

На правах рукописи

Донцов Владислав Викторович

АМИНОТИОЛЫ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ
МИОКАРДА

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

г. Москва – 2025г.

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского».

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

Официальные оппоненты:

Жбанов Игорь Викторович - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научного учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» Министерства науки и высшего образования РФ, отделение хирургии ишемической болезни сердца, заведующий отделением.

Мерзляков Вадим Юрьевич - доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева» Министерства здравоохранения РФ, отдел хирургического лечения ишемической болезни сердца и миниинвазивной коронарной хирургии, руководитель отдела.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2026 г. в 12-00 часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.1.012.02, созданного на базе ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», ФГБУ Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова Минздрава России, по адресу: 105203, г Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института усовершенствования врачей ФГБУ НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 105203, г. Москва, Нижняя Первомайская ул., 65 и на сайте www.pirogov-center.ru.

Автореферат разослан «_____» 2025 г.

Ученый секретарь объединенного диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор Матвеев Сер

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 возрастать, вызывая повреждение клеточных молекул, таких как липиды, белки и ДНК (Gupta R. K. et al., 2014; Gwozdzinski K et al., 2020). Основные типы АФК, способствующие окислительному повреждению сердца, включают супероксид-анион ($O_2\cdot^-$), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал ($\cdot OH$) и пероксинитрит ($ONOO^-$) (Zakkar M. et al., 2015). ОС связан с сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как гиперхолестеринемия, гипергликемия, курение, ожирение, гипергомоцистинемия, 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; Caussé 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, сахарный диабет, 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 tНсу 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 гемодиллюция 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 аминотиолы 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 tНсу 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 повышенны 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, 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. Владимиরского»).

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В 1 главе «**Обзор литературы**» выполнен анализ публикациях в рецензируемых изданиях на тему эпидемиологии ишемической болезни сердца (ИБС), методов лечения ИБС, роли и эффективности коронарного шунтирования при ИБС, этиологии, факторов риска и патогенеза ИБС. Описана система аминотиолов – их свойства, изменения в системе при ИБС.

Глава 2 «**Материалы и методы исследования**». Исследование посвящено вопросам прогнозирования течения послеоперационного периода после кардиохирургических вмешательств, основанного на оценке уровня аминотиолов в крови пациентов.

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.

При организации исследования автором разработан общий дизайн исследования, 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, цистеинилглицина, 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.

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.

Таблица 1

Критерии включения, невключение и исключения участников исследования

Критерии включения	
Для основной группы	Для здоровых добровольцев
Информированное согласие	Информированное согласие
Многососудистое поражение коронарных артерий	Возраст старше 18 лет
Полная реваскуляризация миокарда	Отсутствие хронических заболеваний
Критерии невключения	
Информированное несогласие до начала исследования	
Отказ от исследования до его начала	
Любое состояние, которое, по мнению исследователя, может подвергнуть субъект опасности или повлиять на результат исследования	
Острый коронарный синдром	
Критерии исключения	
Отказ от участия в исследовании после его начала	
Развитие острого инфаркта миокарда	
Возникновение необходимости проведения реанимационных мероприятий	
Коррекция сопутствующей кардиальной (клапанной) патологии	
Возникновение в ходе исследования любого состояния, которое, по мнению исследователя, может подвергнуть субъект опасности или повлиять на результат исследования	

Соответствие нормам этики. 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. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, дали на это письменное добровольное информированное согласие.

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, $p=0,07$) и *полу* (25% мужчин в обеих группах ($N=10$), $p=1,0$).

Были использованы следующие методы исследования: электрокардиография, анализ газового состава крови и кислотно-щелочного равновесия, общий (клинический) анализ крови, эхокардиография, анализ уровня аминотиолов в плазме крови и анкетирование.

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

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 процентили 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%.

В 3 главе «**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 (таблица 2).

Таблица 2

Нормы, рассчитанные на основе анализа показателей здоровых добровольцев

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

Пациенты, вошедшие в исследование, были сравнимы со здоровыми по возрасту, полу, показателям крови (уровню тромбоцитов, гемоглобина, эритроцитов и лейкоцитов, гематокриту, уровню калия, натрия и кальция). 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, $p=0,023$). 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, эритроцитов, гематокриту, уровню калия, натрия, кальция, глюкозы и тромбоцитов** были статистически незначимыми. 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 ($p=0,002$ и $p<0,001$, соответственно), а качество жизни было выше ($p<0,001$), что 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 3). Различия между выборками по частоте **аневризмы левого желудочка и дислипидемии** были статистически незначимыми, вероятно, вследствие небольшого количества наблюдавших случаев и малого размера выборок (таблица 3).

Таблица 3

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, р
Легочная гипертензия	8 (20%)	0 (0%)	0,005
Нарушения ритма	13 (32,5%)	0 (0%)	< 0,001
Ишемическая болезнь сердца	40 (100%)	0 (0%)	< 0,001
Постинфарктный кардиосклероз	24 (60%)	0 (0%)	< 0,001
Аневризма левого желудочка	3 (7,5%)	0 (0%)	0,241
Дислипидемия	2 (5%)	0 (0%)	0,494

Показатели эхокардиографии в группах приведены в таблице 4. В группе исследования наблюдалось формирование сердечной недостаточности, выражавшееся в снижении фракции выброса и sistолической экскурсии плоскости митрального кольца (MAPSE), повышении конечного диастолического и sistолического объемов, индекса левого предсердия (таблица 4). Систолическая экскурсия кольца трёхстворчатого клапана (TAPSE) у здоровых добровольцев был статистически значимо выше, чем у пациентов группы исследования ($p<0,001$, 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).

Таблица 4

Показатели ЭхоКГ в группах

Показатель	Здоровые добровольцы (N=40)	Группа исследования (N=40)	Уровень значимости, р
Конечный диастолический объем, мл	85 (76; 94)	99 (76; 110)	0,016
Индекс конечного диастолического объема, мл/м ²	41,5 (36,0; 44,8)	50 (39,3; 57,5)	0,004

Продолжение таблицы 4

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

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

Основная группа исследования и здоровые добровольцы различались по степени ожирения (выше в группе исследования – 0 (0; 1) против 0 (0; 0), $p<0,001$) 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), $p<0,001$).

Уровень оксидативного стресса у пациентов с ИБС и сердечной недостаточностью является повышенным. Аминотиолы (глутатион (GSH), цистein (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 - ингибирование транспорта глюкозы повышает уровень глутатиона.

Уровень *глутатиона* до операции, мкмоль/л (GSH, мкМ) в группе исследования был статистически значимо ниже уровня глутатиона у здоровых добровольцев, свидетельствуя о снижении потенциала антиоксидантной защиты ($787,2\pm170,9$ в группе исследования и $1019,9\pm106,4$ в группе здоровых добровольцев, $p<0,001$). 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 глутамиона (GSSG)*, мкмоль/л ($p=0,665$). Соотношение глутамиона и дисульфида глутамиона (видимо, за счет более высокого уровня глутамиона) 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 глутамиона и его окисленной формы является одним из основных показателей оксидативного стресса в организме (Sánchez-Rodríguez M. A. and Mendoza-Núñez V. M., 2019)).

Цистеин (Cys) является субстратом для синтеза глутамиона, 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 сульфидрильных групп, которые разрушают активные формы кислорода.

Уровень *глутамиона* у пациентов группы исследования снижался в динамике ($p<0,001$), что говорит об оксидативном стрессе у пациентов после операции, при этом соотношение глутамиона и его окисленной формы, а также уровень цистеина увеличивались в динамике, что является благоприятной тенденцией.

Отмечалось нарастание уровня гомоцистеина в динамике. Эти данные согласуются с результатами предыдущих исследований, в которых было продемонстрировано, что гипергомоцистинемия связана с тяжестью ИБС и риском осложнений, заболеваемости и смертности после КШ или стентирования у пациентов с сердечной недостаточностью (Balogh E et al., 2016). 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 гипергомоцистинемических 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.

Цистeinил-глицин – метаболит глутамина, образующийся при расщеплении последнего. В функции глутамина 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 5

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 (Hcy), 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	-	$P=0,057$				

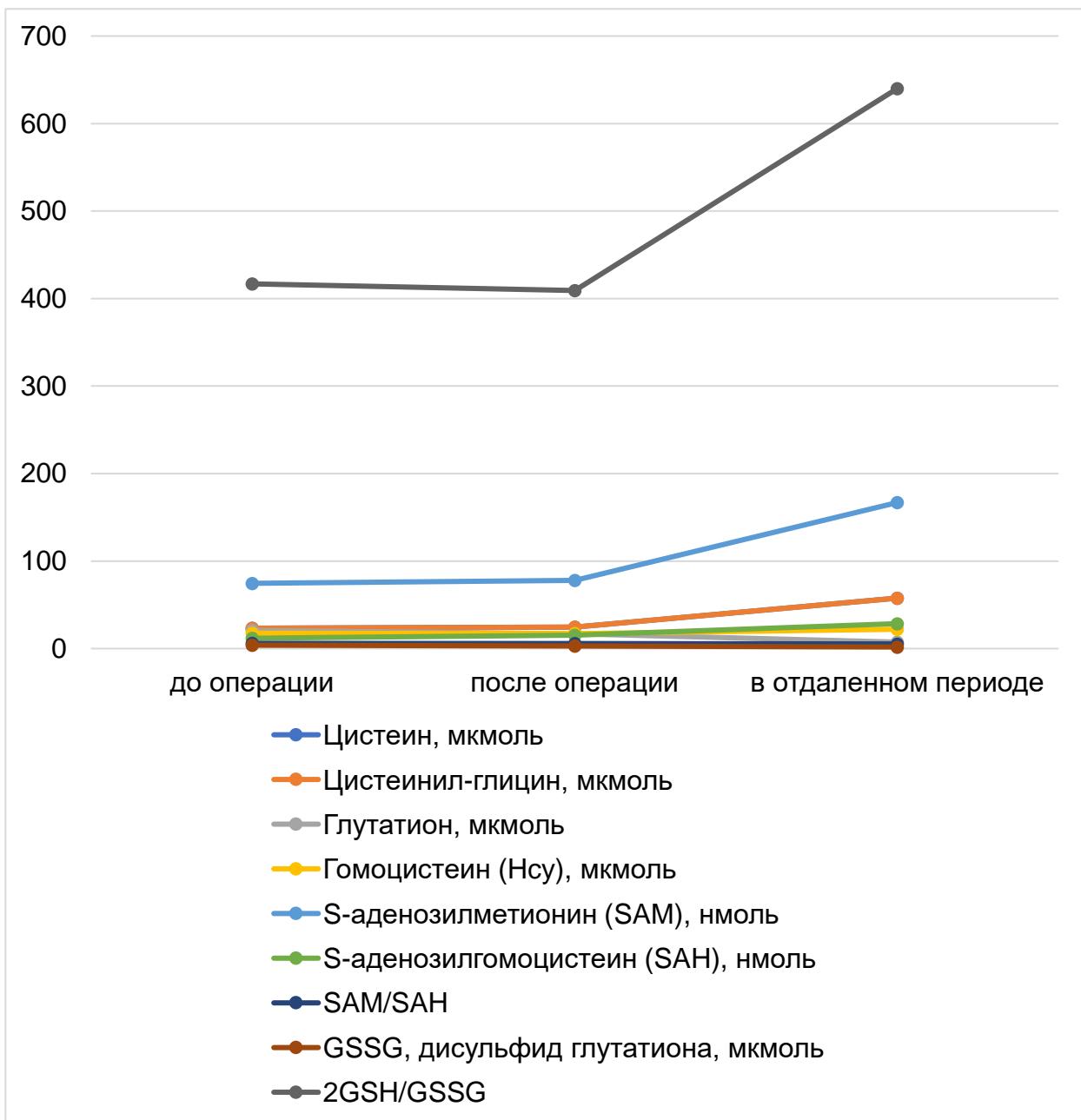


Рисунок 4. Изменение уровня аминотиолов в динамике.

В главе 4 «Корреляционный анализ уровня маркеров окислительного стресса у больных с ишемической болезнью сердца, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда, с клиническими и инструментальными данными» описаны статистически и клинически значимые корреляции.

Обратная зависимость между редокс-потенциалом аминотиоловых соединений и тяжестью состояния пациентов подтверждается комплексной оценкой эхокардиографических показателей и маркеров окислительного стресса. Глутатион до операции демонстрирует положительную корреляцию с систолической функцией: MAPSE и TAPSE, что указывает на протективную роль антиоксидантной системы для функции желудочков. Отрицательные корреляции глутатиона с диастолической дисфункцией: иЛП и Е/А

подтверждают отрицательное влияние снижения антиоксидантной защиты (таблица 6).

Таблица 6

Связь уровня глутатиона и показателей функции сердца

Параметр	Коэффициент корреляции	Уровень значимости, p
MAPSE	r=0,326	p=0,003
TAPSE	r=0,479	p<0,001
иЛП	r=-0,284	p=0,011
E/A	r=-0,291	p=0,009

Цистеин до операции коррелирует с диастолической функцией в послеоперационном периоде (Ve'' (септ), что открывает возможности прогнозирования восстановления диастолической функции. Кроме того, цистеин после операции связан с систолической функцией (MAPSE), демонстрируя роль аминотиолов в кардиопротекции (таблица 7).

Таблица 7

Связь уровня цистеина и показателей функции сердца

Параметр	Коэффициент корреляции	Уровень значимости, p
Ve'' (септ)	r=0,387	p=0,014
MAPSE	r=0,380	p=0,048

Гомоцистеин как маркер тяжести состояния до операции отрицательно коррелирует с систолической функцией (MAPSE после операции; TAPSE в отдаленном периоде), подтверждая роль гомоцистеинемии как фактора риска (таблица 8).

Таблица 8

Связь уровня гомоцистеина и показателей функции сердца

Параметр	Коэффициент корреляции	Уровень значимости, p
TAPSE	r=-0,361	p=0,022
MAPSE	r=-0,315	p=0,048

Индекс метилирования (SAM/SAH) до операции коррелирует с диастолической функцией ЛЖ (E/A) ($r=0,433$, $p=0,006$), отражая связь процессов метилирования с тяжестью атеросклеротического поражения.

GSH/GSSG после операции демонстрирует комплексную взаимосвязь с показателями, характеризующими восстановление в послеоперационном периоде: положительные корреляции с уровнем гемоглобина и эритроцитов,

положительные корреляции с ФВ в отдаленном периоде и отрицательные корреляции с иКДО и иКСО.

Таблица 9

Комплексная взаимосвязь GSH/GSSG после операции с показателями, характеризующими восстановление в послеоперационном периоде

Параметр	Коэффициент корреляции	Уровень значимости, р
Гемоглобин	r=0,363	p=0,021
Эритроциты	r=0,424	p=0,006
ФВ	r=0,361	p=0,022
иКДО	r=-0,376	p=0,017
иКСО	r=-0,361	p=0,022

Цистеинил-глицин отрицательно коррелировал через год с глюкозой в раннем и отдаленном периоде ($r=-0,391$, $p=0,013$ и $r=-0,362$, $p=0,022$, соответственно), что подтверждает метаболическую взаимосвязь глицина и углеводного обмена. S-аденозилметионин в раннем послеоперационном периоде коррелирует с уровнем гемоглобина и эритроцитов, что может отражать роль метилирования в гемопоэзе и восстановлении после операции (таблица 10).

Таблица 10

Связь уровня S-аденозилметионина в раннем послеоперационном периоде с уровнем гемоглобина и эритроцитов

Параметр	Коэффициент корреляции	Уровень значимости, р
Гемоглобин п/о	r=0,459	p=0,003
Эритроциты п/о	r=0,383	p=0,015

Таким образом, было показано, что цистеин до операции имеет предикторную ценность для послеоперационного восстановления диастолической функции, глутатион играет протективную роль для систолической функции обоих желудочков. Метилирование связано с тяжестью атеросклеротического поражения и вегетативной регуляцией, а окислительно-восстановительный потенциал является интегральным показатель функционального восстановления.

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 (двуухфакторный ранговый дисперсионный анализ Фридмана для связанных выборок, $p<0,001$, рисунок 2).

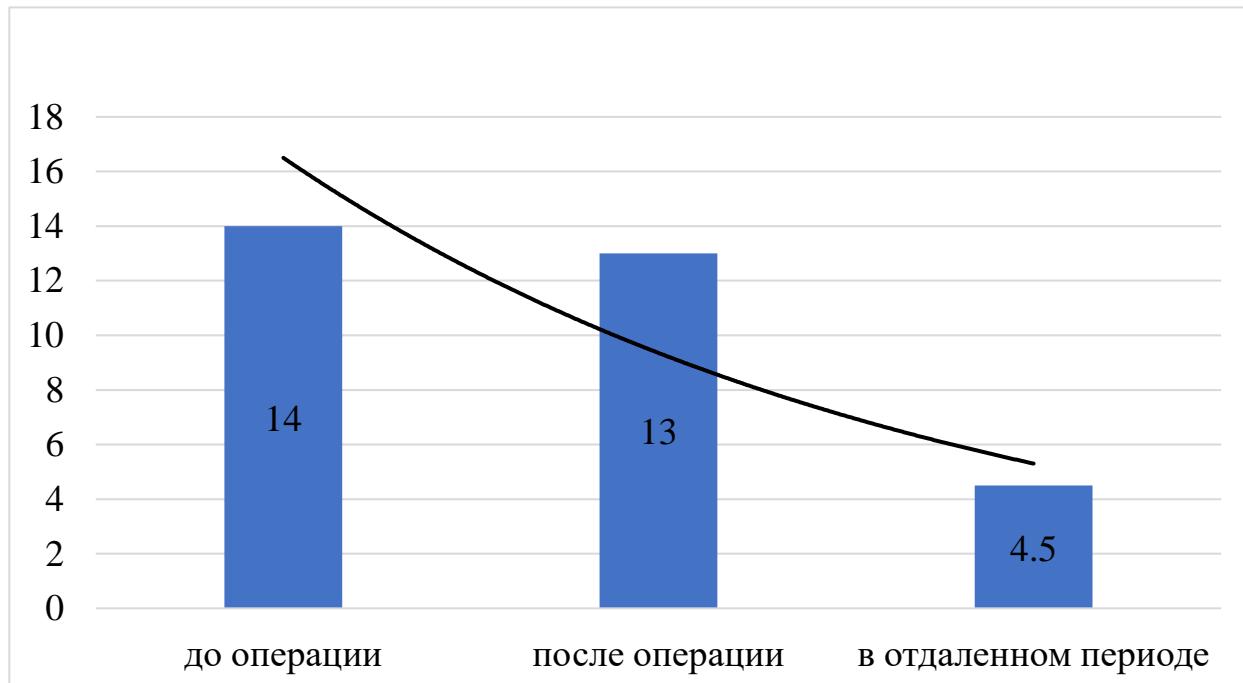


Рисунок 2. Качество жизни пациентов основной группы в динамике, оцененное по опроснику для пациентов с ХСН, в котором 0 баллов означает максимальное качество жизни, а 50 баллов – минимальное, $p<0,001$.

В главе 5 «**Обсуждение полученных результатов**» приводится интерпретация полученных результатов и их сопоставление с данными литературы. Проанализированы 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 исследования наблюдались 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 персонифицированный 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, выражаясь 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 научных работ, опубликованных по теме диссертации В рецензируемых научных изданиях:

1. Донцов В.В. Влияние коронарного шунтирования на аминотиолы крови у больных ишемической болезнью сердца / Донцов В.В., Зыбин Д.И., Шумаков Д.В. и др.// **Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова.** 2024;19(4):86-92. https://doi.org/10.25881/20728255_2024_19_4_86
2. Донцов В.В. Прекондиционирование и посткондиционирование кислородно-гелиевыми смесями при ишемии миокарда/Агафонов Е.Г., Донцов В.В., Шумаков Д.В. и др.// **Кардиологический вестник.** 2024;19(2):5-12. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin2024190215>
3. Донцов В.В. Возможности применения смесей, содержащих кислород и аргон, в целях кардиопротекции в раннем послеоперационном периоде при ИБС/ Агафонов Е.Г., Донцов В.В., Шумаков Д.В. и др. // **Московский хирургический журнал.** 2024;(2):101-115. <https://doi.org/10.17238/2072-3180-2024-2-101-115>.
4. Донцов В.В. Изменение уровня аминотиолов в крови пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства/ Шумаков Д.В., Донцов В.В., Зыбин Д.И., и др // **Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова.** 2025;19(4):4-13. doi: 10.25881/20728255_2025_20_4_4

В других изданиях:

5. Донцов В.В. Влияние реваскуляризации миокарда на редокс статус пациентов с ишемической болезнью сердца / Донцов В. В., Шумаков Д. В., Зыбин Д. И., и др. // **Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания.** – 2024. – Т. 25, № S6. – С. 194.
6. Dontsov V, Filimonov D A, Khavandeev M L, et al. (November 05, 2025) The Role of Aminothiols as Biomarkers of Oxidative Stress and Clinical Outcomes in Coronary Artery Bypass Grafting (CABG): A Narrative Review. **Cureus** 17(11): e96145. doi:10.7759/cureus.96145
7. Sidik A I, Dontsov V, Khavandeev M L, et al. (November 08, 2025) Redox Imbalance in Coronary Artery Bypass Grafting: The Clinical Significance of Aminothiols. **Cureus** 17(11): e96384. doi:10.7759/cureus.96384

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АФК – активные формы кислорода;
ДИ – доверительный интервал;
ИБС – ишемическая болезнь сердца;
КШ – коронарное шунтирование;
МДА – малоновый диальдегид;
ОС – окислительный стресс;
AOPPs – продукты глубокого окисления белков;
bGSH – уровень глутатиона в крови, blood glutathione;
Е - пикивая скорость трансмитрального кровотока, максимальная скорость раннего наполнения, зависит от давления в ЛП, процессов релаксации ЛЖ и возраста. Параметр оценки диастолической функции ЛЖ
GSSG – дисульфид глутатиона;
MAPSE - амплитуда систолического движения фиброзного кольца митрального клапана
SAH – S-аденозилгомоцистеин;
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);