения сдвига могут быть связующим звеном между гипергликемией и прогрессированием ИБС (Кошельская О. А. и соавт., 2021; Аникин Д. А. и соавт., 2022).

ИБС тесно связана с окислительным стрессом (ОС), состоянием, при котором нарушается баланс между образованием АФК и их элиминацией, что приводит к преобладанию продукции АФК (Аникин Д. А. и соавт., 2022). В условиях ОС уровни АФК могут значительно возрасть, вызывая повреждение клеточных молекул, таких как липиды, белки и ДНК (Gupta R. K. et al., 2014; Gwozdziński K et al., 2020). Основные типы АФК, способствующие окислительному повреждению сердца, включают супероксид-анион ($O_2^{\bullet-}$), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал ($\bullet OH$) и пероксинитрит ($ONOO^-$) (Zakkar M. et al., 2015). ОС связан с сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как гиперхолестеринемия, гипергликемия, курение, ожирение, гипергомоцистеинемия, и является неотъемлемой частью таких патологических процессов, как атеросклероз, эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия (Корякина Л. Б. и соавт., 2013; Федин А. И. и соавт., 2015). По данным клинических исследований, у пациентов с ИБС наблюдалось повышение ОС и снижение антиоксидантного статуса (Varadhan S et al., 2022; Bastani A et al., 2018; Causse E et al., 2017).

ОС приводит к нарушению функции клеток и может увеличить вероятность развития осложнений во время или после операции коронарного шунтирования (КШ) (Valerio V et al., 2019). Известно, что в патогенезе

послеоперационных осложнений КШ, таких как мерцательная аритмия, тромбоз шунта, СД, заболевания почек, легких, важную роль играет ОС (Zakkar M et al., 2015; Boneberg R et al., 2021).

Таким образом, изучение различных аспектов ОС может способствовать минимизации рисков осложнений КШ и определению новых целей медицинской подготовки пациентов к этой операции.

Увеличение общего уровня гомоцистеина (tHcy) обнаружено в послеоперационном периоде КШ (1-6 нед), причем оно не было обусловлено такими «тривиальными» факторами регуляции гомоцистеина, как снижение функции почек или уровня витамина B9 (Jeremy JY et al., 2002). В то же время наличие тесной связи между уровнями tHcy и тропонина Т в послеоперационном периоде КШ указывает на то, что гомоцистеин является фактором или маркером повреждения миокарда (Liu L et al., 2022).

При патофизиологических состояниях, связанных с ОС, наблюдается общее увеличение потребности в глутатионе для антиоксидантных реакций, реакций конъюгации и восстановления дисульфидов белков (Li S et al., 2009). Так, повышение уровня глутатиона в крови (bGSH) наблюдалось в раннем послеоперационном периоде при КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК) (Dogan A and Turker FS, 2017). Более 99% пула bGSH сосредоточено в эритроцитах, поэтому после массивной кровопотери (более 10% объема циркулирующей крови) происходит гемодилюция и уровень bGSH должен снижаться. Однако в исследовании (Yildiz D et al., 2021) через 7 дней после КШ обнаружено повышение концентрации GSH в эритроцитах.

Данные о влиянии КШ на аминокислоты плазмы остаются неполными и противоречивыми. В настоящее время недостаточно информации об изменении общего уровня цистеина (tCys), общего уровня цистеинглицина (tCG) и общего уровня глутатиона (tGSH) в системном кровообращении в раннем послеоперационном периоде КШ. Установлено, что с первых минут реперфузии и в первые сутки после операции уровень восстановленного глутатиона в плазме крови существенно снижается (Oda M et al., 2022), однако

не известно, как этот показатель меняется в последующий период. Значительное увеличение уровня дисульфида глутатиона (GSSG) в крови/плазме и дисульфида GSH-Cys в плазме также было обнаружено в первые 30 минут реперфузии при холодовой интермиттирующей кардиоплегии (Jersin RÅ et al., 2022; Karu I et al., 2005). В исследовании Jeremy JY и соавт. (Jeremy JY et al., 2002) повышение уровня tHcy наблюдалось через 6 дней после КШ. Однако (Granitzer S et al., 2021) не обнаружили повышения этого показателя на 5-й день, а выявили его снижение в первый день.

Плазменный пул аминотиолов, с одной стороны, оказывает существенное влияние на метаболизм глутатиона в тканях сосудов и сердца, а с другой – может отражать его нарушения. КШ, в свою очередь, можно рассматривать как процедуру, запускающую стрессовые и адаптивные механизмы, способные оказывать существенное влияние на метаболизм аминотиолов. Однако на сегодняшний день данные об этом влиянии КШ фрагментарны. Для понимания процессов, происходящих в аминотиоловой системе при ИБС и КШ, важно обнаружить не только сдвиги концентраций этих маркеров, но и выявить наличие или отсутствие их ассоциации друг с другом. В настоящее время еще недостаточно информации об особенностях аминотиоловой системы у больных ИБС и об изменениях в этой системе в послеоперационном периоде после КШ.

Разработанность темы исследования.

Роль маркеров ОС при хирургической реваскуляризации миокарда изучается в контексте их влияния на повреждение миокарда и восстановление функции сердца после операции. При хирургической реваскуляризации миокарда, особенно с использованием искусственного кровообращения (ИК), наблюдается активация ОС и системного воспалительного ответа в раннем послеоперационном периоде. Исследования показывают, что показатели индуцированного окисления крови повышены по сравнению с нормой, но не зависят существенно от метода реваскуляризации — с ИК или на работающем сердце (off-pump). Эти изменения носят транзиторный характер и чаще всего

регрессируют через несколько месяцев после операции (Шерешнева М. В. и соавт., 2022).

Помимо аминотиолов, среди маркеров окислительного стресса выделяют малоновый диальдегид (МДА), супероксиддисмутазу (SOD), продукты глубокого окисления белков (AOPPs). У пациентов с сердечной недостаточностью и ИБС, в том числе после хирургической реваскуляризации, отмечается повышение уровня МДА и AOPPs, а также изменение активности антиоксидантных ферментов, что свидетельствует о наличии окислительного повреждения (Полунина Е. А. и соавт., 2018).

ОС тесно связан с повреждением миокарда, что подтверждается исследованиями на пациентах с различными сердечными патологиями, включая тех, кто перенес хирургическую реваскуляризацию. Изучение динамики маркеров ОС позволяет оценить степень повреждения, может служить индикатором эффективности лечения и прогнозировать восстановление функции миокарда (Беленков Ю. Н. и соавт., 2019).

Таким образом, современные исследования подтверждают значимость мониторинга маркеров ОС при хирургической реваскуляризации миокарда для оценки риска осложнений и улучшения клинических исходов.

Цель исследования: определить роль уровня маркеров окислительного стресса у пациентов с ишемической болезнью сердца при хирургической реваскуляризации миокарда.

Задачи исследования:

1. Определить уровень концентрации аминотиолов в крови у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся хирургической реваскуляризации миокарда.

2. Сопоставить уровень маркеров окислительного стресса у больных с ишемической болезнью сердца, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда, с клиническими и инструментальными данными, с целью выявления корреляции в дооперационном, ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах.

3. Изучить динамику изменения уровней маркеров окислительного стресса в раннем и отдаленном послеоперационном периодах после реваскуляризации миокарда.

Научная новизна исследования заключается в том, что:

- Впервые определено значение концентрации аминотиолов в крови у пациентов с ИБС, подвергшихся хирургической реваскуляризации миокарда.
- Выявлена корреляция между уровнем маркеров окислительного стресса у больных с ИБС, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда, с клиническими и инструментальными данными (ЭХОКГ) в дооперационном, ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах.
- Впервые проведен анализ динамики изменения уровней маркеров окислительного стресса в раннем и отдаленном послеоперационном периодах у больных с ИБС после реваскуляризации миокарда.

Теоретическая и практическая значимость исследований

В результате анализа результатов определена роль концентрации аминотиолов в крови у пациентов с ишемической болезнью сердца в дооперационном, ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах.

Выявлена корреляции уровней маркеров окислительного стресса с клиническими и инструментальными данными у больных с ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда.

На основании выявленной корреляции уровней маркеров окислительного стресса с клиническими и инструментальными данными, определены предикторы развития нежелательных событий в раннем и позднем послеоперационном периоде.

В результате анализа определения уровня маркеров, оценки показателей ЭХОКГ и данных общего и биохимического анализов крови у больных, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда, разработан алгоритм ведения пациентов в послеоперационном периоде.

Выявленные факторы риска и разработанный алгоритм лечения больных с ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда позволят снизить частоту развития послеоперационных осложнений.

Внедрение алгоритма контроля больных с ИБС позволит снизить частоту и продолжительность госпитализации, повысит эффективность хирургической помощи.

Практическая значимость результатов работы и рекомендаций для практического здравоохранения заключается в определении новых маркеров ОС при хирургической реваскуляризации миокарда для оценки риска осложнений и улучшения клинических исходов. В результате проведенного в рамках работы анализа были выявлены закономерности, отражающие эффективность проводимого хирургического лечения и потенциал восстановления функции сердца в послеоперационном периоде после КШ. Материалы исследования используются в работе структурных подразделений медицинских организаций, оказывающих помощь населению по профилю «сердечно-сосудистая хирургия» (кардиохирургического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»).

Материалы проведенного исследования могут быть использованы:

- органами управления здравоохранением при разработке программ оказания специализированной медицинской помощи населению по профилю «Сердечно-сосудистая хирургия»;
- руководителями структурных подразделений и врачами-сердечно-сосудистыми хирургами для повышения эффективности хирургического лечения при ИБС;
- образовательными организациями высшего, среднего и дополнительного профессионального образования при реализации программ обучения студентов, клинических ординаторов и аспирантов, в программах курсов повышения квалификации для врачей-сердечно-сосудистых хирургов.

Методология и методы исследования.

На основании применения аналитического метода (анализ результатов отечественных и зарубежных исследований, нормативно-правовой базы) были определены направления исследования, сформулированы цель, задачи исследования, подобраны источники информации, проведен статистический анализ, выполнен анализ собранных данных, сформулированы выводы, разработаны рекомендации для внедрения в практику. Статистическая обработка материала включала методы описательной статистики (расчет средних величин, медиан и долей), а также вычисление критериев хи-квадрат, Фишера, Стьюдента, Манна-Уитни и Фридмана.

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Уровень оксидативного стресса у пациентов с ИБС и сердечной недостаточностью повышен, и на снижение потенциала антиоксидантной защиты указывает снижение уровня глутатиона у пациентов с ИБС перед АКШ в сравнении со здоровыми добровольцами. Соотношение GSH/GSSG у пациентов с ИБС перед АКШ ниже, чем у здоровых лиц при одинаковом уровне окисленной формы глутатиона (GSSG), что также говорит о снижении антиоксидантной защиты.

2. Обратная зависимость между редокс-потенциалом аминотиоловых соединений и тяжестью послеоперационного состояния подтверждается комплексной оценкой (эхокардиографические параметры и биохимические маркеры окислительного стресса).

3. После АКШ наблюдается нарушение редокс-равновесия, сопровождающееся неполной нейтрализацией реактивных кислородных метаболитов. В течение года после операции АКШ отмечается прогрессирующее истощение цистеина, приводящее к дефициту синтеза глутатиона, накоплению гомоцистеина и компенсаторной активации SAM-зависимых метаболических путей. Периоперационный стресс индуцирует расход S-аденозилметионина (SAM) на синтез катехоламинов и

фосфолипидов, вызывая снижение индекса SAM/SAH и ослабление антицитолитических/антиоксидантных эффектов.

Степень достоверности и апробация результатов.

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на изучении достаточного объема статистического материала. В работе использованы современные методы исследования. Статистическая обработка материала включала методы описательной статистики (расчет средних величин, медиан и долей), а также вычисление критериев хи-квадрат, Фишера, Стьюдента, Манна-Уитни и Фридмана. Использовались программы Microsoft Office Excel 2010 и IBM SPSS Statistics 26.0.

Основные результаты исследования были доложены на научно-практических конференциях «Современные аспекты хирургического лечения ИБС» (Москва, 2024 г.); «Актуальные аспекты хирургического лечения пациентов с мультифокальным атеросклерозом» (Москва, 2024 г.).

Личный вклад автора.

Автором лично сформулированы цель и задачи исследования, разработаны план, программа и методика исследования, сформулированы научные гипотезы, разработана анкета для опроса мнений специалистов, проведен анализ результатов исследования, обоснованы выводы и практические рекомендации. Доля участия автора в обработке данных, проведении клинических исследований и в анализе результатов составила 99%.

Внедрение в практику.

Результаты работы легли в основу научно-практической работы отделения кардиохирургического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского».

Публикации результатов исследования. По материалам и результатам исследования опубликовано 7 научных работ, включая 4 статьи,

опубликованные в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 125 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 3 глав собственных результатов, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Иллюстрирована 5 рисунками, включает 8 таблиц. В работе использовались 240 источников литературы, включая 35 отечественных и 205 зарубежных

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: ВЛИЯНИЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ НА АМИНОТИОЛЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

1. Ишемическая болезнь сердца

1.1 Эпидемиология, смертность, инвалидизация при ишемической болезни сердца

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности в Российской Федерации и во всем мире (WHO, 2024). Из 17 миллионов преждевременных смертей (в возрасте до 70 лет) от неинфекционных заболеваний в 2019 году 38% были вызваны ССЗ. По оценкам, в 2019 году от сердечно-сосудистых заболеваний умерло 17,9 миллиона человек, что составляет 32% всех случаев смерти в мире (WHO, 2024). Хотя смертность от ССЗ значительно снизилась благодаря повышению осведомленности населения, большему вниманию к факторам риска и применению научно обоснованных методов лечения, эта проблема остается одной из ключевых в здравоохранении.

ССЗ представляют собой группу заболеваний сердца и кровеносных сосудов. Они включают ишемическую болезнь сердца (ИБС); цереброваскулярную болезнь; заболевания периферических артерий; ревмокардит; врожденные пороки сердца и тромбоз глубоких вен и тромбоз легочной артерии (WHO, 2024). В свою очередь ИБС включает стенокардию, острый инфаркт миокарда (ОИМ) и ишемическую сердечную недостаточность (СН).

ИБС вносит значительный вклад в то, что ССЗ являются основной причиной смертности во всем мире (Neumann FJ et al., 2019). ОИМ или хроническая ишемия вследствие тяжелого стеноза коронарных артерий могут привести к СН и/или смерти (Thygesen K et al., 2012; Bahit MC et al., 2018). Частота возникновения СН среди пациентов, госпитализированных по поводу

ОИМ, варьируется и составляет 4% - 20,4% при поступлении, еще у 4% - 39% СН развивается во время госпитализации (J.P. Hellermann et al., 2002; K.L. Lee et al., 1995; P.G. Steg et al., 2004; F.A. Spencer et al., 2002; R.V. Shah et al., 2012; G. Sulo et al., 2016).

Прогностическая значимость СН, осложняющей ОИМ, оценивалась в нескольких крупных исследованиях. В исследовании, в котором приняли участие 4825 пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST), наличие СН при поступлении увеличивало вероятность внутрибольничной смертности в 1,87 раза (A. Segev et al., 2006). Аналогичным образом, СН при поступлении увеличила вероятность внутрибольничной смертности в 2,2 раза среди 13 707 пациентов (P.G. Steg et al., 2004). Класс СН по Killip был наиболее важным предиктором смертности по сравнению с отсутствием СН; хрипы и/или S3 повышали риск смерти в 2 раза, отек легких - в 3 раза и кардиогенный шок - в 4 раза (Granger C.B. et al., 2003). Риск СН был одинаковым у пациентов с подъемом сегмента ST и без него. В объединенном анализе 7 рандомизированных клинических исследований (РКИ), включающих 46 519 пациентов ИМбпST, по сравнению с пациентами без СН, наличие СН при поступлении или развитие во время госпитализации было связано с увеличением 30-дневной смертности на 1,74. и 2,34 раза соответственно (M.C. Bahit et al., 2013). У 37,5% пациентов с ОИМ была СН; у этих пациентов, по сравнению с пациентами с ИМ без СН, был значительно повышен риск смерти во время базовой госпитализации (12,2% против 3,0%) и через 1 год (26,6% против 5,2%) (Y. Juilliere et al., 2012).

Таким образом, лечение ИБС направлено на облегчение симптомов стенокардии и предотвращение СН или преждевременной смерти (Neumann FJ et al., 2019).

1.2 Традиционные методы терапевтического и хирургического лечения ишемической болезни сердца, их эффективность

Помимо медикаментозной терапии, в основном состоящей из контроля стенокардии и предотвращения или реверсии прогрессирования бляшек,

доступны две ключевые инвазивные стратегии, направленные на восстановление адекватного кровоснабжения участков миокарда, недостаточно снабжаемых вследствие тяжелого коронарного стеноза или окклюзии сосудов: чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и коронарное шунтирование (КШ) (Neumann FJ et al., 2019).

1.3 Роль коронарного шунтирования при ишемической болезни сердца, частота выполнения, эффективность

Превосходство КШ над стратегией начальной медикаментозной терапии было установлено в метаанализе семи РКИ (Yusuf S et al., 1994) более двух десятилетий назад, продемонстрировавшем преимущество КШ в выживаемости у пациентов с стабильной ИБС и поражением левой коронарной артерии или трех сосудов, особенно когда была вовлечена левая передняя нисходящая артерия, что было подтверждено в более поздних исследованиях (Windecker S et al., 2014; Jeremias A et al., 2009). Сетевой метаанализ 100 исследований с участием 93 553 пациентов, сравнивающих стратегию начальной медикаментозной терапии с реваскуляризацией, показал улучшение выживаемости (ОР 0,80, 95% ДИ 0,63–0,99) и снижение риска ОИМ (ОР 0,79, 95% ДИ 0,83–0,99) среди пациентов, перенесших КШ, по сравнению с первичным медикаментозным лечением (Windecker S et al., 2014).

В исследовании STICH 1212 пациентов с ИБС и фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <35% были рандомизированы на начальную медикаментозную терапию или КШ. Расширенное 10-летнее наблюдение показало значительное снижение смертности от всех причин (59 против 66%; ОР 0,84, 95% ДИ 0,73–0,97; P = 0,02) и смертности от ССЗ (41 против 49%; ОР 0,79, 95% ДИ 0,66–0,93, P = 0,006) (Velazquez EJ et al., 2016).

По данным исследований, смертность при КШ составляет от 3,4% до 11,4%: в исследовании SYNTAX (Serruys PW et al., 2009) – 11,4%, Boudriot (Boudriot E et al., 2011) – 5%, PRECOMBAT (Park SJ et al., 2011) – 3,4%, BEST (Park SJ et al., 2015) – 5,0%, NOBLE (Makikallio T et al., 2016) – 9,5%, EXCEL (Stone GW et al., 2016) – 5,9%.

Существуют различные методики повышения эффективности КШ, включающие применение пре- и посткондиционирования, как ишемического, так и фармакологического (Е. Г. Агафонов и соавт., 2024).

2. Этиология и факторы риска ишемической болезни сердца

Окислительный стресс (ОС) имеет решающее значение в атерогенезе (Madamanchi NR et al., 2005; Zalba G et al., 2005). Факторы риска ИБС, связанные с нарушением окислительно-восстановительного баланса, включают гиперхолестеринемию, гипергликемию, курение и гипергомоцистеинемию.

2.1. Гипергликемия

Ожирение и связанная с ним гипергликемия приводят к развитию окислительного стресса в стенках сосудов (WHO, 2024).

При гипергликемии в патогенез ССЗ вовлечены активные формы кислорода (АФК). Было идентифицировано несколько потенциальных механизмов, которые могут объяснять увеличение генерации АФК во время гипергликемии, включая аутоокисление глюкозы (Beckman JA et al., 2001), гиперпродукцию митохондриальных супероксидных анионов в цепи переноса электронов (Nishikawa T et al., 2000), истощение тетрагидробиоптерина (Pieper GM, 1997) и синтез конечных продуктов гликирования (Tan KC et al., 2002). Гипергликемия ингибирует эндотелий-зависимую коронарную вазодилатацию посредством механизмов, чувствительных к оксидантам (Kocsis E et al., 2000; Kocsis E et al., 2002; 38). Во время гипергликемии происходит непропорциональное увеличение концентрации супероксид-аниона по сравнению с концентрацией оксида азота (NO), что может быть причиной эндотелиальной дисфункции путем нарушения окислительно-восстановительного баланса и развития окислительного стресса (Beckman JA et al., 2001; Ceriello A et al., 2002; Cosentino F et al., 1997). Этот эффект ослабляется поглотителями свободных радикалов, которые косвенно увеличивают доступность NO (Beckman JA et al., 2001; Mugge A et al., 1991;

Rubanyi GM and Vanhoutte PM, 1986; Tesfamariam Band Cohen RA 1992).

Также было показано, что гипергликемия неблагоприятно изменяет динамику сосудистой жидкости. Обратная зависимость между концентрацией глюкозы в крови натощак и напряжением сдвига стенки наблюдалась у пациентов с сахарным диабетом (СД) по сравнению с контрольной группой того же возраста (Irace C et al., 1999; Jiang Y et al., 2000), а релаксирующие факторы эндотелия, включая NO, модулируются напряжением сдвига стенки частотно- и амплитудно-зависимым образом (Hillsley MV and Tarbell JM, 2002; Hutcheson IR and Griffith TM, 1991). Известно, что области подвергающиеся осцилляторному напряжению сдвига стенки, более восприимчивы к развитию атерогенеза (He Xand, 1996; Ku DN et al., 1985). В совокупности эти исследования показывают, что выработка АФК, индуцированная гипергликемией, может изменить функцию эндотелия и объяснить снижение напряжения сдвига стенки.

Эндотелиальная дисфункция и повышенная продукция АФК вовлечены в патогенез ССЗ у пациентов с гипергликемией. Предыдущие исследования показали, что дисфункцию эндотелия коронарных сосудов, возникающую при гипергликемии, можно частично обратить вспять с помощью поглотителей АФК (Beckman JA et al., 2001; Kocsis E et al., 2002; Matsunaga T et al., 1996; Nassar T et al., 2002). Выработка АФК во время гипергликемии способствует снижению осциллирующего глобального и локального напряжения сдвига стенки *in vivo* (Gross ER et al., 2003).

Локализованное снижение колебательного напряжения стенки миокарда, наблюдаемое при острой гипергликемии (Gross ER et al., 2003), может способствовать ускорению атеросклероза во время хронической гипергликемии. Это утверждение подтверждается данными о том, что эндотелиальная дисфункция и повышенный сосудистый окислительный стресс предсказывают ИБС у людей (Heitzer T et al., 2001; Landmesser U and Harrison DG, 2001). Производство АФК и последующие изменения колебательного напряжения сдвига могут быть связующим звеном между

гипергликемией и прогрессированием ИБС.

Известно, что гипергликемия приводит к эндотелиальной дисфункции коронарных артерий, независимо от СД (Kocsis E et al., 2000; Matsunaga T et al., 1996). Способность антиоксиданта темпола восстанавливать эндотелиальную функцию во время гипергликемии (Gross ER et al., 2003) подтверждает результаты исследования, в котором миметик супероксиддисмутазы усиливал вазодилаторную чувствительность изолированных колец аорты, полученных от крыс с СД (Nassar T et al., 2002). Таким образом, исследования убедительно свидетельствуют о роли АФК в дисфункции эндотелия во время острой и хронической гипергликемии. Результаты исследований также подразумевают, что эндотелиальная дисфункция, вызванная гипергликемией, может ускорять развитие состояний кровотока, участвующие в атерогенезе (Gross ER et al., 2003).

Острая гипергликемия увеличивает выработку АФК *in vivo*, окислительный стресс и дисфункцию эндотелия, уменьшает как глобальное, так и локальное колебательное напряжение сдвига в стенке коронарных артерий и приводит к прогрессированию ИБС.

2.2 Гиперхолестеринемия

Гиперхолестеринемия является фактором риска атеросклеротического поражения. ОС при гиперхолестеринемии является медиатором начала прогрессирования атеросклероза с образованием порочного круга (Madamanchi NR et al., 2005). ОС, вызванный гиперхолестеринемией, может увеличивать толщину интимы-медии сонных артерий (ИМТ), являющейся показателем риска ССЗ, что, в свою очередь, усиливает ОС (Zalba G et al., 2005). Сообщалось о положительной корреляции между активностью НАДФН-оксидазы и ИМТ у здоровых людей (Zalba G et al., 2005), а также между образованием АФК мононуклеарными клетками и ИМТ у гипертоников (Watanabe T et al., 2006).

Тест диакрона с активным метаболитом кислорода (d-ROM) косвенно определяет количество свободных радикалов путем измерения

гидроперекисного окисления органических соединений (Iamele L et al., 2002; Vassalle C, 2008; Kotani K et al., 2008); следовательно, этот тест в настоящее время используется в качестве маркера ОС. Значения теста d-ROM коррелируют с другими маркерами ОС (например, малоновым диальдегидом), и ряд опубликованных исследований подтвердили клиническое значение d-ROM в качестве маркера ОС (Kotani K et al., 2008). Исследование Kotani K и соавт. (Kotani K et al., 2010) выявило значительную положительную связь между d-ROM и ИМТ сонных артерий, независимо от возраста и уровня холестерина ЛПНП, в популяции с гиперхолестеринемией II типа. Таким образом, повышенные уровни ОС, вероятно, связаны с атеросклерозом у пациентов с гиперхолестеринемией.

2.3 Курение

Табачный дым несет в себе большое количество свободных радикалов (Pryor WA, 1997; Stone KK et al., 1994; Pryor WA et al., 1993; Horinouchi T et al., 2016; Caliri AW et al., 2021). Эти свободные радикалы представляют собой углерод-, азот- и кислородцентрированные радикалы, такие как семихиноновые, гидроксильные и супероксидные радикалы (US Surgeon General 2014; Pryor WA, 1997). Таким образом, курение сигарет является важным источником окислительного стресса (Yan M et al., 2016; Dickinson BC and Chang CJ, 2011; Helfinger V and Schröder K, 2018), и может участвовать в порочном круге атерогенеза.

2.5 Гипергомоцистеинемия

Определение гипергомоцистеинемии различается в разных исследованиях (Faeh D et al., 2006; Ganguly P and Alam SF, 2015). Гипергомоцистеинемия - заболевание, характеризующееся аномально высоким уровнем (более 15 мкмоль/л) гомоцистеина в крови (Guo H et al., 2009). Общая концентрация гомоцистеина в плазме здоровых людей (натошак) низкая и его уровень составляет 5,0-12,0 мкмоль/л (Baszczuk A and Korczynski Z, 2014). Когда уровень находится в пределах 16–30 мкмоль/л, его классифицируют как умеренный, 31–100 мкмоль/л считают промежуточным,

а значение выше 100 мкмоль/л классифицируют как тяжелую гипергомоцистеинемию (Hankey GJ and Eikelboom JW, 1999). Существует два типа гипергомоцистеинемии: (1) редкие, но тяжелые формы возникают из-за серьезных генетических мутаций ферментов, участвующих в метаболизме гомоцистеина (Hankey GJ and Eikelboom JW, 1999); (2) более распространенные формы характеризуются умеренно повышенными уровнями гомоцистеина и связаны с генетическими факторами или факторами окружающей среды (Faeh D et al., 2006).

Гипергомоцистеинемия может возникнуть из-за дефицита фолиевой кислоты, витамина В6 и витамина В12 (Curro M et al., 2014). Считается, что некоторые заболевания, такие как дисфункция почек и щитовидной железы, рак, псориаз и СД, а также различные наркотические вещества, алкоголь, табак, кофе, пожилой возраст и менопауза, связаны с умеренно повышенными концентрациями гомоцистеина (Faeh D et al., 2006). Повышение уровня креатинина в сыворотке также приводит к повышению общего уровня гомоцистеина натошак (Hankey GJ and Eikelboom JW, 1999). Основным путем выведения гомоцистеина из плазмы являются почки, и этот рост обусловлен нарушением метаболизма гомоцистеина в почках (Hankey GJ and Eikelboom JW, 1999). Умеренно повышенные концентрации обычно встречаются у пациентов с атеротромботическими сосудистыми заболеваниями, и, вероятно, это является причиной высокой частоты сосудистых осложнений у пациентов с нарушениями функции почек (Hankey GJ and Eikelboom JW, 1999).

Имеются указания на значительную корреляцию между гипергомоцистеинемией и ССЗ и их осложнениями, такими как ОИМ и инсульты (Baszczuk A et al., 2014). Показано, что гомоцистеин вызывает ОС эндотелия и снижает доступность оксида азота в исследованиях на культурах клеток (Lim U and Cassano PA, 2002). Гипергомоцистеинемия приводит к повреждению эндотелиальных клеток, снижению гибкости сосудов, изменению процесса гемостаза (Baszczuk A et al., 2014). Гипергомоцистеинемия может приводить к усилению неблагоприятного

воздействия факторов риска, таких как артериальная гипертензия, курение, нарушение липидного и липопротеинового обмена, а также способствовать развитию воспаления (Baszczuk A et al., 2014).

В свою очередь, с повышенным уровнем гомоцистеина могут быть связаны такие факторы как возраст, мужской пол, курение, употребление кофе, высокое артериальное давление, неблагоприятный липидный профиль, высокий уровень креатинина и неправильное питание (Shenov V et al., 2014). С другой стороны, физическая активность, умеренное употребление алкоголя, хороший статус фолиевой кислоты и витамина B12 связаны с более низким уровнем гомоцистеина. Вегетарианцы могут быть подвержены более высокому риску гипергомоцистеинемии из-за низкого уровня B12 в плазме, но разница, вероятно, будет незначительной (Shenov V et al., 2014).

3. Патогенез ишемической болезни сердца

3.1 Общая схема патогенеза

ИБС характеризуется развитием атеросклеротических бляшек внутри стенки коронарного сосуда, которые стенозируют сосуд, вызывая ишемию, или могут разорваться, что вследствие тромботической окклюзии сосуда представляет собой основной механизм ОИМ (Thygesen K et al., 2012).

3.2. Окислительный стресс в патогенезе ишемической болезни сердца

Свободные радикалы — это относительно реакционноспособные молекулы, производные молекул кислорода, азота или серы. Поскольку эти радикалы обычно образуются из кислорода, эти молекулы называют активными формами кислорода (АФК) (Gupta R. K. et al., 2014; Barzegar A. O. M. et al., 2014). АФК — это продукты нормального метаболизма, такого как аэробный метаболизм в митохондриях при производстве АТФ. Однако, образуясь в нормальных условиях, АФК уничтожаются собственными защитными механизмами клеток против АФК. К числу таких защитных механизмов относятся ферментативная деятельность и деятельность по

улавливанию свободных радикалов. При нормальном метаболизме баланс между выработкой АФК и защитными механизмами против АФК предотвращает повреждение клеток.

ИБС связана с окислительным стрессом (ОС), при котором этот баланс нарушается, и выработка АФК перевешивает их элиминацию. Уровни АФК могут значительно повышаться, и в результате может развиваться повреждение многих клеточных молекул, таких как липиды, белки и ДНК (Gupta R. K. et al., 2014; Barzegar A. O. M. et al., 2014). Супероксид-анион ($O_2^{\bullet-}$), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал ($\bullet OH$) и пероксинитрит ($ONOO^-$) являются основными типами АФК, приводящими к окислительному повреждению сердца (Zakkar M. et al., 2015). ОС связан с сердечно-сосудистыми факторами риска (гиперхолестеринемия, гипергликемия, курение, ожирение, гипергомоцистеинемия), о чем упоминалось выше (см. п. 2) и является неотъемлемой частью таких патологических процессов, как атеросклероз, эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия. По данным клинических исследований, у пациентов с ИБС наблюдалось повышение ОС и снижение антиоксидантного статуса (Varadhan S et al., 2022; Bastani A et al., 2018; Caussé E et al., 2017).

В патогенезе коронарного атеросклероза активно изучается роль **ферроптоза** — вида запрограммированной гибели клеток, характерного для разных типов клеток, включая эндотелий, кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов (ГМКС). Ферроптоз сопровождается накоплением железа в клетках и образованием высокого уровня АФК, основным источником которых является перекисное окисление липидов (Hu H et al., 2021).

3.3 Патогенетические процессы при коронарном шунтировании у пациентов с ишемической болезнью сердца

Проведение КШ, особенно с применением искусственного кровообращения (так называемое on-pump), а также других операций, связанных с ишемией-реперфузией крупных органов, сопровождается активацией АФК-генерирующих ферментов и, следовательно, является

триггером дополнительного повреждения тканей ОС (Dogan A et al., 2017; Cavalca V et al., 2006). Это тесно связано с избыточной продукцией АФК (Orhan G. et al., 2007). Пережатие аорты вызывает ишемически-реперфузионное повреждение во время операции (Oktay V. et al., 2014).

Хирургическое вмешательство на сердце может повысить вероятность развития СД, заболеваний почек и легких, вызванных ОС, а также чрезмерного окислительно-восстановительного стресса у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство (Zakkar M. et al., 2015). Во время хирургического вмешательства искусственное кровообращение, ишемия и реперфузия могут вызвать значительный ОС в миокарде. Он может быть вызван провоспалительными агентами, а также повреждением белков, липидов и ДНК, связанным с образованием АФК (Pearson T. A. et al., 2003).

Использование методики КШ без искусственного кровообращения позволяет снизить выраженность реактивного ОС, но не подавляет его полностью (Dogan A et al., 2017). Данная методика позволяет избежать гемодинамической нестабильности в работающем сердце во время реваскуляризации. Гемодинамическую нестабильность можно снизить в результате разработки новых стабилизирующих средств, увеличения опыта хирургической бригады и лучшего гемодинамического управления во время операции, а также развития технологий (Hoffman J. F., 1962; Lazar H. L., 2014). При использовании техники КШ без искусственного кровообращения в сравнении с КШ происходит меньшее повреждение перекисным окислением липидов (Gerritsen W. B. et al., 2001). В своем исследовании Matata и соавт. наблюдали, что уровни карбонилирования белков были ниже у пациентов, которым применялась техника КШ без искусственного кровообращения, по сравнению с КШ (Matata B. M. et al., 2000). Молекулы антиоксидантов могут разлагаться в результате прямой реакции со свободными радикалами. Таким образом, они могут превращаться в новые, менее активные, долговечные и менее опасные свободные радикалы. Эти новые свободные радикалы также могут быть нейтрализованы другими антиоксидантами или механизмами

(Zakkar M. et al., 2015). Это правильная стратегия устранения эффекта АФК путем комбинированного использования антиоксидантов, таких как пропофол, L-аргинин и N-ацетилцистеин, с внутривенной инфузией или кардиopleгией во время искусственного кровообращения (Zakkar M. et al., 2015).

Окислительная реакция приводит к нарушению функции клеток и может увеличить вероятность развития осложнений во время или после операции КШ (Cavalca V. et al., 2006). Известно, что в патогенезе послеоперационных осложнений КШ, таких как мерцательная аритмия, тромбоз шунта, СД, заболевания почек, легких, важную роль играет ОС (Zakkar M et al., 2015; Oral H, 2008).

На патогенез послеоперационной фибрилляции предсердий влияют повышающиеся в послеоперационном периоде показатели ОС, такие как ксантинооксидаза, ядерный фактор каппа В и никотинамидадениндинуклеотидфосфат (Oral H, 2008). Кроме того, повышенное производство АФК и супероксид-аниона связано с предсердной никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазой, что приводит к высокому риску развития послеоперационной фибрилляции предсердий (Kim Y. M. et al., 2008).

Таким образом, изучение различных аспектов ОС здесь может помочь минимизировать риски осложнений КШ и определить новые цели медицинской подготовки больных к этой операции.

4. Система аминотиолов

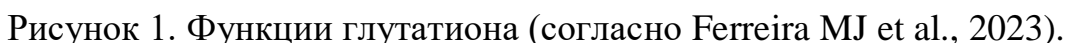
4.1 Свойства аминотиолов

Цистеин, гомоцистеин, глутатион (γ -глутамилцистеинил-глицинтрипептид) и цистеинилглицин представляют собой метаболически родственные низкомолекулярные аминотиолы, участвующие в антиоксидантной защите и окислительно-восстановительном контроле тиолов во многих клеточных и внеклеточных процессах (Pavão ML et al., 2022).

4.1.1. Глутатион

Глутатион является наиболее распространенным низкомолекулярным тиолсодержащим метаболитом у большинства организмов (Meister A. and Anderson M.E., 1983; Cassier-Chauvat C et al., 2023). Глутатион - ключевая антиоксидантная молекула, используемая различными ферментами для нейтрализации АФК и контроля окислительно-восстановительного состояния остатков цистеина в белках (Cassier-Chauvat C et al., 2023; Deponte M, 2013). Глутатион также выполняет множество функций, выходящих за рамки его защитной активности против АФК. Он участвует в экспрессии генов, передаче сигнала, апоптозе (Schuh AK et al., 2018), биогенезе железосерных белков, детоксикации множества электрофильных метаболитов и лекарств (Ferreira MJ et al., 2023; Forman H.J. et al., 2009). Во многих из этих реакций восстановленная форма глутатиона окисляется до дисульфида глутатиона (GSSG), который затем впоследствии превращается в глутатион под действием НАДФН-зависимой глутатионредуктазы ((Deponte M, 2013; Couto N et al., 2016); рисунок 1). Часть глутатиона ковалентно модифицирует внутриклеточные белки. Контролируя окислительно-восстановительный потенциал, глутатион модулирует многие редокс-чувствительные белки в сигнальных путях (Aquilano K. et al., 2014). Примечательно, что сам глутатион может быть конъюгирован с цистеинами белков в процессе, известном как S-глутатионилирование. Широко признано, что тиоловые окислительно-восстановительные переходы вызывают изменения активности, численности, локализации и взаимодействия белков с другими макромолекулами (Wang Y. et al., 2012). Эти свойства глутатиона могут, по крайней мере частично, объяснить его способность стимулировать пролиферацию клеток и действовать как иммуномодулятор.

Соотношение восстановленного глутатиона и GSSG (редокс-статус, окислительно-восстановительный статус) является признанным показателем ОС (Asensi M et al., 1999).



Для образования глутатиона необходимы три аминокислоты: глутамат, цистеин и глицин. Синтез глутатиона протекает в два АТФ-зависимых этапа. Первая реакция, опосредованная γ -глутамилцистеинсинтетазой, является лимитирующей стадией, а цистеин является для нее лимитирующим субстратом (Lu SC, 2009).

29

мембрана которой проницаема для глутатиона, и в меньшей степени для GSSG (Lizák B et al., 2020; Bánhegyi G et al., 1999; 12). Таким образом, любой GSSG, образующийся в просвете ЭР (например, в реакциях удаления АФК и тиол-дисульфидного обмена (Delaunay-Moisan A. and Appenzeller-Herzog C, 2015; Jessop C.E. and Bulleid N.J., 2004)), не экспортируется сразу в цитозоль, где он будет восстановлен цитозольной глутатионредуктазой (Bánhegyi G et al., 1999; Jessop C.E. and Bulleid N.J., 2004). В конечном итоге это приводит к увеличению соотношения GSSG/глутатион в просвете ЭР, отражая и/или контролируя окислительную среду, необходимую для образования дисульфидных связей в белках, следующих секреторному пути ((Appenzeller-Herzog C, 2011)). Другой случай касается митохондриального матрикса. Внутренняя мембрана митохондрий демонстрирует очень ограниченную проницаемость для глутатион/GSSG, и, таким образом, пулы глутатиона и GSSG митохондриального матрикса независимы от цитозольных (Oestreicher J. and Morgan B., 2019; Kojer K et al., 2012; Booty L.M. et al., 2019). Однако в этом случае препятствий для восстановления GSSG нет, поскольку в митохондриальном матриксе имеется НАДФН-зависимая глутатионредуктаза (Deponte M, 2013). Пероксисомальная мембрана млекопитающих быстро проницаема как для глутатиона, так и для GSSG и, следовательно, что пероксисомальный и цитозольный пулы глутатион/GSSG кинетически не изолированы (24; 34; сама статья).

Глутатион экспортируется из клеток преимущественно в виде конъюгатов с ксенобиотиками или сигнальными молекулами через белок множественной лекарственной устойчивости 1 (Р-гликопротеин) (Cole SP, 2014).

В плазме крови глутатион, в отличие от внутриклеточной среды, находится преимущественно в окисленной форме в гораздо концентрации ~5-30 мМоль (Williams RH et al., 2001). Попадая в плазму крови, глутатион гидролизует до цистеинилглицина и цистеина. Суммарное содержание аминотиолов в плазме крови далее будет обозначаться приставкой «t»,

восстановленная форма глутатиона в цельной крови - как bGSH.

Большое значение для поддержания RS глутатиона в условиях ОС в кардиомиоцитах имеет уровень пирувата (Mallet RT et al., 2018). Этот метаболит способствует синтезу НАДФН за счет нескольких механизмов. Во-первых, он служит субстратом для синтеза цитрата, который является физиологическим ингибитором превращения фруктозо-6-фосфата (входной метаболит пентозофосфатного пути) во фруктозо-1,6-бисфосфат (метаболит гликолиза) в цитоплазме. Петозофосфатный путь генерирует основной цитоплазматический пул НАДФН. Во-вторых, в цикле Кребса цитрат превращается в изоцитрат, который в реакции дегидрирования через соответствующую дегидрогеназу способствует образованию НАДФН в митохондриях. Наконец, пируват обладает прямой антиоксидантной активностью, которая снижает окислительную нагрузку на систему глутатиона.

Изменения уровней глутатиона могут быть временными в ответ на окислительное повреждение или могут стать хроническими в условиях длительного окисления и/или дисфункции/дефицита ферментов, участвующих в синтезе/деградации глутатиона.

4.1.2. Цистеин

В плазме крови цистеин, как и глутатион, находятся преимущественно в окисленной форме. Для цистеина характерен самый высокий уровень из всех аминокислот (~150-300 мМоль) (Williams RH et al., 2001). Цистеин плазмы, как было указано выше, частично образуется из глутатиона. Кроме того, около половины цистеина образуется из пищевого метионина посредством ряда биохимических реакций, включая образование S-аденозилметионина (SAM), S-аденозилгомоцистеина (SAH) и гомоцистеина. SAM также является универсальным донором метильной группы в реакциях, катализируемых метилтрансферазами, регулирующими многие процессы (экспрессия генов, активность гистонов, синтез ацетилхолина, пуриновых и пиримидиновых оснований) (Loscalzo J and Handy DE, 2014). Конденсация метионина с АТФ

приводит к образованию SAM (Harvey RA and Ferrier DR, 2011). Метильная группа, присоединенная к третичной сере SAM, может переноситься и, следовательно, вызывать метилирование других веществ. Это метилирование сопровождается потерей энергии, поэтому эта реакция необратима. Реакция деметилирования приводит к образованию SAH (S-аденозилгомоцистеина) (Harvey RA and Ferrier DR, 2011). SAH представляет собой тиоэфир (сера, связанная с двумя алкильными или арильными группами), аналогичный метионину, и является конкурентным ингибитором этих реакций. Отношение SAM-SAH определяет потенциал метилирования клетки (Loscalzo J and Handy DE, 2014).

4.1.3 Гомоцистеин

Химические свойства гомоцистеина сходны с цистеином, отсюда и название «гомоцистеин» (The Nobel Prize in Chemistry, 2013). Гомоцистеин, сульфгидрилсодержащая аминокислота, является промежуточным продуктом нормального биосинтеза аминокислот метионина и цистеина (Faeh D et al., 2006). Он присутствует в плазме в четырех различных формах: около 1% циркулирует в виде свободного тиола, 70–80% остается дисульфидно-связанным с белками плазмы, главным образом с альбумином, и 20–30% соединяется сам с собой с образованием димера гомоцистеина или с другими тиолами (Hankey GJ and Eikelboom JW, 1999). Гомоцистеин является ключевым фактором, определяющим цикл метилирования (Loscalzo J and Handy DE, 2014). Он метилируется до метионина, который подвергается S-аденозилированию и образует SAM (Loscalzo J and Handy DE, 2014).

Гидролиз SAH приводит к образованию гомоцистеина и аденозина (Harvey RA and Ferrier DR, 2011). Этот гомоцистеин можно использовать одним из двух способов. В случае дефицита метионина гомоцистеин может повторно метилироваться с образованием метионина (Harvey RA and Ferrier DR, 2011). Фермент N5,N10-метилентетрагидрофолатредуктаза превращает гомоцистеин в метионин (Faeh D et al., 2006). При наличии достаточного количества метионина гомоцистеин вместо этого используется для

производства цистеина (Harvey RA and Ferrier DR, 2011). Цистатионин-β-синтаза представляет собой фермент (с пиридоксином (витамин B6) в качестве незаменимого кофактора), который превращает гомоцистеин в цистеин (Faeh D et al., 2006). Гомоцистеин синтезируется из незаменимой аминокислоты метионина, поэтому цистеин не является незаменимой аминокислотой, пока имеется достаточное количество метионина (Harvey RA and Ferrier DR, 2011).

4.1.4 Цистеинилглицин

Цистеинилглицин является метаболитом глутатиона, а также предшественником цистеина (Wu G et al., 2004). Предполагается, что прооксидант цистеинилглицин способствует восстановлению Fe^{3+} до Fe^{2+} (Spear N and Aust SD, 1994), а также приводит к перекисному окислению липидов (Dominici S et al., 2003). Лишь несколько исследований изучали связь цистеинилглицина с хроническими заболеваниями и предоставили некоторые доказательства повышенного риска ССЗ (Mendis S et al., 1997) при повышении уровня цистеинилглицина в сыворотке.

Таким образом, аминотиолы представляют собой не только систему, находящуюся между собой в динамическом окислительно-восстановительном балансе, но и в тесной метаболической взаимосвязи. Изменения профилей аминотиолов в плазме очевидны при патологических состояниях, связанных с ОС, и, соответственно, они могут рассматриваться как потенциальные биомаркеры.

4.2 Изменения системы аминотиолов при нарушениях, лежащих в основе патогенеза ИБС при различной патологии — с упором на физиологические эффекты

Аминотиолы, такие как глутатион, цистеин, гомоцистеин, цистеинилглицин, играют важную роль в защите клеток и тканей от ОС (Gwozdzinski K et al., 2020). Вступая в реакцию с АФК, их SH-группа окисляется и снижается окислительно-восстановительный статус тиолов (т.е. отношение восстановленной формы к общему содержанию тиолов).

4.2.1 Метаболизм глутатиона при ишемической болезни сердца

Исследования ферроптотической гибели клеток, задействованной в патогенезе ИБС, начались еще в 1950-х годах на экспериментальных моделях дефицита цистина (Hu H et al., 2021). На сегодняшний день идентифицирован ряд генов, играющих ключевую роль в защите от апоптоза, два из которых тесно связаны с метаболизмом глутатиона. Такие антиферроптозные гены включают глутатионпероксидазу 4 (GPX4). Недавно в работе Zhou и соавт. (Zhou Y et al., 2021) была выявлена отрицательная связь коронарного атеросклероза с GPX4 у человека. Напротив, сверхэкспрессия GPX4 уменьшала атеросклеротическое повреждение сосудов у мышей (Tadokoro T et al., 2020). Этот фермент катализирует восстановление гидроперекисей фосфолипидов с помощью глутатиона, который окисляется до GSSG. В свою очередь, GSSG восстанавливается глутатионредуктазой с помощью НАДФН (Li S et al., 2009). Таким образом, глутатион оказывает защитный антиферроптотический эффект.

Важность роли снижения RS глутатиона при кальцификации и атеросклерозе сосудов, а также эндотелиально-мезенхимальном переходе показана в культуре клеток и *in vivo* (при фиброзе аортального клапана человека) (Valerio V et al., 2019; Musthafa QA et al., 2017). Полагают, что молекулярный механизм этого патологического влияния основан на aberrантном глутатионилировании внутриклеточных белков. Уровень bGSN и его RS у больных ИБС значительно снижен (Varadhan S et al., 2022; Bastani A et al., 2018; Cavalca V et al., 2013; Palazhy S et al., 2015).

В настоящее время существует несколько клинически значимых факторов, которые через НАДФН влияют на активность GPX4. Одним из них является гипергликемия. Отрицательная связь уровня глюкозы натощак и уровня глутатиона была обнаружена у пациентов с ИБС, в отличие от лиц из группы контроля (без ИБС) (Karolczak K et al., 2017).

Транспорт цистина в клетки необходим для синтеза глутатиона. Следовательно, помимо GPX4, одним из важных антиферроптотических генов

является ген SLC7A11, кодирующий цистеин/глутаматный антипортер (систему xc⁻). Содержание цистина (окисленной димерной формы цистеина) в плазме крови (~50 мМоль (Boneberg R et al., 2021)) значительно превышает уровень восстановленной формы цистеина (~5 мМоль (Williams RH et al., 2001)), что делает его наиболее доступной физиологической формой цистеина для клеток.

Было обнаружено, что подавление экспрессии SLC7A11 снижает содержание глутатиона и индуцирует ферроптоз в культуре ГМКС (Ye Y et al., 2022). В той же работе было показано, что непосредственное истощение глутатиона существенно способствует кальцификации ГМКС. Таким образом, ингибирование xc⁻, по-видимому, является ведущим фактором внутриклеточного дефицита цистеина, приводящего к истощению пула глутатиона и, как следствие, к активации перекисного окисления липидов. Напротив, сверхэкспрессия SLC7A11 подавляет ферроптоз кардиомиоцитов (Fang X et al., 2020). Недавно было обнаружено положительное влияние метилирования мРНК SLC7A11 на экспрессию этого гена (Liu L et al., 2022). Это позволяет предположить, что снижение уровня SAM как донора метильных групп может участвовать в патогенезе ИБС через регуляцию xc⁻. Кроме того, установлено, что p53 и эрастин участвуют в подавлении экспрессии SLC7A11 (Jiang L et al., 2015; Dixon SJ et al., 2012).

Другим фактором, ограничивающим транспорт цистина по системе xc⁻, является высокий уровень глутамата в плазме. И это может иметь клиническое значение при ИБС, поскольку ранее было показано, что пациенты с вазоспатической стенокардией не только имеют повышенные уровни этих метаболитов, но также имеют связь уровня цистеина с глутаматом плазмы (Oda M et al., 2022).

Клинически значимым фактором подавления оси xc⁻/глутатион/GPX4 также может быть высокое содержание фосфатов и Ca²⁺ в крови (Ye Y et al., 2022).

Восстановленный цистеин может проникать в клетки через переносчики

нейтральных аминокислот, такие как SLC1A4/5, SLC7A5, SLC7A10, однако пока неясно, играют ли они значительную роль в гомеостазе глутатиона при атеросклерозе коронарных сосудов. Например, до сих пор было показано только, что экспрессия SLC7A5 необходима для синтеза глутатиона *de novo* в культуре трофобластов (Granitzer S et al., 2021). Также было обнаружено значительное влияние SLC7A10 на уровень глутатиона в адипоцитах (Jersin RÅ et al., 2022).

Клинические исследования продемонстрировали связь низких уровней bGSH или соотношения bGSH/гемоглобин (Varadhan S et al., 2022; Bastani A et al., 2018), tGSH (Caussé E et al., 2017) и снижения глутатиона в плазме (Pereira EC et al., 2015) с ИБС и сердечной недостаточностью. Низкий уровень восстановленного глутатиона в плазме оставался маркером риска развития серьезных нежелательных сердечных событий у пациентов с ОКС даже после первичного ЧКВ (Pietruszyński R et al., 2013).

Помимо уменьшения размера пула глутатиона, его окислительно-восстановительный статус также может играть важную роль в патологиях, связанных с ОС. Так, Cavalca и соавт. (Cavalca V et al., 2013) обнаружено снижение RS глутатиона в крови у пациентов с показаниями к операции на сердце (в том числе, КШ) по сравнению со здоровыми людьми группы контроля (Cavalca V et al., 2013; Valerio V et al., 2019).

4.2.2 Цистеин при ишемической болезни сердца

Ряд исследований выявил связь высоких уровней цистеина с ССЗ (Go YM and Jones DP, 2011), а также цистина (дисульфида цистеина) со смертностью от ССЗ (Suzuki S et al., 2018). В исследованиях была выявлена связь низкого уровня восстановленного глутатиона с высокими уровнями цистина в плазме, а также их взаимосвязь со смертностью у пациентов с ИБС, причем независимая от выраженности воспаления (Patel RS et al., 2016; Pietruszyński R et al., 2013).

4.2.3 Гомоцистеин при ишемической болезни сердца

Путь транссульфурации гомоцистеина вносит существенный вклад в

пополнение пула цистеина клеток, интенсивность которого должна возрастать в условиях гипергомоцистеинемии в связи с тем, что оптимальное функционирование цистатионин-синтазы (скорость лимитирующего фермента этого пути) достигается только при высоком содержании гомоцистеина в клетке (Finkelstein JD, 1990). Отрицательная связь между tHcy и bGSH у больных ИБС указывает на отрицательную роль гомоцистеина в метаболизме глутатиона. По-видимому, это связано с тем, что гомоцистеин подавляет экспрессию цистатионин-синтазы в кардиомиоцитах (Nandi SS et al., 2017), что вызывает нарушение регуляции метаболизма H₂S (Li JJ et al., 2015). Кроме того, полагают, что прямое связывание гомоцистеина с H₂S также способствует снижению биодоступности последнего (Nakano S et al., 2015). Поскольку H₂S повышает уровень глутатиона за счет повышения активности γ -глутамилцистеинсинтазы и усиления транспорта цистина (Kimura Y and Kimura H, 2004), а также ингибирует различные прооксидантные эффекты гомоцистеина (активация НАДФН-оксидазы, разобщение эндотелиальной синтазы NO, ингибирование супероксиддисмутазы) (Yang Q and He GW, 2019), становится понятно, почему гипергомоцистеинемия в конечном итоге оказывает негативное влияние на глутатион.

В клинических исследованиях установлена связь гипергомоцистеинемии с тяжестью ИБС, риском ее осложнений и смертности (Caussé E et al., 2017; Karolczak K et al., 2017; Svarovskaya AV et al., 2021; Kim SJ et al., 2011; Balogh E et al., 2016; Ranucci M et al., 2009).

Гомоцистеин был признан фактором риска развития атеросклеротических заболеваний сосудов и гиперкоагуляции (Shenov V et al., 2014). Повышенный уровень гомоцистеина связан с более высоким риском развития ИБС у пациентов с хронической почечной дисфункцией (Veeranna V et al., 2011).

Фрамингемская шкала риска (FRS), известная как важный инструмент прогнозирования ИБС у пациентов с традиционными факторами риска,

такими как дислипидемия, артериальная гипертензия, СД и курение, по-видимому, недооценивает риск ИБС у пациентов с высоким уровнем гомоцистеина в плазме (Schaffer A et al., 2014). Исследования показали наличие связи между умеренно повышенным уровнем гомоцистеина и риском ССЗ (Faeh D et al., 2006). Гомозиготная мутация C,S может вызвать тяжелую гипергомоцистеинемию, при которой концентрация гомоцистеина в 40 раз превышает нормальный уровень. Это заболевание встречается с частотой около 1/100 000 живорождений (Faeh D et al., 2006). При отсутствии лечения сосудистые события (инсульт, ОИМ, другие тромбоэмболические осложнения) возникают примерно у половины этих пациентов в возрасте до 30 лет (Faeh D et al., 2006). Другая причина редкой, генетически опосредованной тяжелой гипергомоцистеинемии связана с гомозиготными мутациями MTHFR. Отмечено, что у людей с этими мутациями преждевременно возникают ССЗ (Faeh D et al., 2006). Но большой метаанализ показал отсутствие статистически значимой связи между мутациями MTHFR и ИБС, за исключением Ближнего Востока и Японии, где она имела статистическую значимость (Faeh D et al., 2006).

Гомоцистеин известен как независимый фактор риска атеросклероза (Pang X et al., 2014). Корреляция между гипергомоцистеинемией и атеросклерозом была впервые предположена более 40 лет назад (Mangge H et al., 2014). Несколько перекрестных исследований и исследований «случай-контроль» указали на четкую корреляцию между tHcy и частотой заболеваний коронарных, сонных и периферических артерий (Okura T et al., 2014). Напротив, был проведен системный обзор 12 РКИ с участием 47 429 субъектов, чтобы выявить эффективность вмешательств по снижению уровня гомоцистеина. К сожалению, они не показали какого-либо существенного влияния на ОИМ, инсульт или смерть по любой причине по сравнению с плацебо (Okura T et al., 2014). Гомоцистеин может опосредовать формирование ССЗ посредством нескольких различных механизмов, таких как его неблагоприятное воздействие на эндотелий сосудов и

гладкомышечные клетки (ГМК), что приводит к изменениям субклинической структуры и функции артерий (Zhang S et al., 2014). Некоторые из предполагаемых механизмов этих эффектов включают увеличение пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, эндотелиальную дисфункцию, окислительное повреждение, увеличение синтеза коллагена и ухудшение эластического материала артериальных стенок (Zhang S et al., 2014). Изучение влияния гомоцистеина на экспрессию С-реактивного белка (СРБ) и исследование соответствующего механизма в ГМК показали, что гомоцистеин значительно индуцирует экспрессию мРНК СРБ в ГМК как *in vitro*, так и *in vivo* (Pang X et al., 2014). Гомоцистеин способен инициировать воспалительную реакцию в ГМК путем стимуляции выработки СРБ, что опосредовано сигнальным путем NMDAr-ROS-ERK1/2/p38-NF-κB. Эти данные являются новыми доказательствами роли гомоцистеина в патогенезе атеросклероза (Pang X et al., 2014).

В исследовании с участием 70 пациентов, проходящих коронарографию, Shenov и соавт. (Shenov V et al., 2014) показали, что гомоцистеин участвует в роли раннего промотора атеросклероза. Уровни гомоцистеина в сыворотке натошак у пациентов с ИБС были значительно выше, чем у пациентов без ИБС ($p < 0,001$) (Shenov V et al., 2014). Также уровни гомоцистеина значимо коррелировали с тяжестью ИБС ($p < 0,001$). Согласно этой статье, наиболее распространенным и вероятным механизмом повышенного риска ИБС является эндотелиальная дисфункция, которая, как считается, возникает в первую очередь из-за изменений податливости сосудистого эндотелия и изменений коагуляции тромбоцитов (Shenov V et al., 2014). В различных исследованиях *in vitro* было доказано, что гомоцистеин вызывает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. Он также играет роль в повышении активности HMG-CoA-редуктазы, которая, в свою очередь, увеличивает синтез холестерина (Shenov V et al., 2014). Повышенный уровень холестерина способствует развитию атеросклероза и, следовательно, является фактором риска развития ИБС.

Толщина интимы-медиа сонных артерий (ИМТ) является общепризнанным неинвазивным маркером субклинического атеросклероза (Basu A et al., 2014). Считается, что роль гомоцистеина в эндотелиальной дисфункции опосредована такими механизмами, как ОС, активация ядерного фактора-kb (NF-kb), воспаление и ингибирование эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) (Basu A et al., 2014). В исследованиях сообщалось о слабой положительной связи между общей концентрацией гомоцистеина и ИМТ сонных артерий (Basu A et al., 2014).

Исследователи сообщили о значительной связи концентрации гомоцистеина в сыворотке крови с различными показателями артериальной жесткости, такими как пульсовое давление и жесткость аорты, оцениваемая по скорости пульсовой волны сонной артерии (СПВ) в общей популяции (Zhang S et al., 2014). Было обнаружено, что каротидно-бедренная СПВ была значительно выше в группе с высоким уровнем гомоцистеина, чем в группе с нормальным уровнем ($P = 0,01$), однако не было различий в каротидно-радиальной СПВ между группой с высоким уровнем гомоцистеина и группой с нормальным уровнем (Zhang S et al., 2014). Линейный регрессионный анализ показал, что уровни гомоцистеина были значимо связаны с каротидно-бедренной СПВ ($P < 0,001$), тогда как не было обнаружено никакой связи с каротидно-радиальной СПВ (Zhang S et al., 2014).

Возможные механизмы, объясняющие взаимосвязь между гипергомоцистеинемией и жесткостью аорты, еще не полностью установлены. Основная гипотеза, основанная на этом исследовании, заключается в том, что гомоцистеин играет потенциальную роль в ремоделировании артериальной стенки, приводящем к повреждению сосудов (Zhang S et al., 2014). Это исследование, как и предыдущее, также показало, что повышенные уровни гомоцистеина могут усиливать ОС и воспаление сосудистых эндотелиальных клеток, а также снижать выработку и биодоступность оксида азота эндотелием (Zhang S et al., 2014). Существуют также убедительные доказательства того, что ОС является частью механизма, связанного с повышенным уровнем

гомоцистеина и атеросклерозом (Shenov V et al., 2014).

В экспериментальном исследовании на мини-свиньях было обнаружено, что легкая гипергомоцистеинемия вызывает ухудшение эластичной структуры артериальной стенки, включающее эластолиз, связанный с металлопротеиназами (Zhang S et al., 2014).

Повышенный уровень гомоцистеина демонстрирует склонность к стимулированию адгезии тромбоцитов к эндотелиальным клеткам, а также связан с более высокими уровнями протромботических факторов, например, β -тромбоглобулина, тканевого активатора плазминогена и фактора VIIc (Zhang S et al., 2014). Согласно исследованию Xie et al. (Xie R et al., 2014) введение гомоцистеина дозозависимо увеличивало воздействие фосфатидилсерина и, следовательно, прокоагулянтную активность эритроцитов. Гомоцистеин также повышал образование прокоагулянтных микрочастиц, полученных из эритроцитов, со статистической значимостью при 800 мкмоль/л гомоцистеина (Xie R et al., 2014). Исследования *in vitro* показывают, что гомоцистеин может оказывать вредное воздействие на эндотелиальные клетки, усиливая коагуляцию и пролиферацию гладкомышечных клеток. Однако дозы гомоцистеина, вводимые во многих исследованиях *in vitro*, значительно превышают патологические уровни гомоцистеина у людей (Faeh D et al., 2006).

Питание и воздействие окружающей среды внутриутробно, в периоды голода или в любые другие критические периоды жизни могут вызвать эпигенетические изменения в экспрессии генов, которые способствуют риску заболеваний атеросклерозом в более позднем возрасте (Loscalzo J and Handy DE, 2014). Это может быть результатом диетического дефицита фолиевой кислоты, витамина B12 или холина (предшественника бетаина, необходимого для фолат-независимого метилирования гомоцистеина), поскольку они необходимы для реакций метилирования, которые могут эпигенетически управлять экспрессией генов (Loscalzo J and Handy DE, 2014). Но в свете этого нам необходимо осознавать, что прием добавок фолиевой кислоты в

настоящее время является обычной практикой для беременных женщин, особенно в развитых странах, тогда как ССЗ более распространены в развитых странах, чем в развивающихся.

Помимо того, что некоторые витамины являются частью системы антиоксидантной защиты, они также играют роль кофакторов ферментов (Mangge H et al., 2014). Витамины В6, В12 и фолиевая кислота являются важными кофакторами метаболизма гомоцистеина-метионина. Поэтому низкая доступность витамина В (В6, В12 и фолиевой кислоты) приводит к нарушению повторного метилирования гомоцистеина в метионин и, следовательно, к накоплению гомоцистеина (Mangge H et al., 2014). Было обнаружено, что повышенные уровни гомоцистеина связаны с атеросклерозом и риском инсульта у пожилых людей и рассматриваются как независимый маркер риска ССЗ (Mangge H et al., 2014). Однако снижение уровня гомоцистеина с помощью добавок витамина В не продемонстрировало положительного эффекта при ССЗ (Mangge H et al., 2014). Кроме того, было показано, что витамины группы В снижают уровень гомоцистеина без улучшения эндотелиальной дисфункции или гиперкоагуляции (Faeh D et al., 2006). Недавние данные также указывают на то, что гомоцистеин накапливается вторично по отношению к повышенному ОС, связанному с иммунной активацией (Mangge H et al., 2014). Связь между ССЗ и гомоцистеином может быть результатом дефицита витаминов группы В или может изменить сосудистую реактивность только при одновременном низком уровне фолиевой кислоты (Faeh D et al., 2006). Напротив, фолат связан с изменением сосудистой реактивности без изменения концентрации гомоцистеина (Faeh D et al., 2006).

Наряду с упомянутыми ранее эффектами гипергомоцистеинемии, она отрицательно влияет на биосинтез и функцию вазодилататорных факторов в сосудистой стенке, что, в свою очередь, способствует торможению деления эндотелиальных клеток с интенсивной пролиферацией и миграцией миоцитов, а также нарушению продукции компонентов внеклеточного матрикса

(Baszczuk A et al., 2014). Как упоминалось ранее, высокие уровни гомоцистеина и его производных способствуют процессу модификации липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП), воспалению, нарушениям коагуляции, а также фибринолизу (Baszczuk A et al., 2014). Гипергомоцистеинемия может приводить к биохимическим воздействиям на эндотелий и вызывать повреждение его клеток (Baszczuk A et al., 2014).

Является ли гомоцистеин биомаркером или фактором риска? Анализы Veeranna et al. (Veeranna V et al., 2011) проспективно подтвердили и показали возрастающую ценность уровня гомоцистеина в прогнозировании неблагоприятных событий ССЗ. Поэтому гомоцистеин соответствует критериям, позволяющим классифицировать его как «новый» маркер (Veeranna V et al., 2011).

4.3 Изменения системы аминотиолов при коронарном шунтировании у пациентов с ишемической болезнью сердца

Увеличение tHcy обнаружено в послеоперационном периоде КШ (1-6 нед), причем оно не было обусловлено такими «тривиальными» факторами регуляции гомоцистеина, как снижение функции почек или уровня витамина B₉ (Jeremy JY et al., 2002). В тоже время наличие тесной связи между уровнями tHcy и тропонина Т в послеоперационном периоде КШ указывает на то, что гомоцистеин является фактором или маркером повреждения миокарда (Thiengburanatham S, 2009).

При патофизиологических состояниях, связанных с ОС, наблюдается общее увеличение потребности глутатиона в антиоксидантных реакциях, реакциях конъюгации и восстановлении дисульфидов белков (Li S et al., 2009). Так, повышение уровня bGSH наблюдалось в раннем послеоперационном периоде при КШ в условиях искусственного кровообращения (Dogan A and Turker FS, 2017). Более 99% пула bGSH сосредоточено в эритроцитах, поэтому после массивной кровопотери (более 10% объема циркулирующей крови) происходит гемодилюция и уровень bGSH должен снижаться. Однако в исследовании (Yildiz D et al., 2021) через 7 дней после КШ обнаружено

повышение концентрации GSH в эритроцитах.

Установлено, что гипергликемия индуцирует ферроптоз по оси p53/хс-/глутатион (Luo EF et al., 2021). Ингибирование транспорта глюкозы облегчает повреждение сердечной функции *in vivo* на модели диабетической кардиомиопатии и повышает уровень глутатиона в клетках (Du S et al., 2022).

Данные о влиянии КШ на аминотиолы плазмы неполны и противоречивы (Dontsov V et al., 2025; В. В. Донцов и соавт., 2024). Нам не удалось найти информацию об изменении tCys, tCG и tGSH в системном кровообращении в раннем послеоперационном периоде КШ. Установлено, что с первых минут реперфузии и в первые сутки после операции уровень восстановленного глутатиона в плазме крови существенно снижается (Akila, D'souza B et al., 2007), однако не известно, как этот показатель меняется в последующий период. Значительное увеличение GSSG в крови/плазме и дисульфида GSH-Cys в плазме также было обнаружено в первые 30 минут реперфузии при холодовой интермиттирующей кардиopleгии (Biagioli B et al., 1997; Karu I et al., 2005). В исследовании Jeremy JY и соавт. (Jeremy JY et al., 2002) повышение уровня tHcy наблюдалось через 6 дней после КШ. Однако (Storti S et al., 2004) не обнаружили повышения этого показателя на 5-й день, а выявили его снижение в первый день. В исследовании (Karu I et al., 2010) также наблюдалось снижение tHcy в первый день с последующим увеличением выше исходного уровня. Эти данные свидетельствуют о том, что наибольшие изменения уровня аминотиолов плазмы в послеоперационном периоде происходят в первые часы и их уровень стабилизируется в течение нескольких дней.

Интересно отметить, что по данным метаболомного анализа плазмы крови, полученной непосредственно от больных во время КШ, содержание восстановленного цистеина и H₂S во внутренней грудной артерии было заметно выше, чем в восходящей аорте (Kim JS et al., 2019). Это указывает на то, что донор шунта – внутренняя грудная артерия – имеет более стабильную систему регуляции метаболизма метионина и, таким образом, может

оказывать благоприятное паракринное воздействие на миокард. Эти метаболиты, вероятно, влияют на реваскуляризацию миокарда посредством вазодилатационного, антиатеросклеротического и антиоксидантного действия.

Заключение

Плазменный пул аминотиолов, с одной стороны, оказывает существенное влияние на метаболизм глутатиона в тканях сосудов и сердца, а с другой – может отражать его нарушения. КШ, в свою очередь, можно рассматривать как процедуру, запускающую стрессовые и адаптивные механизмы, способные оказывать существенное влияние на метаболизм аминотиолов. Однако на сегодняшний день данные об этом влиянии КШ фрагментарны. Для понимания процессов, происходящих в аминотиоловой системе при ИБС и КШ, важно обнаружить не только сдвиги концентраций этих маркеров, но и выявить наличие или отсутствие их ассоциации друг с другом. В настоящее время еще недостаточно информации об особенностях аминотиоловой системы у больных ИБС и об изменениях в этой системе в послеоперационном периоде после КШ.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В главе изложены основные методические подходы, использованные в ходе проведения исследования, рассмотрены объекты, объем и методы исследования, описана база исследования.

Характеристика базы исследования

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» (далее - ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского) – одна из крупнейших медицинских, научных и образовательных организаций Российской Федерации.

Основные показатели деятельности ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского представлены в таблице 1

Таблица 1

Основные показатели деятельности отделения кардиохирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского в 2022-2025 годы

| Операции | 2022 | 2023 | 2024 | 2024 |
|--------------------------------------|------|------|------|------|
| Коронарное шунтирование | 130 | 150 | 170 | 203 |
| Коррекция клапанной патологии сердца | 73 | 95 | 102 | 134 |
| Сочетанные операции | 57 | 60 | 51 | 52 |
| Прочие операции | 41 | 31 | 40 | 54 |

Отделение кардиохирургии МОНИКИ создано в 1964 г. по приказу Минздрава РСФСР.

История развития кардиохирургической службы в МОНИКИ связана с приходом в институт В.И. Францева, который с 1964 по 1991 гг. являлся руководителем отделения кардиохирургии. За это время было выполнено

несколько тысяч операций у детей с врожденными пороками сердца. С 1991 г. по 2014 г. отделение возглавлял ученик и ближайший соратник В.И. Францева профессор В.Т. Селиваненко.

В настоящее время отделение кардиохирургии, собравшее в себя специалистов самого высокого уровня, является одним из ведущих отделений МОНИКИ. С 2018 года руководителем отделения является член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Шумаков Дмитрий Валерьевич. В отделении произошли структурные преобразования, значительно увеличился объем хирургических вмешательств, а также были внедрены новые виды операций на сердце. Под его руководством в отделении ежегодно выполняется более 400 операций на открытом сердце, а также проводятся диагностические процедуры для верификации диагноза, выполняются малоинвазивные и эндоваскулярные оперативные вмешательства.

Член-корреспондентом РАН, д.м.н., профессором Шумаков Дмитрий Валерьевич и его командой впервые в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского была выполнена ортотопическая трансплантация сердца.

В период распространения Covid-19 отделение продолжало оказывать помощь пациентам кардиохирургического профиля, при этом накоплен колоссальный опыт ведения больных в условиях пандемии.

В отделении кардиохирургии проводятся оперативные вмешательства по неотложным и экстренным показаниям, выполняются операции при остром расслоении восходящего отдела аорты и ее дуги.

Ежегодно в отделении выполняются операции у взрослых при различной патологии сердца. Отделение оснащено современным оборудованием, позволяющим оказывать плановую и экстренную высокотехнологичную помощь на самом высоком уровне.

В настоящее время в отделении работают 8 врачей сердечно-сосудистых хирургов, 3 врача-кардиолога, 1 ведущий научный сотрудник и 1 старший научный сотрудник.

Программа исследования

Исследование посвящено вопросам прогнозирования течения послеоперационного периода после кардиохирургических вмешательств, основанного на оценке уровня аминотиолов в крови пациентов. В основу настоящего исследования положены результаты наблюдения за процессом послеоперационного восстановления после кардиохирургических вмешательств.

Объектами исследования стали 40 пациентов, с многососудистым поражением коронарных артерий, которым была выполнена полная реваскуляризация миокарда, и 40 здоровых добровольцев (группа контроля).

Предметом научного исследования явилась эффективность оценки течения послеоперационного периода, основанной на анализе уровня аминотиолов в крови пациентов.

Единицы наблюдения: пациенты и здоровые добровольцы, первичная медицинская документация.

Этапы, методы и объем проведения исследования, источники информации представлены в таблице 2.

Таблица 2

Этапы исследования, материалы и объем, объект исследования

| №№ | Этапы исследования | Методы исследования | Источники информации | Объем исследования |
|----|--|--------------------------------|--|---|
| 1 | Анализ литературы. | Аналитический, контент-анализ. | Научные статьи, учебные пособия, монографии, диссертации, авторефераты. | Медицинская литература: 235 источников (31 отечественный, 204 зарубежных). |
| 2 | Оценка нормального уровня аминотиолов в крови | Аналитический, статистический. | Первичная медицинская документация, результаты собственного исследования | 40 здоровых добровольцев |
| 3 | Сравнение уровня аминотиолов в крови у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства, и у здоровых добровольцев | Аналитический, статистический. | Первичная медицинская документация, результаты собственного исследования | 40 здоровых добровольцев и 40 пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства |
| 4 | Сравнение пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства, и здоровых добровольцев, на основании данных клинической оценки, инструментального и лабораторного обследования | Аналитический, статистический. | Первичная медицинская документация, результаты собственного исследования | 40 здоровых добровольцев и 40 пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства |
| 5 | Оценка уровня аминотиолов у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства, в динамике и анализ корреляций уровня аминотиолов и данных клинической оценки, инструментального и лабораторного обследования | Аналитический, статистический. | Первичная медицинская документация, результаты собственного исследования | 40 пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства |

При организации исследования автором разработан общий дизайн исследования и его программы, включая методики сбора информации и принципы выборки на основе изучения литературы, а также определены пять этапов проводимого диссертационного исследования.

В рамках выполнения **первого этапа** исследования были изучены современные данные об ишемической болезни сердца, ее этиологии, факторах риска и патогенезе, свойствах аминотиолов, изменениях системы аминотиолов при нарушениях, лежащих в основе патогенеза ИБС.

На **втором этапе** оценен нормальный уровень аминотиолов в крови. Нормы рассчитаны на основе анализа содержания аминотиолов (глутатиона, окисленной формы глутатиона, соотношения глутатиона и дифульфида глутатиона) в крови 40 здоровых добровольцев.

В рамках **третьего этапа** исследования выполнено сравнение уровня аминотиолов (глутатиона, окисленной формы глутатиона, соотношения глутатиона и дифульфида глутатиона, цистеина) в крови у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства, и у здоровых добровольцев.

На **четвёртом этапе** исследования проведено сравнение пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства, и здоровых добровольцев, на основании данных клинической оценки и инструментального обследования. Было оценено появление новых очагов ишемии и изменение показателей эхокардиографии.

На **пятом этапе** выполнена оценка уровня аминотиолов (цистеина, глутатиона, гомоцистеина, дисульфида глутатиона, цистеинил-глицина, S-аденозилметионина и S-аденозилгомоцистеина) у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства, в динамике и анализ корреляций уровня аминотиолов и данных клинической оценки, инструментального и лабораторного обследования.

Клиническая характеристика обследуемых пациентов

Проведено проспективное обследование 40 пациентов и 40 здоровых добровольцев:

1 группа – пациенты ($n = 40$), с многососудистым поражением коронарных артерий, которым была выполнена операция полной реваскуляризации миокарда в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского в период с января 2022 года по январь 2023 года.

2 группа – здоровые добровольцы ($n = 40$), группа контроля для расчета норм уровня аминотиолов в крови.

Критерии включения для всех участников исследования.

- Информированное согласие на участие в исследовании;

Критерии включения в группу здоровых добровольцев.

- Возраст от 18 лет
- Отсутствие хронических заболеваний.

Критерии включения в группу исследования:

- Многососудистое поражение коронарных артерий
- Полная реваскуляризация миокарда

Критерии невключения для всех участников исследования.

- Информированное несогласие на участие в исследовании до его начала;
- Отказ от проведения исследования до его начала;
- Любое состояние, которое, по мнению исследователя, может подвергнуть субъект опасности или повлиять на результат исследования
- Пациенты с ОКС

Критерии исключения для всех участников исследования.

- Отказ от участия в исследовании после его начала;
- Развитие ОИМ
- Возникновение необходимости проведения реанимационных

мероприятий;

- Возникновение в ходе исследования любого состояния, которое, по мнению исследователя, может подвергнуть субъект опасности или повлиять на результат исследования.

Согласно К. А. Отдельновой (Наркевич А. Н. и Виноградов К. А., 2019), минимальный размер выборки для пилотного исследования и уровня значимости 0,05 составляет 44 пациента, таким образом, объем выборки является достаточным для формирования достоверных положений, выносимых на защиту в рамках данного исследования.

Соответствие нормам этики. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, дали на это письменное добровольное информированное согласие, исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.). Исследование одобрено этическим комитетом Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация, протокол № 7 от 18 апреля 2024 года независимого комитета по этике при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Возраст добровольцев составил от 48 до 70 лет ($61,95 \pm 5,21$ лет, 95% ДИ 60,24-63,66). Пациенты, вошедшие в исследование, были сравнимы со здоровыми добровольцами по **возрасту** ($64,3 \pm 6,8$ лет в группе исследования в сравнении с $61,8 \pm 5,3$ лет в группе здоровых добровольцев, Т-критерий Стьюдента, $p=0,07$) и **полу** (25% мужчин в обеих группах ($N=10$), критерий хи-квадрат, $p=1,0$).

Методы исследования.

Клинические.

До начала терапии проводилась оценка состояния пациентов клиническими методами. Выполнялся анализ жалоб и истории болезни. У пациентов основной группы наблюдались: легочная гипертензия - 8 (20%)

случаев, нарушения ритма - 13 (32,5%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) - 40 (100%), постинфарктный кардиосклероз - 24 (60%), аневризма левого желудочка - 3 (7,5%), дислипидемия – 2 (5%) случаев. У здоровых добровольцев хронических заболеваний не было

Электрокардиография.

Всем пациентам производили регистрацию электрокардиограммы с помощью комплекса аппаратно-программного анализатора электрокардиограмм "МИОКАРД-12" в 12 отведениях по стандартной методике. В ходе исследования определяли наличие очагов ишемии, которые были выявлены у 40 (100%) пациентов, а также наличие нарушений ритма и проводимости (были выявлены у 13 (32,5% пациентов)).

Анализ газового состава крови и кислотно-щелочного равновесия.

Анализ проводился на картриджном анализаторе газов крови, электролитов и метаболитов GEM Premier 3500 (Werfen, США). Определялись такие показатели, как газы крови (pH, pCO₂, pO₂), электролиты (K⁺, Na⁺, Ca²⁺), метаболиты (глюкоза, лактат), гематокрит.

Общий (клинический) анализ крови.

Образцы крови получали путем венопункции из локтевых вен. Венозную кровь пациентов собирали натошак в пробирки K3-EDTA объемом 3 мл (Lab-Vac, Heze, Китай) при поступлении и через 4–5 дней после коронарного шунтирования (КШ). Общий (клинический) анализ крови выполнялся на анализаторе PENTRA 120 (Horiba ABX, Монпелье, Франция).

Эхокардиография

ЭхоКГ выполнялось на ультразвуковом сканере экспертного класса Toshiba Artida, Япония с датчиком 2,5-3,5 MHz. Протокол исследования предусматривает оценку параметров насосной и сократительной функции миокарда ЛЖ, таких как фракция выброса (ФВ), среднее отношение ранней диастолической скорости потока митрального клапана к средней ранней диастолической скорости движения митрального кольца (E/e_{ср}), отношение ранней и поздней митральной скорости (E/A), систолическая экскурсия

плоскости митрального кольца (MAPSE), систолическая экскурсия кольца трёхстворчатого клапана (TAPSE). Линейные размеры измерялись в продольном сечении ЛЖ в 2-D режиме, учитывая изменение формы полости ЛЖ в систолу и диастолу, такие как конечный диастолический объем (КДО), Индекс КДО, конечный систолический объем (КСО), индекс КСО.

Анализ уровня аминотиолов в плазме крови

Определение глутатиона и окисленной формы глутатиона

Образцы крови (3 мл) немедленно смешивали с 350 мкл 0,5 М цитрата Na (pH 4,3) для определения аминотиолов в крови или плазме. Образцы охлаждали при 4 °C в течение 1,5–2 ч. Для получения плазмы охлажденную кровь центрифугировали в течение 3 мин при 4000× g. Глутатион и дисульфид глутатиона в крови определяли с помощью капиллярного электрофореза. Точность анализа была в пределах 3,5%, а правильность — 101–105%.

Определение аминотиолов в плазме

Определение аминотиолов в плазме (цистеина, цистеинил-глицина и гомоцистеина) проводили с помощью жидкостной хроматографии. Сначала к 50 мкл плазмы добавляли 10 мкл 0,1 М дитиотреитола, 10 мкл 0,5 мМ пенициллина, 10 мкл 0,4 М Na-фосфатного буфера (pH 8,0), 8 мкл 1 М NaOH и 12 мкл воды, и смесь инкубировали в течение 30 мин при 37 °C. Затем добавляли 300 мкл 67 мМ 5,5'-дитиобис-(2-нитробензойной кислоты) в ацетонитриле с 10% этанола, и после перемешивания и центрифугирования (5 мин при 15 000× g) к 300 мкл супернатанта добавляли 10 мкл 1 М HCl и 150 мкл CHCl₃. После интенсивного перемешивания смесь центрифугировали в течение 2 мин при 3000×g и отбирали верхнюю фазу, которую высушивали в вакууме (30 мин при 45 °C). Остаток повторно растворяли в 200 мкл воды. Затем 10 мкл образца вводили в хроматограф (Acquity UPLC H-class, Waters, Milford, MA, USA). Хроматографию проводили с использованием колонки Zorbax Eclipse plus C18 Rapid Resolution HD (150 мм × 2,1 мм × 1,8 мкм; Agilent, Санта-Клара, Калифорния, США) с градиентом ацетонитрила от 2,5% до 14% в присутствии 0,15 М ацетата NH₄ с 0,1% муравьиной кислоты в течение 7 мин

при потоке 0,15 мл/мин (температура колонки: 40 °С), затем колонку промывали 50% ацетонитрилом (1 мин) и 2,5% ацетонитрилом (6 мин). Сигнал детектировали с использованием уровня поглощения при 330 нм. Точность анализа была в пределах 5%, а правильность составила 93–104%.

Определение S-аденозилметионина и S-аденозилгомоцистеина в плазме

Определение S-аденозилметионина и S-аденозилгомоцистеина в плазме в плазме проводили с помощью жидкостной хроматографии с флуоресцентным детектированием. Экстракционный картридж, содержащий 10 мг фазы Bond Elut PBA (Agilent, Санта-Клара, Калифорния, США), загружали 200 мкл 0,1 М Na-фосфатного буфера (pH 8,0), 15 мкл 2,5 мкМ S-(5'-аденозил)-3-тиопропиламина, 25 мкл 1 М NaOH и 150 мкл плазмы. Смесь быстро перемешивали, и картридж промывали 0,8 мл 10 мМ Na-фосфатного буфера (pH 7,0). Аналиты элюировали 0,1 мл 250 мМ HCl. Дериватизацию аналитов проводили в течение 4 ч при 37 °С путем добавления к элюату 37 мкл 1 М ацетата Na (pH 5,0), 18 мкл 1 М NaOH и 30 мкл 50% хлорацетальдегида с последующим добавлением 7,5 мкл муравьиной кислоты для остановки реакции. Точность анализа была в пределах 9%, а правильность 97–101%.

Анкетирование

В пред- и послеоперационном периодах выполнялась оценка качества жизни пациентов (методом социологического опроса – анкетирования) с использованием опросника для пациентов с хронической сердечной недостаточностью (рисунок 2).

Опросник качества жизни пациентов с ХСН

Этот опросник предназначен для оценки того, как сердечная недостаточность ограничивала ваши возможности в этом месяце. Если вы уверены, что данного симптома у вас нет, или он не оказывал существенного влияния на вашу жизнь в этом месяце, обведите знак «0» (Нет). Если же указанный симптом имеется и мешает вам жить так, как вы бы хотели, обведите цифры от 1 до 5 в соответствии с тяжестью симптома по возрастающей.

| № | Вопросы | Нет | Незначительно | ->->-> | ->->-> | ->->-> | Очень сильно |
|----|--|-----|---------------|--------|--------|--------|--------------|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1 | Отеки голеней, стоп? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2 | Ощущение нехватки воздуха (1-4 - при ходьбе, подъеме по лестнице; 5 - в покое) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3 | Затруднение дневной активности (например, при дальних поездках, выполнении домашних дел, на работе)? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4 | Невозможность полноценного активного отдыха, занятий спортом? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5 | Расходы на лекарства сказываются на бюджете | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 6 | Нарушения полноценного сна в ночное время? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 7 | Ощущения усталости, утомления, отсутствия энергии? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 8 | Трудности сконцентрироваться и ухудшение памяти? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 9 | Трудности во взаимоотношениях с членами семьи или друзьями? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 10 | Ощущения беспомощности, беспокойства, депрессии? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

* 0 баллов – отличное качество жизни, 50 баллов – максимально плохое качество жизни

Рисунок 2. Опросник качества жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Методы лечения

По поводу ишемической болезни сердца 40 (100%) пациентов основной группы получили хирургическое лечение.

Операции выполнялись по принятой методике. После обработки операционного поля раствором антисептика проводилась стернотомия. Выделялась левая внутригрудная артерия, параллельно обрабатывалась вена с нижней конечности. Всем пациентам выполнялось коронарное шунтирование на работающем сердце без применения искусственного кровообращения в условиях оптимальной гепаринизации. Первым этапом, с помощью стабилизатора миокарда создавалась экспозиция передней межжелудочковой артерии (ПМЖВ). Артерия вскрывалась, устанавливался интракоронарный

шунт необходимого размера. Формировался анастомоз левой внутренней грудной артерии (ЛВГА) с ПМЖВ непрерывным обвивным швом нерассасывающимся шовным материалом (пролен 8/0) по типу «конец в бок». Следующим этапом, по аналогичной методике накладывались дистальные анастомозы венозных шунтов с коронарными артериями русла огибающей и правой коронарных артерий. Боковое отжатие аорты. Накладывались проксимальные анастомозы венозных шунтов по типу «конец в бок». Проводилась профилактика воздушной эмболии. Вводился протамин для нейтрализации гепарина. Гемостаз с применением диатермокоагуляции. Послойное ушивание раны.

Статистические методы исследования

Статистический анализ и интерпретация результатов проведены автором диссертации. В работе проанализирована выборки из 40 пациентов и 40 здоровых добровольцев. Статистическая обработка осуществлялась с помощью Microsoft Office Excel и пакета программ SPSS 13.0.

Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха, среднего и стандартного отклонения или долей, % в зависимости от типа распределения. Для описания норм (данных здоровых добровольцев) приведены также 2,5 и 97,5 процентиля и диапазон значений (минимум, максимум).

Группы сравнивались с использованием Т-критерия Стьюдента, критерия Манна-Уитни (количественные и порядковые данные) или критерия хи-квадрат с поправкой Йейтса на непрерывность и точного критерия Фишера (для номинальных показателей) (в зависимости от типа данных и типа распределения). Для оценки основной группы в динамике был использован критерий Фридмана. Для оценки корреляций - коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Критическое значение уровня значимости принималось равным 5%.

ГЛАВА 3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ КОНЦЕНТРАЦИИ АМИНОТИОЛОВ В КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПОДВЕРГШИХСЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

С целью определения уровня аминотиолов в крови у пациентов основной группы был выполнен расчет норм на здоровых добровольцах. Возраст добровольцев составил от 48 до 70 лет ($61,95 \pm 5,21$ лет, 95% ДИ 60,24-63,66).

Уровень аминотиолов в крови у здоровых добровольцев (предполагаемая норма) представлен в таблице 3.

Таблица 3

Нормы, рассчитанные на основе анализа показателей здоровых добровольцев

| Показатель | Среднее (95% ДИ для среднего) \pm стандартное отклонение | Процентили 2,5 – 97,5 |
|---------------------------------------|--|-----------------------|
| Окисленная форма глутатиона, мкмоль/л | 4,2 (3,7-4,7) \pm 1,5 | 2,5-11,0 |
| Глутатион, мкмоль/л | 1019,9 (990,4-1058,4) \pm 106,4 | 809,6-1225,5 |
| Глутатион/дисульфид глутатиона | 543,3 (496,9-589,8) \pm 141,4 | от 156,0 и выше |

Пациенты, вошедшие в исследование, были сравнимы со здоровыми по **возрасту** ($64,3 \pm 6,8$ лет в группе исследования в сравнении с $61,8 \pm 5,3$ лет в группе здоровых добровольцев, Т-критерий Стьюдента, $p=0,07$), **полу** (25% мужчин в обеих группах ($N=10$), критерий хи-квадрат, $p=1,0$), показателям крови (уровню **тромбоцитов** ($241,4 \pm 51,4 \cdot 10^9/\text{л}$ в группе исследования и $241,4 \pm 51,4 \cdot 10^9/\text{л}$ в группе здоровых добровольцев, Т-критерий Стьюдента, $p=1,0$); уровню **гемоглобина** ($143,5$ ($126,5$; $149,75$) г/л у здоровых добровольцев и $143,5$ ($126,5$; $149,75$) г/л у пациентов группы исследования), **эритроцитов** ($4,69$ ($4,2375$; $4,895$) $10^{12}/\text{л}$ у здоровых добровольцев и $4,69$

(4,2375; 4,895) $10^{12}/л$ у пациентов группы исследования) и **лейкоцитов** (7,85 (6,425; 9,375) $10^{12}/л$ у здоровых добровольцев и 7,85 (6,425; 9,375) $10^9/л$ у пациентов группы исследования), **гематокриту** (40 (37; 45,5)% у здоровых добровольцев и 40 (37; 45,5)%), уровню **калия** (4,1 (3,8; 4,3) ммоль/л у здоровых добровольцев и 4,1 (3,8; 4,3) ммоль/л у пациентов группы исследования), **натрия** (139 (137; 140,75) ммоль/л у здоровых добровольцев и 139 (137; 140,75) ммоль/л у пациентов группы исследования) и **кальция** (1,2 (1,15; 1,23) ммоль/л у здоровых добровольцев и 1,2 (1,15; 1,23)) ммоль/л у пациентов группы исследования) (критерий Манна-Уитни, $p=1,0$ по всем парам сравнения)). Уровень **глюкозы** в группе здоровых добровольцев был статистически значимо ниже, чем у пациентов группы исследования (5 (4,6; 5,3) ммоль/л у здоровых добровольцев и 5,35 (4,65; 6,575) ммоль/л у пациентов группы исследования, критерий Манна-Уитни, $p=0,023$). Более выраженная гипергликемия, вероятно, патогенетически связана с атеросклеротическим поражением сосудов у пациентов группы исследования, приведшим к поражению коронарного русла (согласуется с более высокой частотой ИБС у данной группы пациентов) и необходимости хирургического вмешательства.

В отдаленном периоде (через год после перенесенного оперативного вмешательства и при повторном измерении в группе здоровых добровольцев) различия по уровню **гемоглобина** (142 (132; 150) г/л в группе здоровых добровольцев и 142 (132; 150) г/л у пациентов группы исследования), **эритроцитов** (4,21 (3,95; 4,67) $10^{12}/л$ в группе здоровых добровольцев и 4,21 (3,95; 4,67) $10^{12}/л$ у пациентов группы исследования), **гематокриту** (40,8 (37,4; 45) % в группе здоровых добровольцев и 40,8 (37,4; 45) % у пациентов группы исследования), уровню **калия** (4,0 (3,7; 4,2) ммоль/л у здоровых добровольцев и 4,0 (3,7; 4,2) ммоль/л у пациентов группы исследования), **натрия** (137 (136; 139) ммоль/л у здоровых добровольцев и 137 (136; 139) ммоль/л у пациентов группы исследования), **кальция** (1,16 (1,10; 1,19) ммоль/л у здоровых добровольцев и 1,16 (1,10; 1,19)) ммоль/л у пациентов группы исследования) и **глюкозы** (5 (4,7; 5,3) ммоль/л у здоровых добровольцев и 5

(4,7; 5,3) ммоль/л у пациентов группы исследования) были статистически незначимыми (критерий Манна-Уитни, $p=0,843$, $p=1,0$, $p=1,0$, $p=1,0$, $p=1,0$, $p=1,0$ и $p=1,0$, соответственно). После проведения оперативного вмешательства уровень **тромбоцитов** в группе исследования также не отличался от уровня тромбоцитов у здоровых добровольцев (отдаленное измерение) ($264,0 \pm 52,9 \cdot 10^9/\text{л}$ в группе исследования и $264,0 \pm 52,9 \cdot 10^9/\text{л}$ в группе здоровых добровольцев, Т-критерий Стьюдента, $p=1,0$). Уровень **лейкоцитов** ($6,2$ ($5,2$; $7,2$) $10^9/\text{л}$ в группе здоровых добровольцев и $7,2$ ($6,2$; $8,1$) $10^9/\text{л}$ у пациентов группы исследования) и глюкозы ($6,2$ ($5,2$; $7,2$) $10^9/\text{л}$ в группе здоровых добровольцев и $7,2$ ($6,2$; $8,1$) $10^9/\text{л}$ у пациентов группы исследования) у здоровых добровольцев был статистически значимо ниже, чем в группе исследования после оперативного вмешательства (критерий Манна-Уитни, $p=0,002$ и $p<0,001$, соответственно), а качество жизни было выше (критерий Манна-Уитни, $p<0,001$), что, вероятно, может свидетельствовать о более высокой предрасположенности пациентов группы исследования к воспалительным заболеваниям.

Частота **легочной гипертензии, нарушений ритма, ишемической болезни сердца (ИБС), постинфарктного кардиосклероза (ПИКС)** в группе исследования была выше, чем у здоровых добровольцев (таблица 4). Различия между выборками по частоте **аневризмы левого желудочка и дислипидемии** были статистически незначимыми, вероятно, вследствие небольшого количества наблюдаемых случаев и малого размера выборок (таблица 4).

Таблица 4

Частота сопутствующих заболеваний в группе исследования и у здоровых добровольцев, абс.ч. и доли, %

| Сопутствующие заболевания | Группа исследования (N=40) | Здоровые добровольцы (N=40) | Уровень значимости |
|------------------------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
| Легочная гипертензия | 8 (20%) | 0 (0%) | точный критерий Фишера, $p = 0,005$ |
| Нарушения ритма | 13 (32,5%) | 0 (0%) | хи-квадрат Пирсона, $p < 0,001$ |
| Ишемическая болезнь сердца | 40 (100%) | 0 (0%) | хи-квадрат Пирсона, $p < 0,001$ |
| Постинфарктный кардиосклероз | 24 (60%) | 0 (0%) | хи-квадрат Пирсона, $p < 0,001$ |
| Аневризма левого желудочка | 3 (7,5%) | 0 (0%) | точный критерий Фишера, $p = 0,241$ |
| Дислипидемия | 2 (5%) | 0 (0%) | точный критерий Фишера, $p = 0,494$ |

Конечный диастолический объем (КДО) в группе здоровых добровольцев был статистически значимо ниже, чем у пациентов группы исследования (85 (76; 94) мл против 99 (76; 110) мл, критерий Манна-Уитни, $p=0,016$), что говорит о нарушении функции сердца и связано со снижением фракции выброса у пациентов группы исследования. **Индекс КДО** также был статистически значимо ниже в группе здоровых добровольцев, чем у пациентов группы исследования (41,5 (36,0; 44,8) мл/м² и 50 (39,3; 57,5) мл/м², критерий Манна-Уитни, $p=0,004$). **Конечный систолический объем (КСО)** в

группе здоровых добровольцев был статистически значимо ниже, чем у пациентов группы исследования (30,5 (26,0; 34,0) мл против 35,5 (26,0; 42,0) мл, критерий Манна-Уитни, $p=0,039$) (аналогично КДО свидетельствуя о снижении фракции выброса у пациентов группы исследования), при этом группы не различались по **индексу КСО** (15 (13; 18,8) мл/м² и 18 (13; 22,8) мл/м², критерий Манна-Уитни, $p=0,112$). **Фракция выброса (ФВ)** была ниже в группе исследования в сравнении с контрольной (критерий Манна-Уитни, $p=0,036$), что указывает на формирование сердечной недостаточности у пациентов группы исследования. **Индекс левого предсердия (иЛП)** у здоровых добровольцев был статистически значимо ниже, чем у пациентов группы исследования (критерий Манна-Уитни, $p<0,001$). Увеличение иЛП у группы исследования свидетельствует о диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) у пациентов группы исследования. Группы не различались по **индексу правого предсердия (иПП)** (критерий Манна-Уитни, $p=0,212$). **Среднее отношение ранней диастолической скорости потока митрального клапана к средней ранней диастолической скорости движения митрального кольца (E/e_{sr})** не различалось в группах здоровых добровольцев и пациентов группы исследования (7 (6; 8) и 7,5 (5,6; 9,4), критерий Манна-Уитни, $p=0,102$, диастолическая дисфункция определяется при $E/e > 14$). **Отношение ранней и поздней митральной скорости (E/A)** у здоровых добровольцев был статистически значимо ниже, чем у пациентов группы исследования (критерий Манна-Уитни, $p<0,001$). **Систолическая экскурсия плоскости митрального кольца (MAPSE)** у здоровых добровольцев был статистически значимо выше, чем у пациентов группы исследования (критерий Манна-Уитни, $p<0,001$, в норме MAPSE 12-15 мм, чем показатель ниже, тем меньше ФВ (при MAPSE > 10 мм ФВ > 55%), таким образом, снижение MAPSE у группы исследования в сравнении со здоровыми добровольцами говорит о снижении фракции выброса у пациентов из группы исследования). **Систолическая экскурсия кольца трёхстворчатого клапана (TAPSE)** у здоровых добровольцев был статистически значимо выше, чем у

пациентов группы исследования (критерий Манна-Уитни, $p < 0,001$, TAPSE коррелирует с фракцией выброса правого желудочка, при TAPSE > 16 мм ФВ ПЖ в норме, таким образом, снижение TAPSE у группы исследования в сравнении со здоровыми добровольцами говорит о снижении фракции выброса ПЖ у пациентов из группы исследования). Основная группа исследования и здоровые добровольцы различались по степени ожирения (выше в группе исследования – 0 (0; 1) против 0 (0; 0), Манна-Уитни, $p < 0,001$) и по качеству жизни по опроснику для пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ниже в группе исследования – 14 (10; 22,8) баллов из 50 против 5 (3; 7), Манна-Уитни, $p < 0,001$) (таблица 5).

Таблица 5

Показатели ЭхоКГ в группах

| Показатель | Здоровые добровольцы (N=40) | Группа исследования (N=40) | Уровень значимости |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| Конечный диастолический объем, мл | 85 (76; 94) | 99 (76; 110) | p=0,016 |
| Индекс конечного диастолического объема, мл/м ² | 41,5 (36,0; 44,8) | 50 (39,3; 57,5) | p=0,004 |
| Конечный систолический объем, мл | 30,5 (26,0; 34,0) | 35,5 (26,0; 42,0) | p=0,039 |
| Индекс конечного систолического объема, мл/м ² | 15 (13; 18,8) | 18 (13; 22,8) | p=0,112 |
| Фракция выброса, % | 65 (59; 68) | 62 (53; 66) | p=0,036 |
| Индекс левого предсердия, мл/м ² | 25 (23; 26,8) | 32 (26; 39,8) | p<0,001 |
| иПП, мл/м ² | 22 (18; 25) | 23 (17,5; 28,8) | p=0,212 |
| E/e ср | 7 (6; 8) | 7,5 (5,6; 9,4) | p=0,102 |
| E/A | 0,7 (0,6; 0,8) | 0,9 (0,7; 1,3) | p=0,001 |
| MAPSE, mm | 16 (15,3; 17) | 14 (12; 16) | p<0,001 |
| TAPSE, mm | 24 (22; 25) | 20 (17,3; 23,8) | p<0,001 |

Вышесказанное согласуется с тем, что частота *диастолической дисфункции* была выше в группе исследования в сравнении со здоровыми добровольцами (критерий хи-квадрат, p<0,001, 0% (N=0) пациентов с диастолической дисфункцией в группе здорового контроля и 90% (N=36) пациентов с диастолической дисфункцией в группе исследования, рисунок 3).

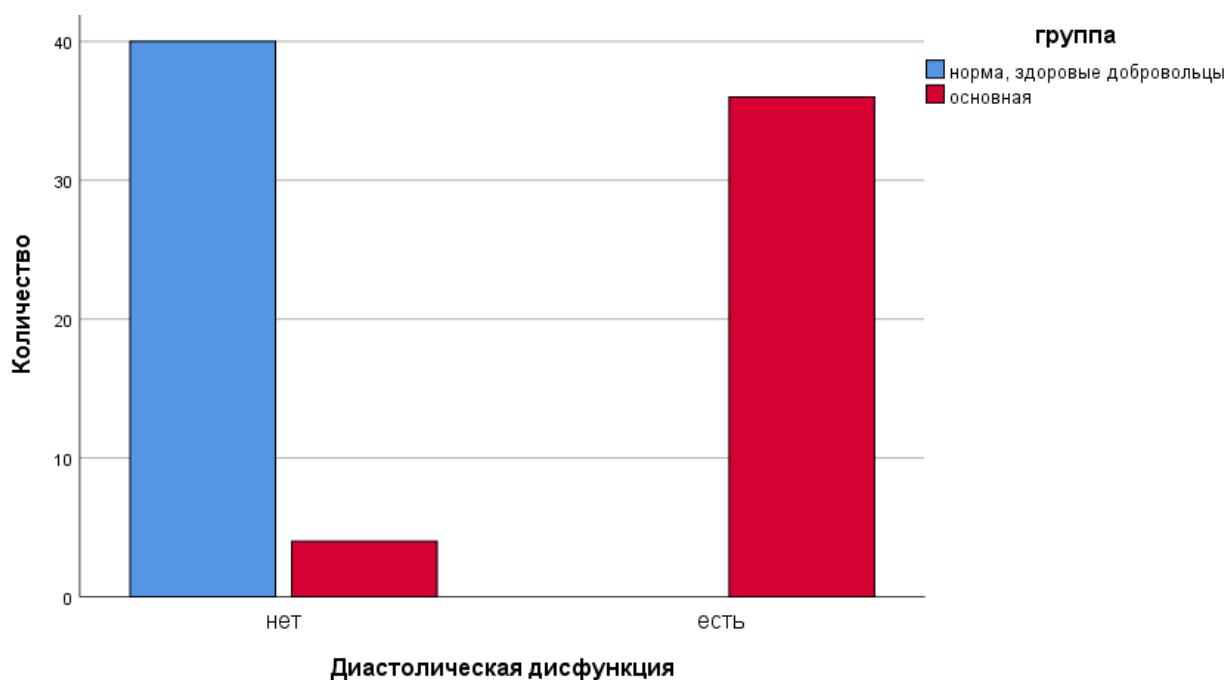


Рисунок 3. Частота диастолической дисфункции у здоровых добровольцев и в группе исследования, абс.ч.

Как ранее было показано в исследованиях, уровень оксидативного стресса у пациентов с ИБС и сердечной недостаточностью является повышенным. Аминотиолы (глутатион (GSH), цистеин (Cys), гомоцистеин (Hcy), цистеинилглицин (CG) и т.д.) имеют большое значение для защиты клеток и тканей от оксидативного стресса. Метаболизм глюкозы также связан с метаболизмом глутатиона. Сахарный диабет II типа связан со снижением уровня глутатиона в плазме крови (Максимова М. Ю. и др., 2020), а ингибирование транспорта глюкозы повышает уровень глутатиона.

Уровень *глутатиона* до операции, мкмоль/л (GSH, mkM) в группе исследования был статистически значимо ниже уровня глутатиона у здоровых добровольцев, свидетельствуя о снижении потенциала антиоксидантной защиты ($787,2 \pm 170,9$ в группе исследования и $1019,9 \pm 106,4$ в группе здоровых добровольцев, Т-критерий Стьюдента, $p < 0,001$). В других исследованиях также была выявлена связь низких уровней GSH с ИБС и сердечной недостаточностью и со смертностью у пациентов с ИБС (Musthafa, Q. A. et al., 2017).

Группы статистически значимо не различались по уровню *окисленной*

формы глутатиона (GSSG), мкмоль/л (критерий Манна-Уитни, $p=0,665$). **Соотношение глутатиона и дисульфида глутатиона** (видимо, за счет более высокого уровня глутатиона) было статистически значимо выше у здоровых добровольцев в сравнении с пациентами из основной группы ($p<0,001$), что говорит о лучшей антиоксидантной защите у здоровых добровольцев (соотношение глутатиона и его окисленной формы является одним из основных показателей оксидативного стресса в организме (Sánchez-Rodríguez M. A. and Mendoza-Núñez V. M., 2019)).

В послеоперационном периоде у 7,5% пациентов ($N=3$) наблюдались **новые зоны с нарушением локальной сократимости**, улучшение наблюдалось у 5,0% ($N=2$), отсутствие изменений – у 87,5% ($N=35$).

Цистеин (Cys) является субстратом для синтеза глутатиона, основным ограничивающим скорость его синтеза компонентом. Цистеин образуется из цистина, а также из пищевого метионина через образование S-аденозилметионина (SAM), S-аденозилгомоцистеина (SAH) и гомоцистеина (Hcy). Цистеин служит источником сульфгидрильных групп, которые разрушают активные формы кислорода.

Уровень **глутатиона** у пациентов группы исследования снижался в динамике (двухфакторный ранговый дисперсионный анализ Фридмана для связанных выборок, $p<0,001$). Между первым и повторным измерениями (до операции и на 3-4 сутки после операции) изменения были статистически незначимыми, однако через год наблюдалось статистически значимое снижение уровня **глутатиона** (таблица 6, рисунок 4), что говорит об оксидативном стрессе у пациентов после операции, при этом соотношение глутатиона и его окисленной формы, а также уровень цистеина (основного субстрата для синтеза глутатиона) увеличивались в динамике, что является благоприятной тенденцией).

Отмечалось нарастание уровня гомоцистеина в динамике. Наши данные согласуются с результатами предыдущих исследований, в которых было продемонстрировано, что гипергомоцистеинемия связана с тяжестью ИБС и

риском осложнений, заболеваемости и смертности после КШ или стентирования у пациентов с сердечной недостаточностью (Balogh E et al., 2016; Jeremy J.Y. et al., 2002; Thiengburanatham S, 2009). По мнению исследователей гомоцистеин может служить маркером развития атеросклероза (Taylor LM Jr, 2003). Вероятно, гомоцистеин в данном случае также может служить маркером повреждения миокарда атеросклеротического генеза. Через год после оперативного вмешательства уровень гомоцистеина, мкмоль/л был статистически значимо выше, чем до операции ($p < 0,001$). При гипергомоцистеинемических состояниях зачастую наблюдается уменьшение соотношения SAM/SAH (Сабирова А.В. и соавт., 2021), однако в нашем исследовании наблюдалось повышение концентрации как SAM, так и SAH в динамике, без изменения соотношения данных субстратов.

Цистеинил-глицин – метаболит глутатиона, образующийся при расщеплении последнего. В функции глутатиона входит образование цистеина, который является крайне нестабильной аминокислотой, во внеклеточном пространстве окисляясь активными формами кислорода до цистина. В ходе цикла γ -глутаминовой кислоты глутатион экскретируется из клетки, расщепляется с образованием цистеинил-глицина и остатка γ -глутаминовой кислоты. Остаток γ -глутаминовой кислоты соединяется с цистеином, транспортируется в клетку, где метаболизируется до цистеина и 5-оксипролина, который превращается в γ -глутамат и вновь используется в синтезе глутатиона. Цистеинил-глицин расщепляется до цистеина и глицина. Цистеин в свою очередь вновь используется для синтеза глутатиона (Meister A, 1988). В послеоперационном периоде в динамике мы наблюдали повышение уровня цистеинил-глицина ($p < 0,001$).

Таблица 6

Изменение уровня аминотиолов в группе исследования в динамике

| Аминотиолы | Изменение уровня | Статистическая значимость | Изменение уровня на 3-4 сутки после | Статистическая значимость | Изменение уровня через год после | Статистическая значимость |
|---------------------------------------|------------------|------------------------------|--|------------------------------|--|------------------------------|
| Цистеин, мкмоль | ↓ | p<0,001 | - | p=0,113 | ↑ | p<0,001 |
| Глутатион, мкмоль | ↓ | p<0,001 | ↓ | p<0,001 | ↓ | p<0,001 |
| Гомоцистеин (Нсу), мкмоль | ↑ | p=0,001 | - | p=0,089 | ↑ | p<0,001 |
| GSSG, дисульфид глутатиона, мкмоль | ↓ | p<0,001 | - | p=0,094 | ↓ | P=0,001 |
| GSH/GSSG | ↑ | p<0,001 | - | P=0,434 | ↑ | p<0,001 |
| Цистеинил-глицин, мкмоль | ↑ | p<0,001 | - | p=0,428 | ↑ | p<0,001 |
| S-аденозилметионин (SAM), нмоль | ↑ | p<0,001 | - | p=0,571 | ↑ | p<0,001 |
| S-аденозилгомоцистеин (SAH), нмоль | ↑ | p<0,001 | - | P=0,213 | ↑ | p<0,001 |
| SAM/SAH | - | P=0,057 | | | | |

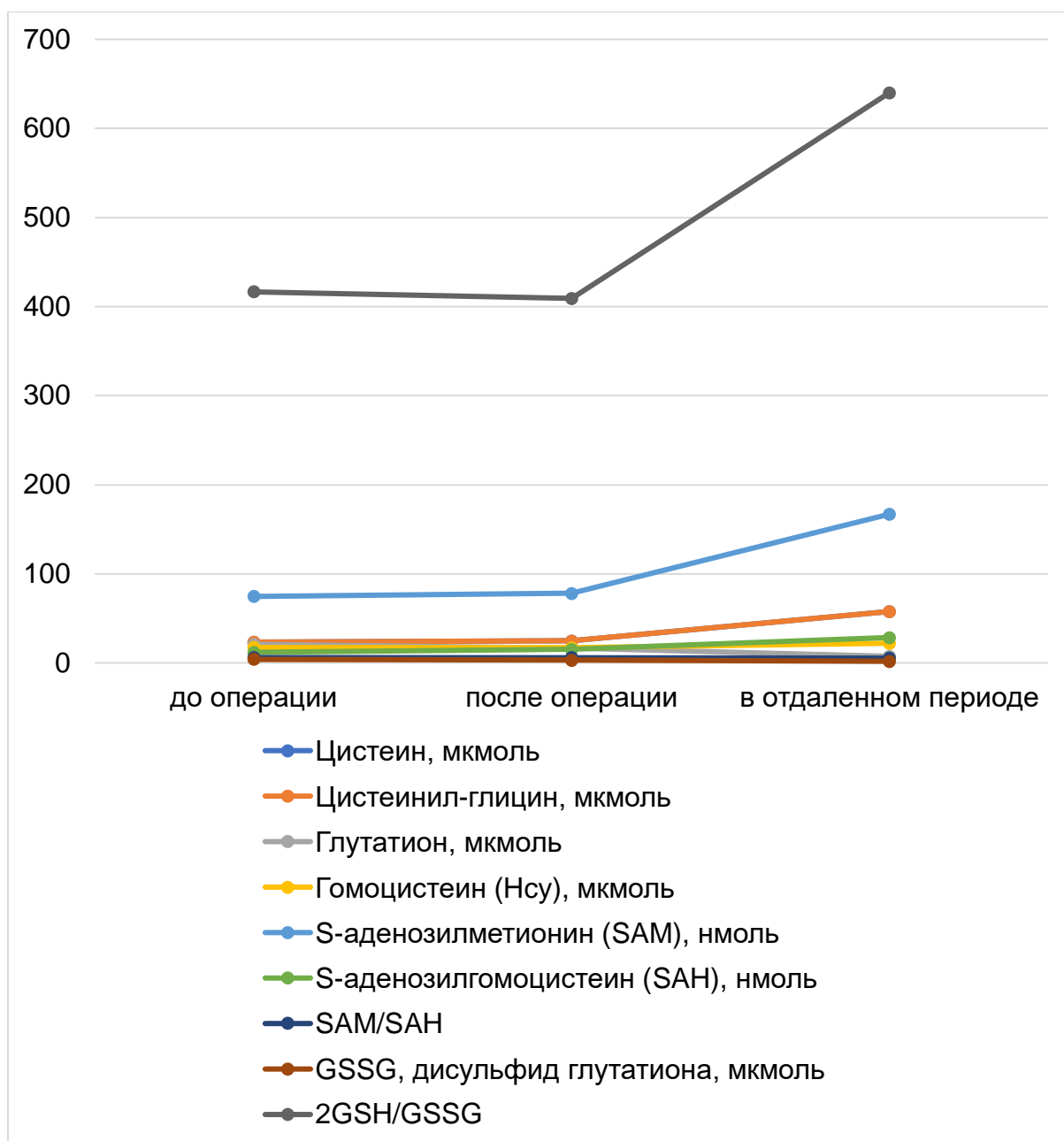


Рисунок 4. Изменение уровня аминотиолов в динамике.

ГЛАВА 4. КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ УРОВНЯ МАРКЕРОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПЕРЕНЕСШИХ ХИРУРГИЧЕСКУЮ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЮ МИОКАРДА, С КЛИНИЧЕСКИМИ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫМИ ДАННЫМИ

При корреляционном анализе были обнаружены следующие статистически и клинически значимые корреляции.

Уровень глутатиона (GSH, mkM) через 3-4 дня после операции слабо коррелирует с уровнем тромбоцитов в послеоперационном периоде ($r=0,344$, $p = 0,032$). Во время острого стресса наблюдается повышенная экспрессия рецепторов фибриногена на поверхности тромбоцитов, вызывая их агрегацию (защита от чрезмерного кровотечения). Таким образом, связь уровня глутатиона и тромбоцитов в послеоперационном периоде характеризуют реакцию организма на окислительный стресс, развивающийся у пациентов (уровень глутатиона статистически значимо снижался в п/о периоде, уровень тромбоцитов также снижался, но статистически незначимо).

Уровень цистеина (Cys) до операции, мкмоль/л коррелировал с величиной скорости движения фиброзного кольца митрального клапана во время раннего наполнения ЛЖ ($Ve''(\text{септ})$, см/сек) в послеоперационном периоде ($R=0,387$, $p=0,014$). Как известно, чем выше уровень цистеина, тем больше синтезируется глутатиона, тем лучше антиоксидантная защита организма. При этом чем выше $Ve''(\text{септ})$, тем меньше выраженность диастолической дисфункции. Таким образом, данная корреляция отражает тяжесть состояния пациентов, включенных в исследование.

Уровень цистеина после операции, мкмоль/л коррелировал с амплитудой систолического движения фиброзного кольца митрального клапана (MAPSE) (напомним, что MAPSE является показателем фракции выброса ЛЖ) ($R=0,380$, $p=0,048$) и средним отношением ранней диастолической скорости потока митрального клапана к ранней

диастолической скорости движения митрального кольца E/e ($R=0,410$, $p=0,009$), в послеоперационном периоде.

Уровень цистеина через год после операции, мкмоль/л отрицательно коррелировал с уровнем гемоглобина (основной пул глутатиона в крови находится в эритроцитах и коррелирует с уровнем гемоглобина, а цистеин, вероятно, может затрачиваться на синтез глутатиона, таким образом, чем выше уровень гемоглобина после операции, тем ниже уровень цистеина через год) ($R=-0,346$, $p=0,029$) и конечным диастолическим объемом после операции ($R=-0,326$, $p=0,040$), а также положительно коррелировал с TAPSE в отдаленном послеоперационном периоде ($R=0,365$, $p=0,021$).

Уровень цистеинил-глицина через год после операции, мкмоль/л отрицательно коррелировал с концентрацией глюкозы в раннем и отдаленном послеоперационном периоде ($R=-0,391$, $p=0,013$ и $R=-0,362$, $p=0,022$, соответственно). Ранее в исследованиях было показано, что глицин увеличивает секрецию инсулина и снижает интенсивность глюконеогенеза в печени, что способствует снижению концентрации глюкозы в крови (Yan-Do R et al., 2016; Lam CK et al., 2010), что согласуется с результатами нашей работы.

S-аденозилметионин представляет собой кофермент, принимающий участие в реакциях переноса метильных групп и являющийся донором метильной группы. Процессы метилирования тесно связаны с патогенезом атеросклероза, и было продемонстрировано, что гипометилирование ДНК является признаком атеросклеротического поражения сосудистого русла (Castro R et al., 2003).

В цикле SAM превращается в S-аденозилгомоцистеин (SAH), который гидролизуется до гомоцистеина и аденозина, гомоцистеин обратно превращается в метионин, который, в свою очередь, может служить субстратом для образования SAM (Födinger M et al., 2000). В случае высоких уровней SAM гомоцистеин не реметилюруется с образованием SAM, а переходит на путь транссульфации с образованием цистеина, и, в дальнейшем,

глутатиона, связывая цикл SAM и поддержание окислительно-восстановительного гомеостаза. Направляя гомоцистеин в путь транссульфурации, цикл SAM способствует синтезу глутатиона, который необходим для защиты клетки от окислительного повреждения. Доступность кофакторов, таких как фолат (витамин B9), витамин B12 и витамин B6, имеет решающее значение для поддержания цикла SAM. Их дефицит может нарушить повторное метилирование метионина и привести к гипергомоцистеинемии.

S-аденозилгомоцистеин (SAH) – продукт деметилирования SAM, ингибитор ДНК-метилтрансфераз (и, соответственно, метилирования ДНК), одно из основных соединений, регулирующих процессы метилирования в клетках. В норме гомоцистеин находится в обратимом равновесии с SAH. Castro R и соавторы продемонстрировали связь между гипометилированием ДНК и уровнями SAH и гомоцистеина (Castro R et al., 2003). По данным Castro R и соавторов высокий уровень гомоцистеина и SAH в крови у пациентов с атеросклерозом связан с гипометилированием ДНК в организме, которое может быть вызвано ингибированием SAH метилирования ДНК. Гипометилирование ДНК наблюдается в атеросклеротических бляшках человека (Hiltunen MO et al., 2002). Связь атеросклероза, гипометилирования ДНК и повышенных уровней гомоцистеина также наблюдались в экспериментах на животных (Hiltunen MO et al., 2002; Chen Z et al., 2001).

Соотношение SAM/SAH («индекс метилирования») является ключевым метаболическим индикатором, отражающим способность клетки к реакциям метилирования. Высокое отношение SAM/SAH обычно связано со здоровым клеточным метаболизмом, где процессы метилирования функционируют оптимально.

Уровень S-аденозилгомоцистеина до операции, нмоль/л отрицательно коррелировал с Е/А до операции ($R=-0,388$; $p=0,015$).

Уровень SAM/SAH до операции коррелировал с Е/А до операции ($R=0,433$, $p=0,006$) (то есть, индекс метилирования отрицательно коррелирует

с диастолической функцией ЛЖ, вероятно, процессы метилирования отражают выраженность атеросклеротического поражения миокарда и, соответственно, диастолическую функцию ЛЖ, в частности) и концентрацией калия в отдаленном послеоперационном периоде ($R=-0,372$, $p=0,020$).

В результате операционной травмы и последующего повышения уровня цитокинов повреждаются клеточные мембраны, подавляется выработка аденозинтрифосфата, наступает гипознергетическое состояние клеток. SAM затрачивается на синтез фосфатидилхолина (антицитолитический эффект SAM) с образованием SАН, гомоцистеина и цистеина. Синтез SAM в свою очередь требует энергии в виде АТФ (S-аденозилметионин образуется из АТФ и метионина). Вероятно, повышение уровня калия в крови и снижение его уровня в клетке может быть связано с гипознергетическим состоянием клетки, снижением уровня АТФ.

Уровень S-аденозилметионина, нмоль/л на 3-4 сутки после операции коррелировал с уровнем гемоглобина ($R=0,459$, $p=0,003$ п/о и $R=0,404$, $p=0,010$ через год) и эритроцитов ($R=0,383$, $p=0,015$ п/о и $R=0,318$, $p=0,045$ через год) в послеоперационном периоде и в отдаленном послеоперационном периоде, гематокритом в отдаленном послеоперационном периоде.

Уровень S-аденозилгомоцистеина, нмоль/л на 3-4 сутки после операции и через год после операции отрицательно коррелировал с продолжительностью интервала RR в отдаленном послеоперационном периоде ($R = -0,316$; $p=0,047$ и $R=-0,316$, $p=0,047$, соответственно). Вероятно, при синтезе адреналина в ответ на стресс повышается уровень SАН, снижается SAM/SАН, повышается частота сердечных сокращений, уменьшается продолжительность RR.

Индекс метилирования (SAM/SАН) на 3-4 сутки после операции положительно коррелировал с продолжительностью интервала RR после операции и в отдаленном послеоперационном периоде ($R=0,362$, $p=0,022$ и $R=0,455$, $p=0,003$, соответственно), пиковой скоростью E после операции ($R=0,319$, $p=0,045$).

Уровень S-аденозилметионина, нмоль/л через год после операции отрицательно коррелировал с иЛП ($R=-0,327$, $p=0,040$).

Уровень гемоглобина и тромбоцитов и Ve'' (септ.) до операции коррелировали с соотношением SAM/SAH через год после операции ($R=0,489$, $p=0,001$; $R=0,363$, $p=0,021$ и $R=0,323$, $p=0,042$, соответственно).

Уровень гомоцистеина, мкмоль/л до операции коррелировал с уровнем гемоглобина ($R=0,325$, $p=0,040$), эритроцитов ($R=0,325$, $p=0,041$) и RR ($R=0,317$, $p=0,047$) в отдаленном периоде; отрицательно коррелировал с MAPSE ($R=-0,315$, $p=0,048$) и MPI ($R=-0,321$, $p=0,044$) после операции и КДО ($R=-0,374$, $p=0,017$) и TAPSE ($R=-0,361$, $p=0,022$) в отдаленном периоде.

Уровень гомоцистеина, мкмоль/л на 3-4 день после операции отрицательно коррелировал с иЛП ($R=-0,325$, $p=0,044$) и E/A ($R=-0,344$, $p=0,032$), положительно коррелировал с S (скорость ФК в систолу) ($R=0,411$, $p=0,009$) до операции (вероятно, отражая тяжесть состояния пациентов, выраженность диастолической дисфункции и гипертрофии ЛЖ), положительно коррелировал с уровнем гемоглобина ($R=0,356$, $p=0,026$), эритроцитов ($R=0,373$, $p=0,019$), гематокритом ($R=0,390$, $p=0,014$), концентрацией кальция ($R=0,411$, $p=0,009$) в послеоперационном периоде, отрицательно с иЛП после операции ($R=-0,335$, $p=0,037$), положительно – с уровнем кальция ($R=0,442$, $p=0,005$), гематокритом ($R=-0,329$, $p=0,041$). Вне костной системы только 1% кальция находится во внеклеточном пространстве, повышение уровня кальция в крови может быть связано с артериальной гипертензией, гипертрофией миокарда и диастолической дисфункцией ЛЖ, а также кальцинозом сосудов.

В исследованиях было показано, что уровень глутатиона в крови и его окислительно-восстановительный потенциал у пациентов с ИБС значительно снижены (Ivanov AV et al., 2023).

Уровень глутатиона, мкмоль/л до операции отрицательно коррелировал с уровнем глюкозы до операции ($R=-0,225$, $p=0,044$), иЛП до операции ($R=-0,284$, $p=0,011$), E/A до операции ($R=-0,291$, $p=0,009$), Ve'' (лат) до операции

($R=-0,463$, $p=0,003$), положительно коррелировал с MAPSE ($R=0,326$, $p=0,003$) и TAPSE ($R=0,479$, $p<0,001$) до операции, отрицательно коррелировал с RR в послеоперационном периоде ($R=-0,335$, $p=0,035$) и в отдаленном периоде ($R=-0,401$, $p=0,010$), Ve'' (лат) после операции ($R=-0,405$, $p=0,010$), гематокритом в отдаленном периоде ($R=-0,266$, $p=0,017$), положительно коррелировал с E/e после операции ($R=0,377$, $p=0,017$), MPI после операции ($R=0,475$, $p=0,002$).

Уровень дисульфида глутатиона, ммоль/л до операции отрицательно коррелировал с размером ПЖ в четырехкамерной апикальной позиции ($R=-0,385$, $p=0,014$), Ve'' (септ) до операции ($R=-0,391$, $p=0,013$), размером ПЖ в послеоперационном периоде ($R=-0,357$, $p=0,024$), индексом перфузии миокарда ($R=-0,361$, $p=0,022$), КДО ($R=-0,329$, $p=0,038$), индексом КДО ($R=-0,328$, $p=0,039$), КСО ($R=-0,398$, $p=0,011$), индексом КСО ($R=-0,350$, $p=0,027$), иПП ($R=-0,403$, $p=0,010$), размером ПЖ ($R=-0,359$, $p=0,023$), E/A ($R=-0,499$, $p=0,001$) и Ve'' (лат.) ($R=-0,365$, $p=0,021$) в отдаленном периоде.

Соотношение восстановленного и окисленного глутатиона (окислительно-восстановительный потенциал глутатиона, GSH/GSSG) является маркером окислительного стресса, снижаясь до значений 10:1 и даже 1:1 в различных моделях окислительного стресса (Chai YC et al., 1994). Соотношение GSH/GSSG до операции отрицательно коррелировало с концентрацией натрия до операции, положительно – с размером ПЖ в четырехкамерной апикальной позиции и Ve'' (септ) до операции, размером ПЖ в послеоперационном периоде, КСО и размером ПЖ в отдаленном периоде (таблица 7).

Корреляции GSH/GSSG до операции

| Показатель | cNa+ | ПЖ баз, мм | Ve"(септ) см/сек | ПЖ баз, мм п/о | КСО, мл отд | ПЖ баз, мм отд |
|------------------------|------------|---------------|---------------------|-------------------|----------------|-------------------|
| Коэффициент корреляции | - 0,321 | 0,396 | 0,380 | 0,377 | 0,350 | 0,370 |
| Значимость | 0,044 | 0,011 | 0,016 | 0,016 | 0,027 | 0,019 |

Уровень глутатиона, мкмоль/л через 3-4 суток после операции отрицательно коррелировал с Е/А ($R=-0,337$, $p=0,033$), Ve'' (лат) до операции ($R=-0,372$, $p=0,018$), отрицательно коррелировал с Ve'' (лат) после операции ($R=-0,343$, $p=0,031$), положительно – с уровнем лейкоцитов ($R=0,328$, $p=0,039$) после операции, отрицательно - с гематокритом ($R=-0,336$, $p=0,034$), RR ($R=-0,368$, $p=0,020$) и Ve'' (септ.) ($R=-0,446$, $p=0,023$), положительно - с уровнем лейкоцитов в отдаленном периоде ($R=0,357$, $p=0,024$). Вероятно, при правильной работе защитного пула глутатиона, его уровень в п/о периоде должен снижаться. В случае сохранения высоких уровней глутатиона в п/о периоде, вероятно, он может накапливаться в виде гомоцистеина, а не расходоваться на образование дисульфида глутатиона.

Вероятно, при синтезе адреналина из SAM в ответ на стресс повышается уровень SAH, повышается уровень цистеина, являющегося субстратом для синтеза глутатиона, соответственно, повышается уровень глутатиона, кроме того, благодаря повышению уровня адреналина повышается частота сердечных сокращений, уменьшается продолжительность RR.

Уровень дисульфида глутатиона, ммоль/л через 3-4 суток после операции отрицательно коррелировал с Ve'' (лат.) ($R=-0,341$) и уровнем эритроцитов ($R=-0,435$) до операции, Ve'' (лат.) ($R=-0,341$), Ve'' (септ.) ($R=-0,454$) в отдаленном периоде и положительно коррелировал с уровнем лейкоцитов ($R=0,456$) в отдаленном периоде.

Соотношение GSH/GSSG через 3-4 суток после операции положительно

коррелировало с уровнем гемоглобина и эритроцитов, отрицательно – с иКДО в предоперационном периоде, уровнем лейкоцитов, иКСО, положительно – с ФВ и Ve'' (септ) в отдаленном периоде (таблица 8).

Таблица 8

Корреляции GSH/GSSG через 3-4 суток после операции

| Показатель | Гемоглобин (HbG), г/л | Эритроциты (RBC), $10^{12}/л$ | иКДО, мл/м ² | Лейкоциты (WBC), $10^9/л$ отд | иКСО, мл/м ² отд | ФВ, % отд | Ve'' (септ) см/сек отд |
|------------------------|-----------------------|-------------------------------|-------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-----------|--------------------------|
| Коэффициент корреляции | 0,363 | 0,424 | -0,376 | -0,386 | -0,361 | 0,361 | 0,342 |
| Значимость | 0,021 | 0,006 | 0,017 | 0,014 | 0,022 | 0,022 | 0,031 |

Уровень глутатиона, мкмоль/л через год после операции отрицательно коррелировал с ФВ ($R=-0,317$, $p=0,046$), положительно – с TAPSE ($R=0,334$, $p=0,035$) до операции, с КСО ($R=0,335$, $p=0,035$), иКСО ($R=0,319$, $p=0,045$) в отдаленном периоде, отрицательно – с уровнем глюкозы ($R=-0,315$, $p=0,048$) и ФВ ($R=-0,344$, $p=0,030$).

Уровень дисульфида глутатиона, мкмоль/л через год после операции отрицательно коррелировал с возрастом ($R=-0,361$, $p=0,022$) (вероятно, у молодых пациентов выше и уровень глутатиона, и его окисленной формы), положительно – с продолжительностью PQ ($R=0,327$, $p=0,039$).

Вероятно, у более молодых пациентов выше уровень как глутатиона, так и его окисленной формы, находящихся в динамическом равновесии.

Отношение GSH/GSSG через год после операции отрицательно коррелировало с продолжительностью PQ ($R=-0,383$, $p=0,015$) и продолжительностью QRS ($R=-0,313$, $p=0,049$).

Ограничением данного исследования может являться тот факт, что на уровень тиолов в плазме влияют такие факторы, как их трансмембранный транспорт, выведение почками и т. д., что может существенно исказить представленные выше связи.

В отдаленном периоде, через год после перенесенного оперативного вмешательства качество жизни пациентов группы исследования было ниже качества жизни здоровых добровольцев (4,5 (3; 7) и 0 (0;0), критерий Манна-Уитни, $p<0,001$).

В группе исследования качество жизни пациентов планомерно улучшалось после проведенного оперативного вмешательства в динамике. До операции оно составляло 14 (10; 23) баллов по опроснику для пациентов с ХСН, после операции – 13 (8; 20), а в отдаленном периоде – 4,5 (3; 7) баллов (двухфакторный ранговый дисперсионный анализ Фридмана для связанных выборок, $p<0,001$, рисунок 5).

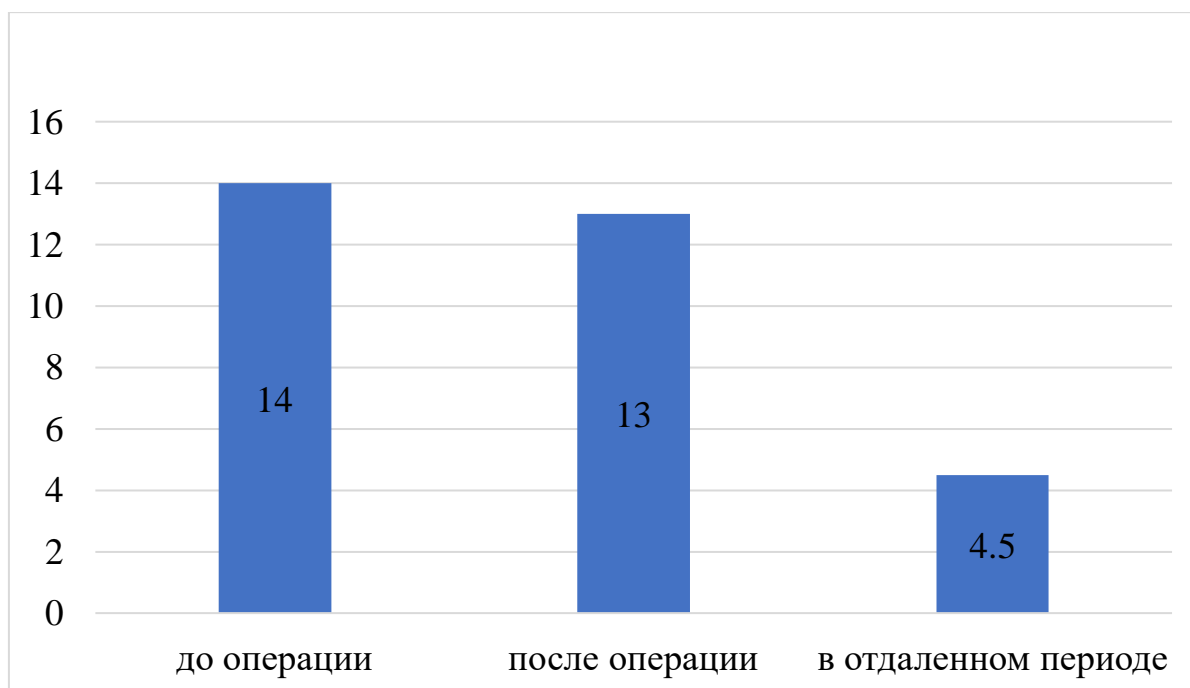


Рисунок 5. Качество жизни пациентов основной группы в динамике, оцененное по опроснику для пациентов с ХСН, в котором 0 баллов означает максимальное качество жизни, а 50 баллов – минимальное, $p<0,001$.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В данном диссертационном исследовании был проведён анализ концентрации аминотиолов у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенёсших операцию коронарного шунтирования.

Для оценки уровня аминотиолов в крови пациентов основной группы были рассчитаны нормы на основании данных о здоровых добровольцах, возраст которых варьировал от 48 до 70 лет (средний возраст $61,95 \pm 5,21$ года, 95% ДИ 60,24–63,66).

Уровень глюкозы у здоровых добровольцев был статистически значимо ниже, чем у пациентов исследуемой группы (5 (4,6; 5,3) ммоль/л против 5,35 (4,65; 6,575) ммоль/л, $p=0,023$). Более выраженная гипергликемия, вероятно, патогенетически связана с атеросклеротическим поражением сосудов у пациентов группы исследования (в том числе, коронарных артерий), что привело к необходимости хирургического вмешательства. Исследования подтверждают, что выраженная гипергликемия патогенетически связана с ускоренным развитием атеросклероза и увеличивает риск сосудистых катастроф, требующих хирургического лечения (Кушунина Д. В. и соавт., 2021; Большаков И. Н. и соавт., 2025).

В отдалённом периоде (через год после операции и при повторном обследовании у здоровых добровольцев) уровень лейкоцитов ($6,2 (5,2; 7,2) \cdot 10^9/\text{л}$ у здоровых лиц и $7,2 (6,2; 8,1) \cdot 10^9/\text{л}$ у пациентов, вошедших в основную группу) и глюкозы ($6,2 (5,2; 7,2) \cdot 10^9/\text{л}$ в группе здоровых добровольцев и $7,2 (6,2; 8,1) \cdot 10^9/\text{л}$ у пациентов группы исследования) у здоровых добровольцев оставался статистически значимо ниже, чем у пациентов после КШ ($p=0,002$ и $p<0,001$ соответственно), а качество жизни было выше ($p<0,001$), что может свидетельствовать о большей предрасположенности пациентов исследуемой группы к воспалительным заболеваниям.

Действительно, по данным недавно проведенных исследований, у пациентов после экстренного КШ в 54% случаев развивается синдром системного воспалительного ответа, сопровождающийся нейтрофильным лейкоцитозом, и риск системного воспаления коррелирует с продолжительностью искусственного кровообращения и выраженностью ишемии миокарда (Кричевский Л. А. и соавт., 2024). Воспаление в послеоперационном периоде может быть связано с контактом крови с экстракорпоральным контуром, реперфузионным повреждением миокарда и легких и гипергликемией, активирующей провоспалительные цитокины (ИЛ-6, ИЛ-17а) (Кричевский Л. А. и соавт., 2024; Семагин А.А. и соавт., 2023).

Частота ИБС и постинфарктного кардиосклероза, а также лёгочной гипертензии и нарушений ритма в исследуемой группе была выше, чем среди здоровых добровольцев. Исследования подтверждают, что у пациентов с ИБС частота легочной гипертензии и нарушений ритма выше по сравнению с пациентами без ИБС. В исследовании, опубликованном в 2024 году, отмечено, что у пациентов с сочетанием ИБС и хронических легочных заболеваний чаще выявляются признаки легочной гипертензии, а также увеличена частота нарушений ритма, в частности постоянной формы фибрилляции предсердий. У таких пациентов чаще наблюдаются ремоделирование правых отделов сердца и повышение давления в легочной артерии. Нарушения ритма, в том числе фибрилляция предсердий, регистрируются у 37% больных с ИБС и сердечной недостаточностью (Медведев А. В. и соавт., 2021).

Конечный диастолический и систолический объёмы (КДО и КСО) у здоровых добровольцев были статистически значимо ниже, чем у пациентов, которым планировалось выполнение КШ, что свидетельствует о нарушении функции сердца и снижении фракции выброса у последних. Индекс КДО также был ниже у здоровых добровольцев. Фракция выброса (ФВ) была ниже у пациентов с ИБС, которым планировалось кардиохирургическое вмешательство, что указывает на формирование ХСН.

Действительно, по данным литературы, у пациентов перед КДО и КСО часто увеличены по сравнению со здоровыми людьми из-за структурных и функциональных изменений миокарда, вызванных ИБС. Основными причинами различий являются ремоделирование желудочков и гемодинамические последствия. Хроническая ишемия нарушает баланс синтеза и деградации коллагена, приводит к гипертрофии миокарда и фиброзу, снижая эластичность ЛЖ (Илов Н. Н. и соавт., 2021; Schimmel K et al., 2022; Ларина В. Н. и соавт., 2021). Увеличение КДО связано с дилатацией ЛЖ, а рост КСО — со снижением сократительной способности (Староверов И. Н. и соавт., 2020). При увеличении КДО и КСО ударный объём снижается, что уменьшает ФВ (Российское кардиологическое общество, 2020). Кроме того, у пациентов с ИБС нарушение коронарного кровотока усугубляет систолическую дисфункцию, повышая пред- и постнагрузку на сердце (Староверов И. Н. и соавт., 2020). В работе Циванюк М. М. подтверждено, что индекс КДО ≥ 76 мл/м² ассоциирован с повышенным риском сердечно-сосудистых событий (Циванюк М. М. и соавт., 2025). А исследование Староверова И. Н. показало, что после КШ уменьшение КДО коррелирует с улучшением ФВ (с 47,8% до 52,2%) (Староверов И. Н. и соавт., 2020). Таким образом, повышенные КДО и КСО у пациентов перед КШ отражают компенсаторные механизмы при хронической ишемии, которые со временем становятся недостаточными для компенсации сердечной функции, приводя к прогрессирующей ХСН.

Индекс левого предсердия (иЛП) у здоровых добровольцев был ниже, а его увеличение у пациентов с ИБС свидетельствовало о диастолической дисфункции левого желудочка, что согласуется с данными других исследований (Мартиросян Л. П. и Баландина И. А., 2020; Шелковникова Т. А. и соавт., 2024). Группы не различались по индексу правого предсердия (иПП). Среднее отношение Е/е не различалось между группами, а отношение Е/А у здоровых добровольцев было ниже. Систолическая экскурсия плоскости митрального кольца (MAPSE) и кольца трёхстворчатого клапана (TAPSE) у здоровых добровольцев были выше, что указывает на лучшие показатели

сократимости и фракции выброса как левого, так и правого желудочка. Вышесказанное согласуется с тем, что частота диастолической дисфункции была значительно выше в исследуемой группе (90% против 0% в контроле, $p < 0,001$).

Действительно, у здоровых людей отношение раннего диастолического наполнения (Е) к предсердному сокращению (А) обычно находится в диапазоне 0,8–1,5, что отражает нормальную диастолическую функцию. У пациентов с ИБС нарушение релаксации ЛЖ приводит к снижению пика Е и компенсаторному росту А, что меняет соотношение Е/А. Однако при прогрессировании диастолической дисфункции и повышении давления в ЛП наблюдается псевдонормализация ($E/A \approx 1-1,5$) или рестриктивный тип ($E/A > 2$), что связано с худшим прогнозом (Российское кардиологическое общество, 2020). MAPSE отражает продольную сократимость ЛЖ. У здоровых людей значения MAPSE составляют ≥ 12 мм (Мирзоян Е. С., 2016). Снижение $MAPSE < 10$ мм у пациентов с ИБС связано с ишемическим повреждением продольных волокон миокарда, расположенных в субэндокардиальном слое и наиболее чувствительных к ишемии из-за их высокой потребности в кислороде и уязвимости к гипоперфузии, что ведёт к уменьшению ФВ (Baig A. A. et al., 2024; Garg P. et al., 2015). TAPSE — маркер сократимости ПЖ. Нормальные значения: ≥ 17 мм (Tao R et al., 2024). У пациентов с ИБС снижение TAPSE (< 14 мм) часто обусловлено лёгочной гипертензией из-за диастолической дисфункции ЛЖ (Maeder MT et al., 2017; Mohammed SF et al., 2014). Таким образом, снижение MAPSE и TAPSE у пациентов с ИБС подтверждает бивентрикулярную систолическую дисфункцию, а изменение Е/А отражает нарушение диастолического наполнения.

В исследуемой группе пациентов с ИБС отмечалась бóльшая степень ожирения и более низкое качество жизни по опроснику для пациентов с ХСН. Тот факт, что ожирение является фактором риска ИБС, в настоящее время подтверждён многочисленными исследованиями и не подвергается сомнению (Чумакова Г. А. и соавт., 2013; Обрезан А. Г. и Куликов Н. В., 2018). В

послеоперационном периоде у 7,5% пациентов появились новые зоны с нарушением локальной сократимости, у 5% – отмечалось улучшение, у 87,5% – изменений не было. Наши данные согласуются с данными других исследователей, которые отмечают появление новых зон нарушения локальной сократимости (гипо-, акинез) отмечено 4% больных после КШ (Тетерина Е.В., 2008).

Как упоминалось выше и было показано в предыдущих исследованиях, уровень оксидативного стресса у пациентов с ИБС и сердечной недостаточностью повышен (Tsutsui H et al., 2011; van der Pol A et al., 2019). Аминотиолы (глутатион, цистеин, гомоцистеин, цистеинилглицин и др.) играют важную роль в защите клеток и тканей от оксидативного стресса (El-Khairi L. et al., 2003; Jakubowski H, 2019; Pavão ML et al., 2022; Lima A et al., 2020). Метаболизм глюкозы тесно связан с обменом глутатиона: при сахарном диабете II типа уровень глутатиона в плазме снижен (Максимова М. Ю. и др., 2020), а ингибирование транспорта глюкозы может повышать его уровень.

До операции уровень глутатиона у пациентов был статистически значимо ниже, чем у здоровых добровольцев ($787,2 \pm 170,9$ против $1019,9 \pm 106,4$ мкмоль/л, $p < 0,001$), что свидетельствует о снижении потенциала антиоксидантной защиты. В других исследованиях также была выявлена связь низких уровней GSH с ИБС и сердечной недостаточностью и со смертностью у пациентов с ИБС (Musthafa, Q. A. et al., 2017).

Группы не различались по уровню окисленной формы глутатиона (GSSG), но соотношение GSH/GSSG было выше у здоровых, что говорит о лучшей антиоксидантной защите (это соотношение является одним из основных показателей оксидативного стресса Sánchez-Rodríguez M. A. and Mendoza-Núñez V. M., 2019)).

Цистеин является субстратом для синтеза глутатиона и основным ограничивающим скорость его синтеза компонентом (Lu SC, 2009). Он образуется из цистина и метионина через образование S-аденозилметионина (SAM), S-аденозилгомоцистеина (SAH) и гомоцистеина (Stipanuk M.H., 2004).

Цистеин служит источником сульфгидрильных групп для разрушения активных форм кислорода (Turell L et al., 2020).

Уровень глутатиона у пациентов снижался в динамике ($p < 0,001$). Между первым и повторным измерениями (до операции и на 3-4 сутки после) изменения были незначимыми, но через год наблюдалось значимое снижение, что свидетельствует об оксидативном стрессе после операции. Однако повышение уровня цистеина, как основного субстрата для синтеза глутатиона, и увеличение соотношения глутатиона и его окисленной формы являются благоприятными тенденциями.

Отмечалось нарастание уровня гомоцистеина в динамике. Это согласуется с литературными данными, согласно которым гипергомоцистеинемия связана с тяжестью ИБС и риском осложнений после КШ или стентирования у пациентов с СН (Balogh E et al., 2016; Jeremy J.Y. et al., 2002; Thiengburanatham S, 2009). Гомоцистеин может служить маркером развития атеросклероза (Taylor LM Jr, 2003) и повреждения миокарда атеросклеротического генеза. Через год после операции уровень гомоцистеина был статистически значимо выше, чем до операции ($p < 0,001$). При гипергомоцистеинемии часто наблюдается уменьшение соотношения SAM/SAH (Сабирова А.В. и соавт., 2021), однако в данном исследовании отмечалось повышение концентрации как SAM, так и SAH без изменения их соотношения.

Цистеинил-глицин — метаболит глутатиона, образующийся при его расщеплении. В функции глутатиона входит образование цистеина, который во внеклеточном пространстве быстро окисляется до цистина. В ходе цикла γ -глутаминовой кислоты глутатион экскретируется из клетки, расщепляется с образованием цистеинил-глицина и остатка γ -глутаминовой кислоты, который затем соединяется с цистеином, транспортируется в клетку и метаболизируется до цистеина и 5-оксипролина, превращающегося в γ -глутамат, вновь используемый для синтеза глутатиона. Цистеинил-глицин расщепляется до цистеина и глицина, а цистеин снова используется для

синтеза глутатиона (Meister A, 1988). В послеоперационном периоде отмечалось повышение уровня цистеинил-глицина ($p < 0,001$).

Корреляционный анализ выявил статистически и клинически значимые связи между уровнями аминотиолов и клинико-лабораторными показателями.

Уровень глутатиона (GSH, μM) через 3-4 дня после операции слабо коррелирует с уровнем тромбоцитов в послеоперационном периоде. Во время острого стресса наблюдается повышенная экспрессия гликопротеинов, рецепторов фибриногена и Р-селектина на поверхности тромбоцитов, способствующая их агрегации и взаимодействию с лейкоцитами (агрегация тромбоцитов и лейкоцитов) с целью защиты организма от чрезмерного кровотечения в ответ на реакцию «бей или беги» во время острого стресса (Sandrini L et al., 2020). Таким образом, связь уровня глутатиона и тромбоцитов в послеоперационном периоде характеризуют реакцию организма на окислительный стресс, развивающийся у пациентов (уровень глутатиона статистически значимо снижался в п/о периоде, уровень тромбоцитов также снижался, но статистически незначимо).

Уровень цистеина (Cys) до операции, μM /л коррелировал с величиной скорости движения фиброзного кольца митрального клапана во время раннего наполнения ЛЖ ($V_e''(\text{септ})$, см/сек) в послеоперационном периоде. Как известно, чем выше уровень цистеина, тем больше синтезируется глутатиона, тем лучше антиоксидантная защита организма (Lu SC, 2009). При этом чем выше $V_e''(\text{септ})$, тем меньше выраженность диастолической дисфункции (Nagueh SF et al., 2016). Таким образом, данная корреляция отражает тяжесть состояния пациентов, включенных в исследование.

Уровень цистеина после операции коррелировал с амплитудой систолического движения фиброзного кольца митрального клапана (MAPSE) в послеоперационном периоде. После операции (например, КШ) оксидативный стресс усиливается, что может повреждать кардиомиоциты и нарушать сократимость. Цистеин улучшает биодоступность оксида азота (NO), который регулирует тонус коронарных сосудов и микроциркуляцию. В

работе Дорошенко А. С. и соавт. было показано, что N-ацетил-L-цистеин восстанавливает коронарный кровоток и сократимость после стресса. Улучшение перфузии миокарда способствует нормальной систолической функции, включая движение фиброзного кольца митрального клапана (Дорошенко А. С. и соавт., 2004). Также сульфгидрильные группы цистеина участвуют в восстановлении тиоловых групп в белках, включая кальциевые каналы и саркоплазматический ретикулум. Это критично для нормального сокращения кардиомиоцитов. Нарушение кальциевой регуляции снижает продольную деформацию миокарда, что отражается в уменьшении MAPSE. Высокий уровень цистеина поддерживает нормальную работу кальциевых каналов (Дорошенко А. С. и соавт., 2004; Енисеева Е. С., 2024). После операции активируется системное воспаление, которое угнетает сократимость миокарда. Цистеин модулирует активность NF-κB и снижает выработку провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF-α). У пациентов с достаточным уровнем цистеина меньше выражено воспаление, что способствует сохранению MAPSE (Дорошенко А. С. и соавт., 2004; Енисеева Е. С., 2024). Гипертрофия и фиброз МЖП при ГКМП ассоциированы со снижением MAPSE. Вероятно, цистеин, подавляя фиброз, может предотвращать эти изменения (Енисеева Е. С., 2024).

Кроме того, уровень цистеина после операции также коррелировал со средним отношением ранней диастолической скорости потока митрального клапана к ранней диастолической скорости движения митрального кольца E/e' в послеоперационном периоде. То есть, чем выше уровень цистеина после операции, тем лучше антиоксидантная и эндотелиальная защита, что способствует сохранению диастолической функции миокарда. Это проявляется в более благоприятных значениях E/e' — маркера давления наполнения левого желудочка и диастолической функции.

Уровень цистеина через год после операции, мкмоль/л отрицательно коррелировал с уровнем гемоглобина (основной пул глутатиона в крови находится в эритроцитах и коррелирует с уровнем гемоглобина, а цистеин,

вероятно, может затрачиваться на синтез глутатиона, таким образом, чем выше уровень гемоглобина после операции, тем ниже уровень цистеина через год) и конечным диастолическим объемом после операции, а также положительно коррелировал с TAPSE в отдаленном послеоперационном периоде.

Уровень цистеинил-глицина через год после операции, мкмоль/л отрицательно коррелировал с концентрацией глюкозы в раннем и отдаленном послеоперационном периоде. Ранее в исследованиях было показано, что глицин увеличивает секрецию инсулина и снижает интенсивность глюконеогенеза в печени, что способствует снижению концентрации глюкозы в крови (Yan-Do R et al., 2016; Lam CK et al., 2010), что согласуется с результатами нашей работы.

S-аденозилметионин представляет собой кофермент, принимающий участие в реакциях переноса метильных групп и являющийся донором метильной группы. Процессы метилирования тесно связаны с патогенезом атеросклероза, и было продемонстрировано, что гипометилирование ДНК является признаком атеросклеротического поражения сосудистого русла (Castro R et al., 2003).

В цикле SAM превращается в S-аденозилгомоцистеин (SAH), который гидролизуется до гомоцистеина и аденозина, гомоцистеин обратно превращается в метионин, который, в свою очередь, может служить субстратом для образования SAM (Föding M et al., 2000). В случае высоких уровней SAM гомоцистеин не реметилюется с образованием SAM, а переходит на путь транссульфации с образованием цистеина, и, в дальнейшем, глутатиона, связывая цикл SAM и поддержание окислительно-восстановительного гомеостаза. Направляя гомоцистеин в путь транссульфации, цикл SAM способствует синтезу глутатиона, который необходим для защиты клетки от окислительного повреждения. Доступность кофакторов, таких как фолат (витамин B9), витамин B12 и витамин B6, имеет решающее значение для поддержания цикла SAM. Их дефицит может

нарушить повторное метилирование метионина и привести к гипергомоцистеинемии.

S-аденозилгомоцистеин (SAH) – продукт деметилирования SAM, ингибитор ДНК-метилтрансфераз (и, соответственно, метилирования ДНК), одно из основных соединений, регулирующих процессы метилирования в клетках. В норме гомоцистеин находится в обратимом равновесии с SAH. Castro R и соавторы продемонстрировали связь между гипометилированием ДНК и уровнями SAH и гомоцистеина (Castro R et al., 2003). По данным Castro R и соавторов высокий уровень гомоцистеина и SAH в крови у пациентов с атеросклерозом связан с гипометилированием ДНК в организме, которое может быть вызвано ингибированием SAH метилирования ДНК. Гипометилирование ДНК наблюдается в атеросклеротических бляшках человека (Hiltunen MO et al., 2002). Связь атеросклероза, гипометилирования ДНК и повышенных уровней гомоцистеина также наблюдались в экспериментах на животных (Hiltunen MO et al., 2002; Chen Z et al., 2001).

Соотношение SAM/SAH («индекс метилирования») является ключевым метаболическим индикатором, отражающим способность клетки к реакциям метилирования. Высокое отношение SAM/SAH обычно связано со здоровым клеточным метаболизмом, где процессы метилирования функционируют оптимально.

Уровень S-аденозилгомоцистеина до операции, нмоль/л отрицательно коррелировал с E/A до операции.

Уровень SAM/SAH до операции коррелировал с E/A до операции (то есть, индекс метилирования отрицательно коррелирует с диастолической функцией ЛЖ, вероятно, процессы метилирования отражают выраженность атеросклеротического поражения миокарда и, соответственно, диастолическую функцию ЛЖ, в частности) и концентрацией калия в отдаленном послеоперационном периоде.

В результате операционной травмы и последующего повышения уровня цитокинов повреждаются клеточные мембраны, подавляется выработка

аденозинтрифосфата, наступает гипоэнергетическое состояние клеток. SAM затрачивается на синтез фосфатидилхолина (антицитолитический эффект SAM) с образованием SAH, гомоцистеина и цистеина. Синтез SAM в свою очередь требует энергии в виде АТФ (S-аденозилметионин образуется из АТФ и метионина). Вероятно, повышение уровня калия в крови и снижение его уровня в клетке может быть связано с гипоэнергетическим состоянием клетки, снижением уровня АТФ.

Уровень S-аденозилметионина, нмоль/л на 3-4 сутки после операции коррелировал с уровнем гемоглобина и эритроцитов в послеоперационном периоде и в отдаленном послеоперационном периоде, гематокритом в отдаленном послеоперационном периоде.

Уровень S-аденозилгомоцистеина, нмоль/л на 3-4 сутки после операции и через год после операции отрицательно коррелировал с продолжительностью интервала RR в отдаленном послеоперационном периоде. Вероятно, при синтезе адреналина в ответ на стресс повышается уровень SAH, снижается SAM/SAH, повышается частота сердечных сокращений, уменьшается продолжительность RR.

Индекс метилирования (SAM/SAH) на 3-4 сутки после операции положительно коррелировал с продолжительностью интервала RR после операции и в отдаленном послеоперационном, пиковой скоростью E после операции.

Уровень S-аденозилметионина, нмоль/л через год после операции отрицательно коррелировал с иЛП.

Уровень гемоглобина и тромбоцитов и V_e " (септ.) до операции коррелировали с соотношением SAM/SAH через год после операции.

Уровень гомоцистеина, мкмоль/л до операции коррелировал с уровнем гемоглобина, эритроцитов и RR в отдаленном периоде; отрицательно коррелировал с MAPSE и MPI после операции и КДО и TAPSE в отдаленном периоде.

Уровень гомоцистеина, мкмоль/л на 3-4 день после операции отрицательно коррелировал с иЛП и E/A, положительно коррелировал с S (скорость ФК в систолу) до операции (вероятно, отражая тяжесть состояния пациентов, выраженность диастолической дисфункции и гипертрофии ЛЖ), положительно коррелировал с уровнем гемоглобина, эритроцитов, гематокритом, концентрацией кальция в послеоперационном периоде, отрицательно с иЛП после операции, положительно – с уровнем кальция, гематокритом. Вне костной системы только 1% кальция находится во внеклеточном пространстве, повышение уровня кальция в крови может быть связано с артериальной гипертензией, гипертрофией миокарда и диастолической дисфункцией ЛЖ, а также кальцинозом сосудов.

В исследованиях было показано, что уровень глутатиона в крови и его окислительно-восстановительный потенциал у пациентов с ИБС значительно снижены (Ivanov AV et al., 2023; Varadhan S et al., 2022; Bastani A et al., 2018).

Уровень глутатиона, мкмоль/л до операции отрицательно коррелировал с уровнем глюкозы до операции, иЛП до операции, E/A до операции, Ve'' (лат) до операции, положительно коррелировал с MAPSE и TAPSE до операции, отрицательно коррелировал с RR в послеоперационном периоде и в отдаленном периоде, Ve'' (лат) после операции, гематокритом в отдаленном периоде, положительно коррелировал с E/e после операции, MPI после операции.

Уровень дисульфида глутатиона, ммоль/л до операции отрицательно коррелировал с размером ПЖ в четырехкамерной апикальной позиции, Ve'' (септ) до операции, размером ПЖ в послеоперационном периоде, индексом перфузии миокарда, КДО, индексом КДО, КСО, индексом КСО, иЛП, размером ПЖ, E/A и Ve'' (лат.) в отдаленном периоде.

Соотношение восстановленного и окисленного глутатиона (окислительно-восстановительный потенциал глутатиона, GSH/GSSG) является маркером окислительного стресса, снижаясь до значений 10:1 и даже 1:1 в различных моделях окислительного стресса (Chai YC et al., 1994).

Соотношение GSH/GSSG до операции отрицательно коррелировало с концентрацией натрия до операции, положительно – с размером ПЖ в четырехкамерной апикальной позиции и Ve'' (септ) до операции, размером ПЖ в послеоперационном периоде, КСО и размером ПЖ в отдаленном периоде.

Уровень глутатиона, мкмоль/л через 3-4 суток после операции отрицательно коррелировал с E/A, Ve'' (лат) до операции, отрицательно коррелировал с Ve'' (лат) после операции, положительно – с уровнем лейкоцитов после операции, отрицательно - с гематокритом, RR и Ve'' (септ.), положительно - с уровнем лейкоцитов в отдаленном периоде. Вероятно, при правильной работе защитного пула глутатиона, его уровень в п/о периоде должен снижаться. В случае сохранения высоких уровней глутатиона в п/о периоде, вероятно, он может накапливаться в виде гомоцистеина, а не расходоваться на образование дисульфида глутатиона.

Вероятно, при синтезе адреналина из SAM в ответ на стресс повышается уровень SAH, повышается уровень цистеина, являющегося субстратом для синтеза глутатиона, соответственно, повышается уровень глутатиона, кроме того, благодаря повышению уровня адреналина повышается частота сердечных сокращений, уменьшается продолжительность RR.

Уровень дисульфида глутатиона, ммоль/л через 3-4 суток после операции отрицательно коррелировал с Ve'' (лат.) и уровнем эритроцитов до операции, Ve'' (лат.), Ve'' (септ.) в отдаленном периоде и положительно коррелировал с уровнем лейкоцитов в отдаленном периоде.

Соотношение GSH/GSSG через 3-4 суток после операции положительно коррелировало с уровнем гемоглобина и эритроцитов, отрицательно – с иКДО в предоперационном периоде, уровнем лейкоцитов, иКСО, положительно – с ФВ и Ve'' (септ) в отдаленном периоде.

Уровень глутатиона, мкмоль/л через год после операции отрицательно коррелировал с ФВ, положительно – с TAPSE до операции, с КСО, иКСО в отдаленном периоде, отрицательно – с уровнем глюкозы и ФВ.

Уровень дисульфида глутатиона, мкмоль/л через год после операции отрицательно коррелировал с возрастом (вероятно, у молодых пациентов выше и уровень глутатиона, и его окисленной формы), положительно – с продолжительностью PQ.

Вероятно, у более молодых пациентов выше уровень как глутатиона, так и его окисленной формы, находящихся в динамическом равновесии.

Отношение GSH/GSSG через год после операции отрицательно коррелировало с продолжительностью PQ и продолжительностью QRS.

Ограничением данного исследования может являться тот факт, что на уровень тиолов в плазме влияют такие факторы, как их трансмембранный транспорт, выведение почками и т. д., что может существенно исказить представленные выше связи.

В отдаленном периоде, через год после перенесенного оперативного вмешательства качество жизни пациентов группы исследования было ниже качества жизни здоровых добровольцев (4,5 (3; 7) и 0 (0;0)).

Таким образом, мы проанализировали изменения в двух взаимосвязанных биохимических циклах – цикле S-аденозилметионина и цикле глутатиона, происходящих у пациентов с кардиохирургическими заболеваниями в ответ на оперативное вмешательство. В послеоперационном периоде мы наблюдали снижение уровня глутатиона в крови у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство (КШ). Вероятно, в случае нарушения работы защитных механизмов глутатиона, он не окисляется до дисульфида глутатиона, не восстанавливает перекисные соединения до спиртов и воды. В таком случае уровень глутатиона в п/о периоде не снижается и происходит накопление гомоцистеина.

При периоперационном стрессе SAM затрачивается на синтез адреналина и фосфатидилхолина, и, при нарушении компенсаторных механизмов, баланс SAM/SAH смещается в сторону уменьшения индекса метилирования. При истощении пула SAM снижаются его антицитолитический и антиоксидантный эффекты.

В ходе нашего исследования мы наблюдали защитные эффекты S-аденозилметионина, цистеина и глутатиона после операции коронарного шунтирования, высокий окислительно-восстановительный потенциал аминотиолов отрицательно коррелирует с тяжестью клинического состояния пациентов, оцененной с использованием инструментальных (эхокардиографии) и лабораторных методов обследования.

ВЫВОДЫ

1. До операции уровень глутатиона у пациентов был статистически значимо ниже, чем у здоровых добровольцев ($787,2 \pm 170,9$ против $1019,9 \pm 106,4$ мкмоль/л, $p < 0,001$), что свидетельствует о снижении потенциала антиоксидантной защиты. Группы не различались по уровню окисленной формы глутатиона (GSSG), но соотношение GSH/GSSG было выше у здоровых, что говорит о лучшей антиоксидантной защите.

2. У пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство (КШ), наблюдаются защитные эффекты S-аденозилметионина, цистеина и глутатиона, высокий окислительно-восстановительный потенциал аминотиолов отрицательно коррелирует с тяжестью клинического состояния пациентов, оцененной с использованием инструментальных (эхокардиографии) и лабораторных методов обследования, что свидетельствует о высокой прогностической ценности определения уровня аминотиолов у данной категории пациентов.

3. В раннем послеоперационном периоде у пациентов после коронарного шунтирования (КШ) регистрируется снижение уровня восстановленного глутатиона (GSH) в крови с 20,8 до 16,9 мкмоль/л, обусловленное дисфункцией его окислительно-восстановительного цикла. Нарушение конверсии GSH в дисульфидную форму (GSSG) приводит к недостаточной нейтрализации реактивных кислородных метаболитов, что сопровождается компенсаторным накоплением гомоцистеина. В долгосрочной перспективе (до 1 года после операции) отмечается восстановление пула цистеина, не компенсирующее, однако, дефицит глутатиона. Это провоцирует активацию альтернативных метаболических механизмов, включая усиление синтеза S-аденозилметионина (SAM) через реметилирование гомоцистеина, что частично восстанавливает редокс-баланс, но также способствует гипергомоцистеинемии (22,1 мкмоль/л). Полученные результаты позволяют проводить персонализированный подход в медикаментозной терапии.

РЕКОМЕНДАЦИИ В ПРАКТИКУ

1. Гипергомоцистеинемия и низкий уровень глутатиона связаны с худшим прогнозом после операций КШ, следовательно, рекомендуется проводить контроль уровня гомоцистеина и глутатиона в предоперационном периоде у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий.

2. Повышение уровня цистеина после операции КШ интерпретируется как положительная адаптивная реакция организма к хирургической травме, выражающаяся в повышении уровня субстрата для синтеза глутатиона.

3. На основании контроля уровня аминотиолов у пациентов с ИБС необходимо выполнять коррекцию факторов риска (снижение массы тела, коррекция дислипидемии) у пациентов с ИБС при планировании и после перенесенного кардиохирургического вмешательства.

4. Необходимо рассмотреть возможность назначения препаратов, поддерживающих антиоксидантную защиту (например, препараты, содержащие глутатион, цистеин, витамины группы В) в пери- или послеоперационном периоде.

5. Исследование уровня аминотиолов в крови пациентов, перенесших КШ, позволяет прогнозировать течение п/о периода вследствие наблюдающихся корреляций данных маркеров и показателей тяжести состояния пациентов (данные общего и биохимического анализов крови, показатели эхокардиографии) и оценивать необходимость дальнейшей оптимизации персонифицированного лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агафонов Е.Г., Золотарева Л.С., Зыбин Д.И., Попов М.А., Мамешова Л.Ж., Рыбаков Д.А., Донцов В.В., Пронина В.П., Масленников Р.А., Марченко Л.Ю., Сигалева Е.Э., Шумаков Д.В. Возможности применения смесей, содержащих кислород и аргон, в целях кардиопротекции в раннем послеоперационном периоде при ИБС. Московский хирургический журнал. 2024;(2):101-115. <https://doi.org/10.17238/2072-3180-2024-2-101-115>.
2. Агафонов Е.Г., Золотарева Л.С., Мамешова Л.Ж., Зыбин Д.И., Попов М.А., Донцов В.В., Пронина В.П., Масленников Р.А., Марченко Л.Ю., Сигалева Е.Э., Шумаков Д.В. / Прекондиционирование и посткондиционирование кислородно-гелиевыми смесями при ишемии миокарда. // Кардиологический вестник. 2024;19(2):5-12. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2024190215>
3. Аникин Д. А. и др. Место свободнорадикального окисления в патогенезе метаболического синдрома / Аникин, Д. А., Демко, И. В., Соловьева, И. А. //Профилактикт. мед. – 2022. – Т. 25. – №. 11. – С. 98-104.
4. Беленков Ю. Н. и др. Оценка роли показателей окислительного стресса и ранних маркеров повреждения и дисфункции миокарда у больных лимфопролиферативными заболеваниями //Кардиология. – 2019. – Т. 59. – №. 8. – С. 47-53.
5. Большаков И. Н. и др. Цитокиновые факторы роста в регуляции ангиогенеза и атерогенного воспаления в сосудистой стенке. Аналитический обзор. Часть 1 / Большаков, И. Н., Шиндякин, Д. В., Кириченко, А. К. и др. //Атеросклероз. – 2025. – Т. 21. – №. 1. – С. 60-91.
6. Вартанова О.А., Михайлова Н.В., Морозова Т.Е. Эндотелиальная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца и возможности ее коррекции периндоприлом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7(3):40-45.

7. Донцов В.В., Зыбин Д.И., Иванов А.В., Попов М.А., Агафонов Е.Г., Шумаков Д.В. / Влияние коронарного шунтирования на аминотиолы крови у больных ишемической болезнью сердца. // Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова. 2024;19(4):86-92. https://doi.org/10.25881/20728255_2024_19_4_86
8. Дорошенко А. С., Солодков А. П., Шебеко В. И. Влияние N-ацетил-L-цистеина на ауторегуляцию коронарного потока при стрессе различной продолжительности //Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2004. – Т. 3. – №. 2. – С. 25-38.
9. Енисеева Е. С. Гипертрофическая кардиомиопатия: современные подходы к диагностике и лечению //Байкальский медицинский журнал. – 2024. – Т. 3. – №. 3. – С. 11-24.
10. Илов Н. Н. и др. Роль внеклеточного матрикса сердца в возникновении и прогрессировании хронической сердечной недостаточности / Илов, Н. Н., Арнаудова, К. Ш., Нечепуренко, А. А. и др. //Российский кардиологический журнал. – 2021. – №. S2. – С. 63-68.
11. Клинические рекомендации "Хроническая сердечная недостаточность" (одобрены Минздравом России) // Министерство здравоохранения Российской Федерации, Российское кардиологическое общество. — М., 2020. — 156 с. 2. Систолическая экскурсия плоскости митрального кольца (MAPSE)
12. Корякина Л. Б. и др. Дисфункция сосудистого эндотелия при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (обзор литературы) / Корякина, Л. Б., Пивоваров, Ю. И., Курильская, Т. Е. и др. //Acta Biomedica Scientifica. – 2013. – №. 2-1 (90). – С. 165-170.
13. Кошельская О. А. и др. Уровень продукции активных форм кислорода адипоцитами эпикардальной жировой ткани у пациентов с выраженным коронарным атеросклерозом взаимосвязан с возрастанием постпрандиальной гликемии / Кошельская, О. А., Нарыжная, Н. В., Кологривова, И. В. и др. //Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2021. – Т. 36. – №. 3. – С. 59-67.

14. Кратнов А. Е. и др. Эндотелиальная дисфункция и “окислительный стресс” при нестабильном течении ишемической болезни сердца / Кратнов, А. Е., Бородин, А. Г., Кратнов, А. А. и соавт. //Медицинская иммунология. – 2005. – Т. 7. – №. 5-6. – С. 569-574.

15. Кричевский Л. А. и др. Системный постперфузионный воспалительный ответ при экстренном коронарном шунтировании: ретроспективное исследование / Кричевский, Л. А., Дворядкин, А. А., Поляков, Д. А. и др. //Вестник интенсивной терапии имени АИ Салтанова. – 2024. – №. 2. – С. 117-126.

16. Кушунина Д. В. и др. Динамика частоты гиперхолестеринемии и гипергликемии у пациентов разного возраста, регулярно проходящих диспансеризацию / Кушунина, Д. В., Калинина, А. М., Горный, Б. Э. и соавт. //Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24. – №. 6. – С. 51-57.

17. Ларина В. Н. и др. Прогнозирование течения сердечной недостаточности у пациентов старшего возраста с хронической болезнью почек/ Ларина, В. Н., Лунев, В. И., Ларин, В. Г. и др. // Терапия. – 2021. – Т. 7. - № 9(51). - С. 85-94.

18. Максимова, М. Ю., Иванов, А. В., Никифорова, К. А. и др. Сахарный диабет 2-го типа у пациентов с острым ишемическим инсультом ассоциируется со снижением уровня глутатиона в плазме крови //Российский неврологический журнал. – 2020. – Т. 25. – №. 5. – С. 29-35.

19. Мартиросян Л. П., Баландина И. А. Параметры объема предсердий и левого желудочка у мужчин и женщин мезоморфного типа телосложения по результатам выполнения эхокардиографии //Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2020. – №. 2. – С. 58-61.

20. Медведев А. В. и др. Хроническая сердечная недостаточность у больных гиперсенситивным пневмонитом и ишемической болезнью сердца (клинико-функциональные параллели) / Медведев, А. В., Абубикиров, А. Ф., Мазаева, Л. А. и др. //Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – №. 7. – С. 4594.

21. Мирзоян Е. С. Оптимизация диагностики нарушений систолической и диастолической функций желудочков сердца с помощью импульсно-волновой доплерографии : дис. – Сев.-Зап. федер. мед. исслед. центр им. В.А. Алмазова, 2016. – 148 с.
22. Наркевич А. Н., Виноградов К. А. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях //Социальные аспекты здоровья населения. – 2019. – №. 6 (65). – С. 10.
23. Обрезан А. Г., Куликов Н. В. Оценка поведенческих факторов риска развития ишемической болезни сердца (обзор литературы) // Медицинский альянс. – 2018. – Т. 6, № 1. – С. 84–88.
24. Полунина Е. А. и др. Анализ уровня маркеров окислительного стресса при хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка / Полунина, Е. А., Воронина, Л. П., Попов, Е. А., и Полунина, О. С. //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17. – №. 5. – С. 34-39.
25. Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. 2020. — 89 с. — URL: <https://ruans.org/Text/Guidelines/chronic-heart-failure-2020.pdf> (дата обращения: 31.05.2025)
26. Сабирова, А. В., Волосников, Д. К., Долинина, А. Ф., Горностаева, А. Б., Чулкова, А. В. Гомоцистеинемия-маркер мультифакториальных заболеваний детского возраста //Педиатрический вестник Южного Урала. – 2021. – №. 1. – С. 57-67.
27. Семагин А.А., Лукин О.П., Фокин А.А. Анализ 10-летней выживаемости пациентов после аортокоронарного шунтирования с инфарктом миокарда 5-го типа, связанного с дисфункцией коронарных шунтов. Ангиология и сосудистая хирургия. 2023; 29 (2): 95-104. DOI: <https://doi.org/10.33029/1027-6661-2023-29-2-95-104>
28. Староверов И. Н. и др. Оценка ближайших результатов коронарного шунтирования на работающем сердце при остром коронарном

синдроме и хронической ишемической болезни сердца у пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии / Староверов, И. Н., Староверов, И. Н., Чураков, С. О., и Лончакова, О. М. //Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2020. – Т. 13. – №. 4. – С. 315-321.

29. Тетерина Е.В. Структурно-функциональные параметры миокарда у больных после операции аортокоронарного шунтирования: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06. – Новосибирск: Новосибирский государственный медицинский университет, 2008. – 108 с.

30. Федин А. И. и др. Эндотелиальная дисфункция у больных с хронической ишемией мозга и возможности ее фармакологической коррекции / Федин, А. И., Старых, Е. П., Путилина, М. В. и др. //Лечащий врач. – 2015. – №. 5. – С. 15-15.

31. Циванюк М.М., Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И. и др. Сравнительная оценка эхокардиографических показателей у пациентов с инфарктом миокарда // Кардиология. — 2025. — Т. 65, № 3. — С. 45–52.

32. Чумакова Г. А. и др. Эпикардальное ожирение как фактор риска развития коронарного атеросклероза / Чумакова, Г. А., Веселовская, Н. Г., Гриценко, О. В. и др. //Кардиология. – 2013. – Т. 53. – №. 1. – С. 51-55.

33. Шелковникова Т. А. и др. Объемно-миокардиальные индексы при прогнозировании течения раннего послеоперационного периода у пациентов с ишемической кардиомиопатией / Шелковникова, Т. А., Андреев, С. Л., Завадовский, К. В. и др. //Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал им. академика АВ Покровского. – 2023. – Т. 29. – №. 1. – С. 42-9.

34. Шелковникова Т. А. и др. Роль индекса объема левого предсердия и неишемического паттерна контрастирования миокарда в прогнозе продолженного ремоделирования левого желудочка у пациентов с ишемической кардиомиопатией: данные магнитно-резонансной томографии / Шелковникова, Т. А., Андреев, С. Л., Максимова, А. С. и др. //Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29. – №. 11. – С. 5954.

35. Шерешнева М. В. и др. Показатели индуцированного окисления крови при проведении реваскуляризации миокарда / Шерешнева, М. В., Ильин, М. В., Сандугей, А. В., и Зотов, А. С. //Клиническая практика. – 2022. – Т. 13. – №. 2. – С. 20-28.
36. Akila, D'souza B, Vishwanath P, D'souza V. Oxidative injury and antioxidants in coronary artery bypass graft surgery: off-pump CABG significantly reduces oxidative stress. Clin Chim Acta. 2007; 375(1-2):147-52. doi: 10.1016/j.cca.2006.07.001.
37. Appenzeller-Herzog C. Glutathione- and non-glutathione-based oxidant control in the endoplasmic reticulum. J. Cell Sci. 2011;124:847–855. doi: 10.1242/jcs.080895.
38. Aquilano K., Baldelli S., Ciriolo M.R. Glutathione: New roles in redox signaling for an old antioxidant. Front. Pharmacol. 2014;5:196. doi: 10.3389/fphar.2014.00196.
39. Asensi M, Sastre J, Pallardo FV, et al. Ratio of reduced to oxidized glutathione as indicator of oxidative stress status and DNA damage. Methods Enzymol. 1999; 299:267-76. doi: 10.1016/s0076-6879(99)99026-2.
40. Bahit M.C., R.D. Lopes, R.M. Clare, et al. Heart failure complicating non–ST-segment elevation acute coronary syndrome: timing, predictors, and clinical outcomes. J Am Coll Cardiol HF, 1 (2013), pp. 223-229
41. Bahit MC, Kochar A, Granger CB. Post-Myocardial Infarction Heart Failure. JACC Heart Fail. 2018 Mar;6(3):179-186. doi: 10.1016/j.jchf.2017.09.015.
42. Baig A. A., Betham R., Nathani S. Mitral Annulus Pre-Systolic Excursion (MAPSE) Versus Modified Simpson's Method for Ejection Fraction Estimation in Patients with Acute Coronary Syndrome //Indian Journal of Cardiovascular Disease in Women. – 2024. – Т. 9. – №. 2. – С. 74-80.
43. Balogh E, Maros T, Daragó A, et al. Plasma homocysteine levels are related to medium-term venous graft degeneration in coronary artery bypass graft patients. Anatol J Cardiol. 2016; 16(11):868-873. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2016.6738.

44. Bánhegyi G., Lusini L., Puskás F., Rossi R., Fulceri R., Braun L., Mile V., di Simplicio P., Mandl J., Benedetti A. Preferential transport of glutathione versus glutathione disulfide in rat liver microsomal vesicles. *J. Biol. Chem.* 1999;274:12213–12216. doi: 10.1074/jbc.274.18.12213.
45. Barzegar A. O. M., Schiesser C. H., Taylor M. K. New reagents for detecting free radicals and oxidative stress. *Organic & Biomolecular Chemistry.* 2014;12(35):6757–6766. doi: 10.1039/c4ob01172d.
46. Bastani A, Rajabi S, Daliran A, et al. Oxidant and antioxidant status in coronary artery disease. *Biomed Rep.* 2018; 9(4):327-332. doi: 10.3892/br.2018.1130.
47. Basu A, Jenkins AJ, Stoner JA, Thorpe SR, Klein RL, Lopes-Virella MF, et al. DCCT/EDIC Research Group.15: plasma total homocysteine and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes: a prospective study. *Atherosclerosis.* 2014;236:188–95. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.07.001.
48. Baszczuk A, Kopczyński Z, Thielemann A. Endothelial dysfunction in patients with primary hypertension and hyperhomocysteinemia (abstract) *Postepy Hig Med Dosw.* 2014;68:91–100. doi: 10.5604/17322693.1087521.
49. Baszczuk A, Kopczynski Z. Hyperhomocysteinemia in patients with cardiovascular disease (Abstract) *Postepy Hig Med Dosw.* 2014;68:579. doi: 10.5604/17322693.1102340.
50. Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, Creager MA. Ascorbate restores endothelium-dependent vasodilation impaired by acute hyperglycemia in humans. *Circulation* 103: 1618–1623,2001.
51. Biagioli B, Borrelli E, Maccherini M, et al. Reduction of oxidative stress does not affect recovery of myocardial function: warm continuous versus cold intermittent blood cardioplegia. *Heart.* 1997; 77(5):465-73. doi: 10.1136/hrt.77.5.465.
52. Boneberg R, Pardun A, Hannemann L, et al. High Plasma Cystine Levels Are Associated with Blood Pressure and Reversed by CPAP in Patients with

Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Med.* 2021; 10(7):1387. doi: 10.3390/jcm10071387.

53. Booty L.M., Gawel J.M., Cvetko F., Caldwell S.T., Hall A.R., Mulvey J.F., James A.M., Hinchey E.C., Prime T.A., Arndt S., Beninca C., Bright T.P., Clatworthy M.R., Ferdinand J.R., Prag H.A., Logan A., Prudent J., Krieg T., Hartley R.C., Murphy M.P. Selective disruption of mitochondrial thiol redox state in cells and in vivo. *Cell Chem. Biol.* 2019;26:449–461. doi: 10.1016/j.chembiol.2018.12.002. e8.

54. Boudriot E, Thiele H, Walther T, Liebetrau C, Boeckstegers P, Pohl T, Reichart B, Mudra H, Beier F, Gansera B, Neumann FJ, Gick M, Zietak T, Desch S, Schuler G, Mohr FW. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in unprotected left main stem stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:538–545.

55. Cassier-Chauvat C., Marceau F., Farci S., Ouchane S., Chauvat F. The glutathione system: a journey from cyanobacteria to higher eukaryotes. *Antioxidants.* 2023;12 doi: 10.3390/antiox12061199.

56. Castro R, Rivera I, Struys EA, Jansen EE, Ravasco P, Camilo ME, Blom HJ, Jakobs C, Tavares de Almeida I. Increased homocysteine and S-adenosylhomocysteine concentrations and DNA hypomethylation in vascular disease. *Clin Chem.* 2003 Aug;49(8):1292-6. doi: 10.1373/49.8.1292.

57. Caussé E, Fournier P, Roncalli J, et al. Serum allantoin and aminothiols as biomarkers of chronic heart failure. *Acta Cardiol.* 2017; 72(4):397-403. doi: 10.1080/00015385.2017.1335104.

58. Cavalca V, Sisillo E, Veglia F, et al. Isoprostanes and oxidative stress in off-pump and on-pump coronary bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2006; 81:562–7.

59. Cavalca V, Tremoli E, Porro B, et al. Oxidative stress and nitric oxide pathway in adult patients who are candidates for cardiac surgery: patterns and differences. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013; 17(6):923-30. doi: 10.1093/icvts/ivt386.

60. Cavalca V., Sisillo E., Veglia F., et al. Isoprostanes and oxidative stress in off-pump and on-pump coronary bypass surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2006;81(2):562–567. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.08.019.
61. Ceriello A, Quagliaro L, D'Amico M, DiFilippo C, Marfella R, Nappo F, Berrino L, Rossi F, Giugliano D. Acute hyperglycemia induces nitrotyrosine formation and apoptosis in perfused heart from rat. *Diabetes* 51:1076–1082, 2002.
62. Chai YC, Ashraf SS, Rokutan K, Johnston RB Jr, Thomas JA. S-thiolation of individual human neutrophil proteins including actin by stimulation of the respiratory burst: evidence against a role for glutathione disulfide. *Arch Biochem Biophys*. 1994 Apr;310(1):273-81. doi: 10.1006/abbi.1994.1167.
63. Chen Z, Karaplis AC, Ackerman SL, Pogribny IP, Melnyk S, Lussier-Cacan S, Chen MF, Pai A, John SW, Smith RS, Bottiglieri T, Bagley P, Selhub J, Rudnicki MA, James SJ, Rozen R. Mice deficient in methylenetetrahydrofolate reductase exhibit hyperhomocysteinemia and decreased methylation capacity, with neuropathology and aortic lipid deposition. *Hum Mol Genet*. 2001 Mar 1;10(5):433-43. doi: 10.1093/hmg/10.5.433.
64. Cole SP. Multidrug resistance protein 1 (MRP1, ABCC1), a "multitasking" ATP-binding cassette (ABC) transporter. *J Biol Chem*. 2014; 289(45):30880-8. doi: 10.1074/jbc.R114.609248.
65. Cosentino F, Hishikawa K, Katusic ZS, Luscher TF. High glucose increases nitric oxide synthase expression and superoxide anion generation in human aortic endothelial cells. *Circulation* 96: 25–28, 1997.
66. Couto N., Wood J., Barber J. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free Radic. Biol. Med*. 2016;95:27–42. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.028.
67. Curro M, Gugliandolo A, Gangemi C, Risitano R, Ientile R, Caccamo D. Toxic effects of mildly elevated homocysteine concentrations in neuronal-like cells. *Neurochem Res*. 2014;39:1485–95. doi: 10.1007/s11064-014-1338-7.

68. Delaunay-Moisan A., Appenzeller-Herzog C. The antioxidant machinery of the endoplasmic reticulum: protection and signaling. *Free Radic. Biol. Med.* 2015;83:341–351. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.02.019.
69. Deponte M. Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione-dependent enzymes. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 2013;1830:3217–3266. doi: 10.1016/j.bbagen.2012.09.018.
70. Dickinson BC, Chang CJ, Chemistry and biology of reactive oxygen species in signaling or stress responses, *Nature chemical biology*, 7 (2011) 504–511.
71. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell.* 2012; 149(5):1060-72. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
72. Dogan A, Turker FS. The Effect of On-Pump and Off-Pump Bypass Operations on Oxidative Damage and Antioxidant Parameters. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 2017:8271376. doi: 10.1155/2017/8271376.
73. Dominici S, Paolicchi A, Lorenzini E, Maellaro E, Comporti M, Pieri L, Minotti G, Pompella A. gamma-Glutamyltransferase-dependent prooxidant reactions: a factor in multiple processes. *Biofactors* 2003;17:187–98.
74. Dontsov V, Filimonov D A, Khavandeev M L, et al. The Role of Amino thiols as Biomarkers of Oxidative Stress and Clinical Outcomes in Coronary Artery Bypass Grafting (CABG): A Narrative Review / *Cureus*, 2025; 17(11): e96145. doi:10.7759/cureus.96145
75. Du S, Shi H, Xiong L, et al. Canagliflozin mitigates ferroptosis and improves myocardial oxidative stress in mice with diabetic cardiomyopathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13:1011669. doi: 10.3389/fendo.2022.1011669.
76. El-Khairi L., Vollset S.E., Refsum H., Ueland P.M. Plasma total cysteine, mortality, and cardiovascular disease hospitalizations: the Hordaland Homocysteine Study // *Clinical Chemistry*. — 2003. — Vol. 49, No. 6, Pt 1. — P. 895–900. — doi: 10.1373/49.6.895.

77. Faeh D, Chiolo A, Paccaud F. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: should we (still) worry about it? *Swiss Med Wkly.* 2006;136:745–56.
78. Fang X, Cai Z, Wang H, et al. Loss of Cardiac Ferritin H Facilitates Cardiomyopathy via Slc7a11-Mediated Ferroptosis. *Circ Res.* 2020; 127(4):486-501. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316509.
79. Ferreira MJ, Rodrigues TA, Pedrosa AG, Silva AR, Vilarinho BG, Francisco T, Azevedo JE. Glutathione and peroxisome redox homeostasis. *Redox Biol.* 2023 Nov;67:102917. doi: 10.1016/j.redox.2023.102917.
80. Finkelstein JD. Methionine metabolism in mammals. *J Nutr Biochem.* 1990; 1(5):228-37. doi: 10.1016/0955-2863(90)90070-2.
81. Föding M, Hörl WH, Sunder-Plassmann G. Molecular biology of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase. *J Nephrol.* 2000 Jan-Feb;13(1):20-33.
82. Forman H.J., Zhang H., Rinna A. Glutathione: Overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Mol. Asp. Med.* 2009;30:1–12. doi: 10.1016/j.mam.2008.08.006.
83. Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J.* 2015 Jan 10;14:6. doi: 10.1186/1475-2891-14-6.
84. Garg P. et al. Mitral annular plane systolic excursion and intra-myocardial haemorrhage in acute myocardial infarction / Garg, P., Kidambi, A., Ripley, D. P. et al. //Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. – 2015. – T. 17. – C. 1-2.
85. Gerritsen W. B., van Boven W. J., Driessen A. H., Haas F. J., Aarts L. P. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: oxidative stress and renal function. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2001;20(5):923–929. doi: 10.1016/S1010-7940(01)00941-1.
86. Go YM, Jones DP. Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med.* 2011; 50(4):495-509. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.11.029.

87. Granger C.B., R.J. Goldberg, O.M. Dabbous, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*, 163 (2003), pp. 2345-2353
88. Granitzer S, Widhalm R, Forsthuber M, et al. Amino Acid Transporter LAT1 (SLC7A5) Mediates MeHg-Induced Oxidative Stress Defense in the Human Placental Cell Line HTR-8/SVneo. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(4):1707. doi: 10.3390/ijms22041707.
89. Gross ER, LaDisa JF Jr, Weihrauch D, Olson LE, Kress TT, Hettrick DA, Pagel PS, Warltier DC, Kersten JR. Reactive oxygen species modulate coronary wall shear stress and endothelial function during hyperglycemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003 May;284(5):H1552-9. doi: 10.1152/ajpheart.01013.2002.
90. Guo H, Chi J, Xing Y, Wang P. Influence of folic acid on plasma homocysteine levels & arterial endothelial function in patients with unstable angina. *Indian J Med Res*. 2009;129(3):279–84.
91. Gupta R. K., Patel A. K., Shah N., et al. Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014;15(11):4405–4409. doi: 10.7314/APJCP.2014.15.11.4405.
92. Gwozdziński K, Pieniazek A, Bernasinska-Slomczewska J, et al. Alterations in the Properties of Red Blood Cells in Men with Coronary Artery Diseases after Comprehensive Cardiac Rehabilitation. *Cardiol Res Pract*. 2020; 2020:6478785. doi: 10.1155/2020/6478785.
93. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet*. 1999;354:407–13. doi: 10.1016/S0140-6736(98)11058-9.
94. Harvey RA, Ferrier DR. In: Lippincott's Illustrated Reviews, Biochemistry. 5. Rhyner S, editor. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2011. pp. 264–5.
95. He X and Ku DN. Pulsatile flow in the human left coronary artery bifurcation: average conditions. *J Biomech Eng* 118: 7482, 1996.

96. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 104: 2673–2678, 2001.
97. Helfinger V, Schröder K, Redox control in cancer development and progression, *Molecular aspects of medicine*, 63 (2018) 88–98.
98. Hellermann J.P., S.J. Jacobsen, B.J. Gersh, R.J. Rodeheffer, G.S. Reeder, V.L. Roger. Heart failure after myocardial infarction: a review. *Am J Med*, 113 (2002), pp. 324-330.
99. Hillsley MV and Tarbell JM. Oscillatory shear alters endothelial hydraulic conductivity and nitricoxide levels. *Biochem Biophys Res Commun* 293: 1466 –1471, 2002.
100. Hiltunen MO, Turunen MP, Häkkinen TP, Rutanen J, Hedman M, Mäkinen K, Turunen AM, Aalto-Setälä K, Ylä-Herttuala S. DNA hypomethylation and methyltransferase expression in atherosclerotic lesions. *Vasc Med*. 2002 Feb;7(1):5-11. doi: 10.1191/1358863x02vm418oa.
101. Hoffman J. F. Cation transport and structure of the red-cell plasma membrane. *Circulation*. 1962;26(5):1201–1213. doi: 10.1161/01.cir.26.5.1201.
102. Horinouchi T, Higashi T, Mazaki Y, Miwa S, Carbonyl Compounds in the Gas Phase of Cigarette Mainstream Smoke and Their Pharmacological Properties, *Biological & pharmaceutical bulletin*, 39 (2016) 909–914.
103. Hu H, Chen Y, Jing L, et al. The Link Between Ferroptosis and Cardiovascular Diseases: A Novel Target for Treatment. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8:710963. doi: 10.3389/fcvm.2021.710963.
104. Hutcheson IR and Griffith TM. Release of endothelium -derived relaxing factor is modulated both by frequency and amplitude of pulsatile flow. *AmJPhysiolHeartCircPhysiol* 261: H257–H262, 1991.
105. Iamele L, Fiocchi R, Vernocchi A: Evaluation of an automated spectrophotometric assay for reactive oxygen metabolites in serum. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:673–676.

106. Irace C, Carallo C, Crescenzo A, Motti C, DeFranceschi MS, Mattioli PL, and Gnasso A. NIDD Misassociated with lower wall shear stress of the common carotid artery. *Diabetes* 48:193–197, 1999.
107. Ivanov AV, Dubchenko EA, Kruglova MP, et al. Determination of S-adenosylmethionine and S-adenosylhomocysteine in blood plasma by UPLC with fluorescence detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2019; 1124:366-374. doi: 10.1016/j.jchromb.2019.06.032.
108. Ivanov AV, Popov MA, Aleksandrin VV, et al. Determination of glutathione in blood via capillary electrophoresis with pH-mediated stacking. *Electrophoresis.* 2022; 43(18-19):1859-1870. doi: 10.1002/elps.202200119.
109. Ivanov AV, Popov MA, Metelkin AA, Aleksandrin VV, Agafonov EG, Kruglova MP, Silina EV, Stupin VA, Maslennikov RA, Kubatiev AA. Influence of Coronary Artery Bypass Grafts on Blood Amino Thiols in Patients with Coronary Artery Disease. *Metabolites.* 2023 Jun 10;13(6):743. doi: 10.3390/metabo13060743.
110. Jakubowski H. Homocysteine Modification in Protein Structure/Function and Human Disease. *Physiol Rev.* 2019 Jan 1;99(1):555-604. doi: 10.1152/physrev.00003.2018
111. Jeremias A, Kaul S, Rosengart TK, Gruberg L, Brown DL. The impact of revascularization on mortality in patients with nonacute coronary artery disease. *Am J Med* 2009;122:152–161.
112. Jeremy JY, Shukla N, Angelini GD, et al. Sustained increases of plasma homocysteine, copper, and serum ceruloplasmin after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2002; 74(5):1553-7. doi: 10.1016/s0003-4975(02)03807-9.
113. Jersin RÅ, Jonassen LR, Dankel SN. The neutral amino acid transporter SLC7A10 in adipose tissue, obesity and insulin resistance. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022; 10:974338. doi: 10.3389/fcell.2022.974338
114. Jessop C.E., Bulleid N.J. Glutathione directly reduces an oxidoreductase in the endoplasmic reticulum of mammalian cells. *J. Biol. Chem.* 2004;279:55341–55347. doi: 10.1074/jbc.M411409200.

115. Jiang L, Kon N, Li T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression. *Nature*. 2015; 520(7545):57-62. doi: 10.1038/nature14344.
116. Jiang Y, Kohara K, Hiwada K. Association between risk factors for atherosclerosis and mechanical forces in carotid artery. *Stroke* 31: 2319–2324, 2000.
117. Juilliere Y., J.P. Cambou, V. Bataille, et al. Heart failure in acute myocardial infarction: a comparison between patients with or without heart failure criteria from the FAST-MI registry. *Rev Esp Cardiol*, 65 (2012), pp. 326-333
118. Karolczak K, Kubalczyk P, Głowacki R, et al. An inverse relationship between plasma glutathione concentration and fasting glycemia in patients with coronary artery disease and concomitant type 2 diabetes: A pilot study. *Adv Clin Exp Med*. 2017; 26(9):1359-1366. doi: 10.17219/acem/65441.
119. Karu I, Loit R, Paapstel A, et al. Early postoperative function of the heart after coronary artery bypass grafting is not predicted by myocardial necrosis and glutathione-associated oxidative stress. *Clin Chim Acta*. 2005; 359(1-2):195-202. doi: 10.1016/j.cccn.2005.03.043.
120. Karu I, Taal G, Zilmer K, et al. Inflammatory/oxidative stress during the first week after different types of cardiac surgery. *Scand Cardiovasc J*. 2010; 44(2):119-24. doi: 10.3109/14017430903490981.
121. Kim JS, Kim AH, Jang C, et al. Comparison of the Plasma Metabolome Profiles Between the Internal Thoracic Artery and Ascending Aorta in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery Using Gas Chromatography Time-of-Flight Mass Spectrometry. *J Korean Med Sci*. 2019; 34(13):e104. doi: 10.3346/jkms.2019.34.e104.
122. Kim SJ, Song P, Park JH, et al. Biomarkers of asymptomatic carotid stenosis in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Stroke*. 2011; 42(3):734-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.595546.
123. Kim Y. M., Kattach H., Ratnatunga C., Pillai R., Channon K. M., Casadei B. Association of atrial nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activity with the development of atrial fibrillation after cardiac surgery.

Journal of the American College of Cardiology. 2008;51(1):68–74. doi: 10.1016/j.jacc.2007.07.085.

124. Kimura Y, Kimura H. Hydrogen sulfide protects neurons from oxidative stress. *FASEB J*. 2004; 18(10):1165-7. doi: 10.1096/fj.04-1815fje.),

125. Kocsis E, Pacher P, Posa I, Nieszner E, Pogatsa G, Koltai MZ. Hyperglycaemia alters the endothelium-dependent relaxation of canine coronary arteries. *ActaPhysiolScand* 169: 183–187, 2000.

126. Kocsis E, Posa I, Koltai MZ, Pogatsa G. Impaired endothelium-dependent vasodilation in hyperglycaemic dogs in vivo (Abstract). *JMolCellCardio* 134: A34, 2002.

127. Kojer K., Bien M., Gangel H., Morgan B., Dick T.P., Riemer J. Glutathione redox potential in the mitochondrial intermembrane space is linked to the cytosol and impacts the Mia40 redox state. *EMBO J*. 2012;31:3169–3182. doi: 10.1038/emboj.2012.165.

128. Kotani K, Koibuchi H, Miyamoto M, Yamada T, Taniguchi N. Relationship between reactive oxygen metabolites and carotid intima-media thickness in subjects with hypercholesterolemia. *Med Princ Pract*. 2010;19(6):496-8. doi: 10.1159/000320312.

129. Kotani K, Sakane N, Tsuzaki K, Matsuoka Y, Sano Y, Hamada T, Yamada K: Lifestyles and oxidative stress in type 2 diabetic patients. *Scand J Clin Lab Invest* 2008;68:516–518.

130. Ku DN, Giddens DP, Zarins CK, Glagov S. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arteriosclerosis* 5: 293–302, 1985.

131. Lam CK, Chari M, Su BB, et al. Activation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in the dorsal vagal complex lowers glucose production. *J Biol Chem*. 2010;285(29):21913-21921.

132. Landmesser U and Harrison DG. Oxidant stress as a marker for cardiovascular events: Ox marks the spot. *Circulation* 104: 2638–2640, 2001.

133. Lazar H. L. Should off-pump coronary artery bypass surgery be abandoned: a potential solution. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014;148(6):2475–2476. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.10.006.
134. Lee K.L., L.H. Woodlief, E.J. Topol, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. *Circulation*, 91 (1995), pp. 1659-1668
135. Li JJ, Li Q, Du HP, et al. Homocysteine Triggers Inflammatory Responses in Macrophages through Inhibiting CSE-H₂S Signaling via DNA Hypermethylation of CSE Promoter. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(6):12560-77. doi: 10.3390/ijms160612560.
136. Li S, Zheng MQ, Rozanski GJ. Glutathione homeostasis in ventricular myocytes from rat hearts with chronic myocardial infarction. *Exp Physiol*. 2009; 94(7):815-24. doi: 10.1113/expphysiol.2008.046201.
137. Li S, Zheng MQ, Rozanski GJ. Glutathione homeostasis in ventricular myocytes from rat hearts with chronic myocardial infarction. *Exp Physiol*. 2009; 94(7):815-24. doi: 10.1113/expphysiol.2008.046201.
138. Lim U, Cassano PA. Homocysteine and blood pressure in the third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *Oxford Journals: Am J Epidemiol*. 2002;156:1105–13.
139. Lima A, Ferin R, Fontes A, Santos E, Martins D, Baptista J, Pavão ML. Cysteine is a better predictor of coronary artery disease than conventional homocysteine in high-risk subjects under preventive medication. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020 Jul 24;30(8):1281-1288. doi: 10.1016/j.numecd.2020.04.010
140. Liu L, He J, Sun G, et al. The N⁶-methyladenosine modification enhances ferroptosis resistance through inhibiting SLC7A11 mRNA deadenylation in hepatoblastoma. *Clin Transl Med*. 2022; 12(5):e778. doi: 10.1002/ctm2.778.
141. Lizák B., Birk J., Zana M., Kosztyi G., V Kratschmar D., Odermatt A., Zimmermann R., Geiszt M., Appenzeller-Herzog C., Bánhegyi G. Ca²⁺ mobilization-dependent reduction of the endoplasmic reticulum lumen is due to

influx of cytosolic glutathione. *BMC Biol.* 2020;18:19. doi: 10.1186/s12915-020-0749-y.

142. Loscalzo J, Handy DE. Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease (2013 Grover Conference Series) *Pulm Circ.* 2014;4(2):169–74. doi: 10.1086/675979.

143. Lu S.C. Glutathione synthesis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013;1830:3143–3153. doi: 10.1016/j.bbagen.2012.09.008.

144. Lu SC. Regulation of glutathione synthesis. *Mol Aspects Med.* 2009; 30(1-2):42-59. doi: 10.1016/j.mam.2008.05.005.

145. Luo EF, Li HX, Qin YH, et al. Role of ferroptosis in the process of diabetes-induced endothelial dysfunction. *World J Diabetes.* 2021; 12(2):124-137. doi: 10.4239/wjd.v12.i2.124.

146. Madamanchi NR, Hakim ZS, Runge MS: Oxidative stress in atherogenesis and arterial thrombosis: the disconnect between cellular studies and clinical outcomes. *J Thromb Haemost* 2005;3:254–267.

147. Maeder MT, Schoch OD, Kleiner R, Joerg L, Weilenmann D, Swiss Society For Pulmonary Hypertension. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Swiss Med Wkly.* 2017 Jan 17;147:w14395. doi: 10.57187/smw.2017.14395

148. Makikallio T, Holm NR, Lindsay M, Spence MS, Erglis A, Menown IB, Trovik T, Eskola M, Romppanen H, Kellerth T, Ravkilde J, Jensen LO, Kalinauskas G, Linder RB, Pentikainen M, Hervold A, Banning A, Zaman A, Cotton J, Eriksen E, Margus S, Sorensen HT, Nielsen PH, Niemela M, Kervinen K, Lassen JF, Maeng M, Oldroyd K, Berg G, Walsh SJ, Hanratty CG, Kumsars I, Stradins P, Steigen TK, Frobert O, Graham AN, Endresen PC, Corbascio M, Kajander O, Trivedi U, Hartikainen J, Anttila V, Hildick-Smith D, Thuesen L, Christiansen EH; NOBLE Study Investigators. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2016;388:2743–2752.

149. Mallet RT, Olivencia-Yurvati AH, Bünger R. Pyruvate enhancement of cardiac performance: Cellular mechanisms and clinical application. *Exp Biol Med* (Maywood). 2018; 243(2):198-210. doi: 10.1177/1535370217743919.
150. Mangge H, Becker K, Fuchs D, Gostner JM. Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease. *World J Cardiol*. 2014;6(6):462–77. doi: 10.4330/wjc.v6.i6.462.
151. Matata B. M., Sosnowski A. W., Galinanes M. Off-pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2000;69(3):785–791. doi: 10.1016/S0003-4975(99)01420-4.
152. Matsunaga T, Okumura K, Ishizaka H, Tsunoda R, Tayama S, Tabuchi T, and Yasue H. Impairment of coronary blood flow regulation by endothelium-derived nitric oxide in dogs with all oxan-induced diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol* 28: 6067,1996.
153. Meister A. Glutathione. In: Aria, IM.; Jakoby, WB.; Popper, H.; Schachter, D.; Shafritz, DA., editors. *The Liver: Biology and Pathobiology*. Raven Press; New York, 1988. Vol. 2. P. 401-417.
154. Meister A., Anderson M.E. Glutathione., *Annu. Rev. Biochem.* 1983;52:711–760. doi: 10.1146/annurev.bi.52.070183.003431.
155. Mendis S, Athauda SBP, Kenji T. Association between hyperhomocysteinemia and ischemic heart disease in Sri Lankans. *Int J Cardiol* 1997;62:221–5.
156. Mohammed SF, Hussain I, AbouEzzeddine OF, Takahama H, Kwon SH, Forfia P, Roger VL, Redfield MM. Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation*. 2014 Dec 23;130(25):2310-20. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008461
157. Mugge A, Elwell JH, Peterson TE, and Harrison DG. Release of intact endothelium-derived relaxing factor depends on endothelial superoxide dismutase activity. *AmJPhysiolCell Physiol* 260: C219–C225, 1991.
158. Musthafa QA, Abdul Shukor MF, Ismail NAS, et al. Oxidative status and reduced glutathione levels in premature coronary artery disease and coronary

artery disease. *Free Radic Res.* 2017; 51(9-10):787-798. doi: 10.1080/10715762.2017.1379602.

159. Musthafa, Q. A., Abdul Shukor, M. F., Ismail, N. A. S. et al. Oxidative status and reduced glutathione levels in premature coronary artery disease and coronary artery disease //Free radical research. – 2017. – T. 51. – №. 9-10. – C. 787-798.

160. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh JK, Popescu BA, Waggoner AD. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016 Apr;29(4):277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011

161. Nakano S, Ishii I, Shinmura K, et al. Hyperhomocysteinemia abrogates fasting-induced cardioprotection against ischemia/reperfusion by limiting bioavailability of hydrogen sulfide anions. *J Mol Med (Berl).* 2015; 93(8):879-89. doi: 10.1007/s00109-015-1271-5.

162. Nandi SS, Mishra PK. H₂S and homocysteine control a novel feedback regulation of cystathionine beta synthase and cystathionine gamma lyase in cardiomyocytes. *Sci Rep.* 2017; 7(1):3639. doi: 10.1038/s41598-017-03776-9.

163. Nassar T, Kadery B, Lotan C, Da'as N, Kleinman Y, and Haj-Yehia A. Effects of the superoxide dismutase-mimetic compound tempol on endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *EurJPharmacol* 1436: 111–118, 2002.

164. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019; 40(2):87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.

165. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek MA, Beebe D, Oates PJ, Hammes HP, Giardino I, and Brownlee M.

Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 404: 787–790, 2000.

166. Noctor G., Mhamdi A., Chaouch S., Han Y., Neukermans J., Marquez-Garcia B., Queval G., Foyer C.H. Glutathione in plants: an integrated overview. *Plant Cell Environ.* 2012;35:454–484. doi: 10.1111/j.1365-3040.2011.02400.x.

167. Oda M, Fujibayashi K, Wakasa M, et al. Increased plasma glutamate in non-smokers with vasospastic angina pectoris is associated with plasma cystine and antioxidant capacity. *Scand Cardiovasc J.* 2022; 56(1):180-186. doi: 10.1080/14017431.2022.2085884.

168. Oestreicher J., Morgan B. Glutathione: subcellular distribution and membrane transport 1. *Biochem. Cell. Biol.* 2019;97:270–289. doi: 10.1139/bcb-2018-0189.

169. Oktay V., Baydar O., Sinan U. Y., et al. The effect of oxidative stress related with ischemia-reperfusion damage on the pathogenesis of atrial fibrillation developing after coronary artery bypass graft surgery. *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi.* 2014;42(5):419–425. doi: 10.5543/tkda.2014.84032.

170. Okura T, Miyoshi K, Irita J, Enomoto D, Nagao T, Kukida M, et al. Hyperhomocysteinemia is one of the risk factors associated with cerebrovascular stiffness in hypertensive patients, especially elderly males. *Nature.com Sci Rep.* 2014;4:5663.

171. Oral H. Post-operative atrial fibrillation and oxidative stress: a novel causal mechanism or another biochemical epiphenomenon? *Journal of the American College of Cardiology.* 2008;51(1):75–76. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.025.

172. Orhan G., Sargin M., Senay S., et al. Systemic and myocardial inflammation in traditional and off-pump cardiac surgery. *Texas Heart Institute Journal.* 2007;34(2):160–165.

173. Palazhy S, Kamath P, Vasudevan DM. Elevated oxidative stress among coronary artery disease patients on statin therapy: A cross sectional study. *Indian Heart J.* 2015; 67(3):227-32. doi: 10.1016/j.ihj.2015.03.016.

174. Pang X, Liu J, Zhao J, Mao J, Zhang X, Feng L, et al. Homocysteine induces the expression of C - reactive protein via NMDAr-ROS-MAPK-NF- κ B signal pathway in rat vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 2014;236:73–81. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.021.
175. Park SJ, Ahn JM, Kim YH, Park DW, Yun SC, Lee JY, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Park SW, Choo SJ, Chung CH, Lee JW, Cohen DJ, Yeung AC, Hur SH, Seung KB, Ahn TH, Kwon HM, Lim DS, Rha SW, Jeong MH, Lee BK, Tresukosol D, Fu GS, Ong TK; BEST Trial Investigators. Trial of everolimus-eluting stents or bypass surgery for coronary disease. *N Engl J Med* 2015;372:1204–1212
176. Park SJ, Kim YH, Park DW, Yun SC, Ahn JM, Song HG, Lee JY, Kim WJ, Kang SJ, Lee SW, Lee CW, Park SW, Chung CH, Lee JW, Lim DS, Rha SW, Lee SG, Gwon HC, Kim HS, Chae IH, Jang Y, Jeong MH, Tahk SJ, Seung KB. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2011;364:1718–1727.
177. Patel RS, Ghasemzadeh N, Eapen DJ, et al. Novel Biomarker of Oxidative Stress Is Associated With Risk of Death in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2016; 133(4):361-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019790.
178. Pavão ML, Ferin R, Lima A, Baptista J. Cysteine and related aminosulfonamides in cardiovascular disease, obesity and insulin resistance. *Adv Clin Chem*. 2022;109:75-127. doi: 10.1016/bs.acc.2022.03.003
179. Pearson T. A., Mensah G. A., Alexander R. W., et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3):499–511. doi: 10.1161/01.CIR.0000052939.59093.45.
180. Pereira EC, Bertolami MC, Faludi AA, et al. Predictive Potential of Twenty-Two Biochemical Biomarkers for Coronary Artery Disease in Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Endocrinol*. 2015; 2015:146816. doi: 10.1155/2015/146816.

181. Pieper GM. Acute amelioration of diabetic endothelial dysfunction with a derivative of the nitric oxide synthase cofactor, tetrahydrobiopterin. *JCardiovascPharmacol* 129: 8–15, 1997.
182. Pietruszyński R, Markuszewski L, Masiarek K, et al. Role of preprocedural glutathione concentrations in the prediction of major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention. *Pol Arch Med Wewn.* 2013; 123(5):228-37. doi: 10.20452/pamw.1728.
183. Pryor WA, Cigarette smoke radicals and the role of free radicals in chemical carcinogenicity, *Environ Health Perspect*, 105 Suppl 4 (1997) 875–882.
184. Pryor WA, Stone K, Oxidants in cigarette smoke. Radicals, hydrogen peroxide, peroxyxynitrate, and peroxyxynitrite, *Ann N Y Acad Sci*, 686 (1993) 12–27; discussion 27–18.
185. Ranucci M, Ballotta A, Frigiola A, et al. Pre-operative homocysteine levels and morbidity and mortality following cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2009; 30(8):995-1004. doi: 10.1093/eurheartj/ehp015.
186. Rubanyi GM and Vanhoutte PM. Superoxide anions and hyperoxia in activate endothelium-derived relaxing factor. *AmJ Physiol Heart Circ Physiol* 250: H822–H827, 1986.
187. Sánchez-Rodríguez M. A., Mendoza-Núñez V. M. Oxidative stress indexes for diagnosis of health or disease in humans //Oxidative medicine and cellular longevity. – 2019. – T. 2019. – №. 1. – C. 4128152.
188. Sandrini L, Ieraci A, Amadio P, Zarà M, Barbieri SS. Impact of Acute and Chronic Stress on Thrombosis in Healthy Individuals and Cardiovascular Disease Patients. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 22;21(21):7818. doi: 10.3390/ijms21217818
189. Schaffer A, Verdoia M, Casseti E, Marino P, Suryapranata H, Luca GD. Relationship between homocysteine and coronary artery disease. Results from a large prospective cohort study. *Thromb Res.* 2014;134:288–93. doi: 10.1016/j.thromres.2014.05.025.

190. Schimmel K, Ichimura K, Reddy S, Haddad F, Spiekerkoetter E. Cardiac Fibrosis in the Pressure Overloaded Left and Right Ventricle as a Therapeutic Target. *Front Cardiovasc Med*. 2022 May 6;9:886553. doi: 10.3389/fcvm.2022.886553
191. Schuh AK, Sheybani B, Jortzik E, et al. Redox status of patients before cardiac surgery. *Redox Rep*. 2018; 23(1):83-93. doi: 10.1080/13510002.2017.1418620.
192. Segev A., B.H. Strauss, M. Tan, et al. Prognostic significance of admission heart failure in patients with non–ST-elevation acute coronary syndromes (from the Canadian Acute Coronary Syndrome Registries). *Am J Cardiol*, 98 (2006), pp. 470-473
193. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW; SYNTAX Investigators S. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961–972.
194. Shah R.V., D. Holmes, M. Anderson, et al. Risk of heart failure complication during hospitalization for acute myocardial infarction in a contemporary population: insights from the National Cardiovascular Data ACTION Registry. *Circ Heart Fail*, 5 (2012), pp. 693-702
195. Shenov V, Mehendale V, Prabhu K, Shetty R, Rao P. Correlation of serum homocysteine levels with the severity of coronary artery disease. *Ind J Clin Biochem*. 2014;29(3):339–44. doi: 10.1007/s12291-013-0373-5.
196. Spear N, Aust SD. Thiol-mediated NTA-Fe(III) reduction and lipid-peroxidation. *Arch Biochem Biophys* 1994;312:198–202.
197. Spencer F.A., T.E. Meyer, J.M. Gore, R.J. Goldberg. Heterogeneity in the management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure: the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation*, 105 (2002), pp. 2605-2610

198. Steg P.G., O.H. Dabbous, L.J. Feldman, et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Circulation*, 109 (2004), pp. 494-499
199. Stipanuk M.H. Sulfur amino acid metabolism: Pathways for production and removal of homocysteine and cysteine. *Annual Review of Nutrition*. — 2004. — Vol. 24. — P. 539–577.
200. Stone GW, Sabik JF, Serruys PW, Simonton CA, Genereux P, Puskas J, Kandzari DE, Morice MC, Lembo N, Brown WM III, Taggart DP, Banning A, Merkely B, Horkay F, Boonstra PW, van Boven AJ, Ungi I, Bogats G, Mansour S, Noiseux N, Sabate M, Pomar J, Hickey M, Gershlick A, Buszman P, Bochenek A, Schampaert E, Page P, Dressler O, Kosmidou I, Mehran R, Pocock SJ, Kappetein AP; EXCEL Trial Investigators. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N Engl J Med* 2016;375:2223–2235.
201. Stone KK, Bermúdez E, Pryor WA, Aqueous extracts of cigarette tar containing the tar free radical cause DNA nicks in mammalian cells, *Environ Health Perspect*, 102 Suppl 10 (1994) 173–178.
202. Storti S, Cerillo AG, Rizza A, et al. Coronary artery bypass grafting surgery is associated with a marked reduction in serum homocysteine and folate levels in the early postoperative period. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004; 26(4):682-6. doi: 10.1016/j.ejcts.2004.06.001. PMID: 15450557.
203. Sulo G., J. Igland, S.E. Vollset, et al. Heart failure complicating acute myocardial infarction; burden and timing of occurrence: a nation-wide analysis including 86 771 patients from the Cardiovascular Disease in Norway (CVDNOR) Project. *J Am Heart Assoc*, 5 (2016), Article e002667
204. Suzuki S, Shino M, Fujikawa T, et al. Plasma Cystine Levels and Cardiovascular and All-Cause Mortality in Hemodialysis Patients. *Ther Apher Dial*. 2018; 22(5):476-484. doi: 10.1111/1744-9987.12669.
205. Svarovskaya AV, Arzhanik MB, Ogurkova ON, et al. Predictive value of laboratory markers in the development of cardiac events in patients with stable

coronary artery disease after elective endovascular revascularization. *Kardiologiia*. 2021; 61(9):33-39. Russian, English. doi: 10.18087/cardio.2021.9.n1528.

206. Tadokoro T, Ikeda M, Ide T, et al. Mitochondria-dependent ferroptosis plays a pivotal role in doxorubicin cardiotoxicity. *JCI Insight*. 2020; 5(9):e132747. doi: 10.1172/jci.insight.132747.

207. Tan KC, Chow WS, Ai VH, Metz C, Bucala R, and Lam KS. Advanced glycation end products and endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25: 1055–1059, 2002.

208. Tao R, Dharmavaram N, El Shaer A, Heffernan S, Tu W, Ma J, Garcia-Arango M, Baber A, Dhingra R, Runo J, Masri SC, Rahko P, Raza F. Relationship of TAPSE Normalized by Right Ventricular Area With Pulmonary Compliance, Exercise Capacity, and Clinical Outcomes. *Circ Heart Fail*. 2024 May;17(5):e010826. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.010826

209. Taylor LM Jr. Elevated plasma homocysteine as risk factor for peripheral arterial disease--what is the evidence? *Semin Vasc Surg*. 2003 Sep;16(3):215-22. doi: 10.1016/s0895-7967(03)00027-9.

210. Tesfamariam Band Cohen RA. Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 263: H321–H326, 1992.

211. The Nobel Prize in Chemistry . Nobelprize.org. Nobel Media AB 2013. 1955.

212. Thiengburanatham S. Hyperhomocysteinemia-induced myocardial injury after coronary artery bypass. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2009; 17(5):483-9. doi: 10.1177/0218492309348635.

213. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Writing Group on the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012; 33(20):2551-67. doi: 10.1093/eurheartj/ehs184.

214. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011 Dec;301(6):H2181-90. doi: 10.1152/ajpheart.00554.2011
215. Turell L, Zeida A, Trujillo M. Mechanisms and consequences of protein cysteine oxidation: the role of the initial short-lived intermediates. *Essays Biochem*. 2020 Feb 17;64(1):55-66. doi: 10.1042/EBC20190053.
216. Valerio V, Myasoedova VA, Moschetta D, et al. Impact of Oxidative Stress and Protein S-Glutathionylation in Aortic Valve Sclerosis Patients with Overt Atherosclerosis. *J Clin Med*. 2019; 8(4):552. doi: 10.3390/jcm8040552.
217. van der Pol A, van Gilst WH, Voors AA, van der Meer P. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future. *Eur J Heart Fail*. 2019 Apr;21(4):425-435. doi: 10.1002/ejhf.1320
218. Varadhan S, Venkatachalam R, Perumal SM, Ayyamkulamkara SS. Evaluation of Oxidative Stress Parameters and Antioxidant Status in Coronary Artery Disease Patients. *Arch Razi Inst*. 2022; 77(2):853-859. doi: 10.22092/ARI.2022.357069.1965.
219. Vassalle C: An easy and reliable automated method to estimate oxidative stress in the clinical setting. *Methods Mol Biol* 2008;477: 31–39.
220. Vázquez-Meza H., Vilchis-Landeros M.M., Vázquez-Carrada M., Uribe-Ramírez D., Matuz-Mares D. Cellular compartmentalization, glutathione transport and its relevance in some pathologies. *Antioxidants*. 2023;12:834. doi: 10.3390/antiox12040834.
221. Veeranna V, Zalawadiya SK, Niraj A, Pradhan J, Ference B, Burack RC, et al. Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1025–33. doi: 10.1016/j.jacc.2011.05.028.
222. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, Michler RE, Bonow RO, Doenst T, Petrie MC, Oh JK, She L, Moore VL, Desvigne-Nickens P, Sopko G, Rouleau JL; STICHES Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2016;374:1511–1520.

223. Wang Y., Yang J., Yi J. Redox sensing by proteins: Oxidative modifications on cysteines and the consequent events. *Antioxid. Redox Signal.* 2012;16:649–657. doi: 10.1089/ars.2011.4313.
224. Watanabe T, Yasunari K, Nakamura M, Maeda K: Carotid artery intima-media thickness and reactive oxygen species formation by monocytes in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2006;20:336–340.
225. Williams RH, Maggiore JA, Reynolds RD, Helgason CM. Novel approach for the determination of the redox status of homocysteine and other aminothiols in plasma from healthy subjects and patients with ischemic stroke. *Clin Chem.* 2001; 47(6):1031-9.
226. Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, da Costa BR, Rutjes AW, Di Nisio M, Silletta MG, Maione A, Alfonso F, Clemmensen PM, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head S, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter D, Schauerte P, Sousa Uva M, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A, Kolh P, Juni P. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: Network meta-analysis. *BMJ* 2014;348:g3859.
227. World Health Organisation. Cardiovascular diseases 2021. Accessed 26.01.2024. Available at [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
228. Wu G, Fang YZ, Yang S, Lupton JR, Turner ND. Glutathione metabolism and its implications for health. *J Nutr* 2004;134:489–92.
229. Xie R, Jia D, Gao C, Zhou J, Sui H, Wei X, et al. Homocysteine induces procoagulant activity of red blood cells via phosphatidylserine exposure and microparticles generation. *Amino Acids.* 2014;46:1997–2004. doi: 10.1007/s00726-014-1755-6.
230. Yan M, Lo JC, Edwards JT, Baran PS, Radicals: Reactive Intermediates with Translational Potential, *Journal of the American Chemical Society*, 138 (2016) 12692–12714.

231. Yan-Do R, Duong E, Manning Fox JE, et al. A Glycine-Insulin Autocrine Feedback Loop Enhances Insulin Secretion From Human beta-Cells and Is Impaired in Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(8):2311-2321.
232. Yang Q, He GW. Imbalance of Homocysteine and H₂S: Significance, Mechanisms, and Therapeutic Promise in Vascular Injury. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019:7629673. doi: 10.1155/2019/7629673.
233. Ye Y, Chen A, Li L, et al. Repression of the antiporter SLC7A11/glutathione/glutathione peroxidase 4 axis drives ferroptosis of vascular smooth muscle cells to facilitate vascular calcification. *Kidney Int*. 2022; 102(6):1259-1275. doi: 10.1016/j.kint.2022.07.034.
234. Yildiz D, Ekin S, Sahinalp S. Evaluations of Antioxidant Enzyme Activities, Total Sialic Acid and Trace Element Levels in Coronary Artery Bypass Grafting Patients. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2021; 36(6):769-779. doi: 10.21470/1678-9741-2020-0162.
235. Yilmaz M, Ozkan M, Demircin M, et al. Increments in circulating homocysteine before and after coronary artery bypass surgery in diabetic and non-diabetic patients. *Hematology*. 2004; 9(2):87-90. doi: 10.1080/10245330310001652473.
236. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: Overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563–570.
237. Zakkar M., Guida G., Suleiman M. S., Angelini G. D. Cardiopulmonary bypass and oxidative stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2015;2015:8. doi: 10.1155/2015/189863.189863
238. Zalba G, Beloqui O, San José G, Moreno MU, Fortuño A, Díez J: NADPH oxidase-dependent superoxide production is associated with carotid intima-media thickness in subjects free of clinical atherosclerotic disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1452–1457.

239. Zhang S, Yong-Yi B, Luo LM, Xiao WK, Wu HM, Ye P. Association between serum homocysteine and arterial stiffness in elderly: a community-based study. *J Geriatr Cardiol*. 2014;11:32–8.
240. Zhou Y, Zhou H, Hua L, et al. Verification of ferroptosis and pyroptosis and identification of PTGS2 as the hub gene in human coronary artery atherosclerosis. *Free Radic Biol Med*. 2021; 171:55-68. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.009.