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

На правах рукописи

Герасимов Александр Андреевич

Экспериментальное моделирование и коррекция эндотелиальной дисфункции при артериальных реконструкциях с использованием различных видов синтетических заплат

14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинский наук,
профессор Калинин
Роман Евгеньевич

Рязань - 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ…… 3
ВВЕДЕНИЕ…….5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ……...12
1.1. Современные представления об эндотелии и его дисфункции ……12
1.2. Возможности моделирования эндотелиальной дисфункции……..19
1.3. Проблема выбора пластического материала в сосудистой хирургии……23
1.4. Эндотелиопротекция как плейотропный эффект различных групп фармакологических препаратов ……34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ…….47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ……61
3.1. Оценка биохимических маркеров функционального состояния эндотелия в исследуемых группах в различные сроки исследования ……..61
3.2. Морфологическая картина в зоне артериальной реконструкции в исследуемых группах при различных видах синтетических заплат …… ..74
ЗАКЛЮЧЕНИЕ……..93
ВЫВОДЫ……102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ…….....103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……...104
ПРИЛОЖЕНИЕ……...132

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДМА	ассиметричный диметил-аргинин
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
АФК	активная форма кислорода
БПВ	большая подкожная вена
ВСА	внутренняя сонная артерия
ГИ	гиперплазия интимы
ГМК	гладкомышечные клетки
ГП	глутатионпероксидаза
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИЛ-1	интерлейкин-1
ИФА	иммуноферментный анализ
КЭАЭ	каротидная эндартерэктомия
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
МДА	малоновый диальдегид
НПВС	нестероидные противовоспалительные средства
$ПГН_2$	простагландин $Н_2$
ПОЛ	перекисное окисление липидов
СОД	супероксиддисмутаза
СРБ	С-реактивный белок
УЗДС	ультразвуковое дуплексное сканирование
ФНО-α	фактор некроза опухолей - α
ФСЭ	функциональное состояние эндотелия
ФЭК	фотоэлектрокалориметр
цАМФ	циклический аденозинмонофосфат
цГМФ	циклический гуанозинмонофосфат
ЭД	эндотелиальная дисфункция
$ВН_4$	тетрагидробиоптерин
Ca^{2+}	кальций
EDRF	гиперполяризующий фактор эндотелия

$FeCl_3$	хлорид железа (III)
ICAM-I	молекула межклеточной адгезии
L-NAME	N-нитро-L-аргинин метиловый эфир
NADPH	никотинамидадениндинуклеотидфосфат
NO	оксид азота
NOS-1 (nNOS)	нейрональная NOсинтаза
NOS-2 (iNOS)	индуцибельная NOсинтаза
NOS-3 (eNOS)	эндотелиальная NOсинтаза
PTFE	политетрафторэтилен
VCAM	молекула сосудистой адгезии

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы.

В общей структуре сердечно-сосудистых заболеваний окклюзионно-стенотические поражения артериального русла нижних конечностей занимают одно из ведущих мест [24, 55]. По данным А.В. Покровского, за 2014 год число артериальных реконструкций в РФ составило 119119 операций. Данное количество реконструктивно-восстановительных операций на магистральных артериях лишь частично удовлетворяет потребности населения в оказании специализированной медицинской помощи. В США за 2007 год было выполнено 162 реконструкции артерий нижних конечностей на 100 тыс. населения. В РФ в 2013 году на 100 тыс. населения выполнено только около 40 артериальных реконструкций (всех видов артериальных реконструкций, включая эндоваскулярные) [75].

Наиболее действенным методом помощи больным с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей является оперативное вмешательство, которое, не устраняя развитие облитерирующего заболевания, в большинстве случаев все же позволяет добиться реваскуляризирующего эффекта [4, 62, 99, 102].

Непосредственный успех хирургического лечения с купированием симптомов ишемии конечностей возвращает к трудоспособности значительную часть больных в ближайшие сроки после реконструктивных операций [107, 116, 116].

В то же время, возникновение поздних местных осложнений в отдаленные сроки сводит на нет успех реконструктивной операции, обуславливает инвалидизацию успешно прооперированных больных или требует выполнения у них повторных оперативных вмешательств [8, 35, 55].

Одним из наиболее распространенных послеоперационных осложнений является появление стеноза реконструированных артерий, развивающееся приблизительно у 50% оперированных больных [13, 23, 31].

Как известно, основной причиной развития стеноза сосудистых анастомозов в послеоперационном периоде является гиперплазия интимы (ГИ) и субинтимальных компонентов артериальной стенки в зоне сосудистого имплантата [36, 56, 83].

Исследования, посвящённые оценке ГИ в зоне реконструкции, позволяют понять основные закономерности этого процесса, однако остаётся немало вопросов. Выполнение реконструктивно-восстановительных операций на магистральных артериях подразумевает под собой использование в качестве пластического материала аутовены или различного рода синтетических материалов [182, 191, 244]. Часто приходится констатировать факт, что использовать аутовену не представляется возможным по тем или иным причинам (рассыпной тип строения большой подкожной вены, использование ранее V.S.M. для АКШ и т.д.). Материалом выбора становятся синтетические волокна (политетрафторэтилен, дакрон и др.), проблема выбора которых достаточно актуальна. То немногочисленное число работ, посвященное синтетическим материалам и их влиянию на сосудистую стенку, не может в достаточно полном объеме отразить те морфологические изменения, которые происходят в зоне контакта синтетической заплаты с артериальной стенкой [2, 7, 36, 54]. На сегодняшний день остается открытым вопрос о влиянии вида синтетического волокна на развитие гиперплазии интимы после реконструктивно-восстановительных операций на сосудах.

В настоящее время не вызывает сомнений роль эндотелиальной дисфункции (ЭД) в качестве основной причины развития гиперплазии интимы [31, 103, 106]. Эндотелиальная дисфункция – это сложный многогранный процесс, основным проявлением которого являются: нарушение биодоступности NO (II), подавление эндотелиальной NO-синтазы (NOS) и снижение синтеза NO [15, 22, 26, 34, 49, 63 71, 90, 143, 163, 165].

В последние годы доказана значительная роль воспалительного процесса в формировании ЭД [22, 31, 44, 45, 122, 165, 206]. Повреждения эндотелия под действием механических и гуморальных факторов инициируют активацию

клеточного звена иммунитета, калликреин-кининовой системы и комплемента, с последующим увеличением продукции воспалительных медиаторов, свободных радикалов и белков острой фазы. Образующиеся субстанции вновь оказывают повреждающее воздействие на эндотелий и усугубляют проявления его дисфункции [221]. С учетом наличия у пациентов после реконструктивно-восстановительных операций на магистральных артериях нижних конечностей как локального воспалительного процесса в зоне повреждения артериальной стенки, так и системного воспалительного ответа, перспективным является изучение роли нестероидных противовоспалительных препаратов, в том числе селективных, с позиции коррекции нарушенного функционального состояния эндотелия и как следствия уменьшения толщины гиперплазированной интимы.

Во многих исследованиях была показана обратимость эндотелиальной дисфункции за счёт снижения действия факторов риска атеросклероза или за счёт медикаментозной терапии. Точками приложения препаратов, корригирующих функциональное состояние эндотелия, являются механизмы, поддерживающие баланс противоположно действующих начал – релаксирующих и констрикторных факторов, антикоагулянтных и прокоагулянтных факторов, факторов роста и их ингибиторов [105, 123, 206, 218].

Несмотря на казалось бы огромное количество лекарственных препаратов, используемых для коррекции функционального состояния эндотелия «золотой стандарт» так и не найден. В большинстве работ, посвященных коррекции ЭД, приходится сталкиваться с использованием препаратов различных фармакологических групп в качестве монотерапии патологического состояния. В отечественной и зарубежной литературе встречаются единичные работы по оценке эффективности использования комбинации фармакологических препаратов в коррекции эндотелиальной дисфункции [241, 242].

На сегодняшний момент приоритетным направлением остается вопрос выбора оптимального пластического материала в сосудистой хирургии и комбинированное использование препаратов различных фармакологических

групп, обладающих эндотелиотропными эффектами. Коррекция эндотелиальной дисфункции путём нормализации различных звеньев её этиопатогенеза является перспективным моментом с точки зрения профилактики прогрессирования атеросклероза, развития осложнений, улучшения результатов реконструктивных операций на магистральных артериях.

Цель исследования

Оценка эндотелиотропного эффекта препаратов различных фармакологических групп и их влияние на морфологические изменения в зоне артериальной реконструкции при использовании различных видов синтетических заплат.

Задачи исследования

1. Провести оценку эффективности коррекции эндотелиальной дисфункции комбинацией препаратов с плейотропным эндотелиопротективным эффектом (розувастатин + L-аргинин) и монотерапии розувастатином, с позиции профилактики рестеноза после реконструктивной операции на магистральных артериях.
2. Анализ эффективности коррекции эндотелиальной дисфункции селективным нестероидным противовоспалительным препаратом мелоксикам и его влияние на морфологические изменения в зоне артериальной реконструкции.
3. Оценить особенности морфологических изменений в зоне артериальной реконструкции при использовании в качестве аллопротеза различных синтетических материалов.
4. Соотнести уровень биохимических маркеров, характеризующих функциональное состояние эндотелия, с изменениями морфологической картины в зоне реконструктивной операции.

Научная новизна

На экспериментальной модели эндотелиальной дисфункции впервые проведена оценка морфологических изменений в зоне артериальной

реконструкции при использовании различных типов синтетических материалов. Проведен анализ эффективности использования комбинации препаратов с эндотелиотропным эффектом (розувастатин + L-аргинин), селективного НПВС (мелоксикам) в терапии эндотелиальной дисфункции, с целью профилактики рестеноза при реконструктивно-восстановительных операциях на магистральных артериях.

Теоретическая значимость

1. Использование ряда биохимических маркеров позволяет на ранних этапах диагностировать и своевременно корректировать нарушенное функциональное состояние эндотелия.
2. Показано преимущество использования комбинированной терапии эндотелиальной дисфункции розувастатином с L-аргинином, перед монотерапией розувастатином.
3. На гистологическом материале проведен анализ морфологических изменений зоны артериальной реконструкции при использовании в качестве аллопластики различных синтетических материалов.

Практическая значимость работы

1. Экспериментальное моделирование эндотелиальной дисфункции на основании биохимических и морфологических маркеров позволит усовершенствовать имеющиеся и разработать новые методы диагностики и терапии заболевании сердечно-сосудистого профиля, ключевую роль в которых играет дисфункции эндотелия.
2. Улучшение результатов оперативного лечения пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей.
3. Данные морфологической картины позволят одинаково эффективно использовать любой синтетический материал (дакрон или PTFE) для проведения реконструктивно-восстановительной операции на магистральных артериях.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Эффективность применения комбинации эндотелиотропных препаратов розувастатин + L-аргинин выше, чем использование монотерапии ЭД розувастатином.
2. Характер морфологических изменений артериальной стенки не зависит от вида использованного синтетического материала (дакрон или политетрафторэтилен).
3. Селективное НПВС мелоксикам обладает низким эндотелиотропным эффектом, при этом для морфологической картины зоны реконструкции характерно развитие эффекта «папиломатоза интимы».

Внедрение результатов в практику и учебный процесс

Результаты исследования внедрены в лечебную работу отделения сосудистой хирургии ГБУ РО «Областной клинический кардиологический диспансер» и отделения сосудистой хирургии МУЗ «Коломенская ЦРБ», в учебную работу кафедры ангиологии, сосудистой, оперативной хирургии и топографической анатомии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.

Апробация работы

Основные результаты работы доложены и обсуждены на Всероссийской научной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения профессора А.А. Никулина (Рязань, 2013), Международной научно-практической конференции «Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования», посвященной памяти профессора А.А. Солодкова (Витебск, 2014), IX Научно-практической конференции ЦФО «Проблемы и перспективы лечения мультифокального атеросклероза» (Тверь, 2014), XXIX и XXX Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов «Новые направления и отдалённые результаты открытых и эндоваскулярных вмешательств в лечении сосудистых больных» (Сочи, 2015), XXI Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2015), XII Съезде хирургов России «Актуальные вопросы хирургии» (Ростов-на-Дону, 2015), Всероссийской научной конференции студентов и молодых

специалистов «Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 2015).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 4 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 195 страницах печатного текста и состоит из: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Диссертация иллюстрирована 43 рисунками и диаграммами, 5 таблицами. Список литературы содержит 132 отечественных и 113 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления об эндотелии и его дисфункции.

Эндотелий по классическому представлению – однослойный пласт специализированных клеток, выстилающих изнутри кровеносные, лимфатические сосуды и полости сердца. Многочисленные исследования последних лет существенно расширили классические представления о сосудистом эндотелии как об анатомическом барьере, препятствующем проникновению крови в стенку сосудов [15, 17, 26, 27, 49]. В настоящее время стало очевидным, что эндотелий сосудов – это активная метаболическая система, поддерживающая сосудистый гомеостаз путем осуществления ряда важнейших функций: модулирования тонуса сосудов, регуляции транспорта растворенных веществ в клетки сосудистой стенки, роста этих клеток, формирования внеклеточного матрикса, защиты сосудов от возможного неблагоприятного действия циркулирующих клеток и субстанций, регуляции хемотаксических, воспалительных и репаративных процессов в ответ на локальное повреждение [63, 64, 67, 90].

Эти функции эндотелий сосудов осуществляет путем синтеза и выделения ряда биологических активных соединений. По современным представлениям эндотелий – это уникальное «эндокринное дерево», выстилающее абсолютно все органы сосудистой системы организма [93, 127, 128, 130].

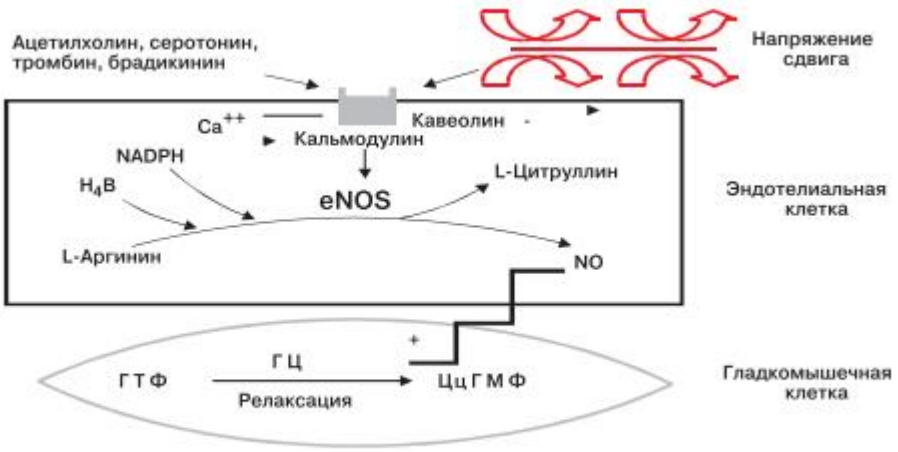
Наиболее мощным из известных вазодилататоров считается оксид азота (II), который образуется из L-аргинина тремя изоформами NO-синтазы: двумя конститутивными – нейрональной (nNOS) и эндотелиальной (eNOS) и индуцибельной (iNOS). NO – восстановленная форма монооксиси азота с периодом полураспада от 2 до 30 с. Диффундируя в гладкомышечные клетки сосудов, NO активирует гаунилатциклазу с образованием циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что ведет к вазодилатации сосудов. NO тормозит пролиферацию ГМК, предотвращает процесс окисления липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), участвует в торможении агрегации

и торможении тромбоцитов и ингибирует адгезию лейкоцитов на эндотелиоцитах [143, 148, 160].

Факторы, влияющие на тонус гладкой мускулатуры сосудов	
Констрикторы	***Дилататоры***
Эндотелин	Оксид азота
Ангиотензин II	Простациклин (PGI_2)
Тромбоксан A_2	Эндотелиальный фактор деполяризации (EDHF)
Факторы гемостаза	
Протромбогенные	***Антитромбогенные***
Тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF)	Оксид азота
Ингибитор активатора плазминогена	Тканевой активатор плазминогена
Фактор Виллебранда	Простациклин (PGI_2)
Ангиотензин IV	
Эндотелин-1	
Факторы, влияющие на рост и пролиферацию	
Стимуляторы	***Ингибиторы***
Эндотелин-1	Оксид азота
Ангиотензин II	Простациклин (PGI_2)
Супероксидные радикалы	С-натриуретический пептид
Факторы, влияющие на воспаление	
Стимуляторы	***Ингибиторы***
Фактор некроза опухоли (TNF-α)	Оксид азота
Супероксидные радикалы	С-натриуретический пептид
Супероксидные радикалы	

Рис. 1. Факторы, синтезируемые эндотелиоцитами и регулирующие их функции.

NO участвует в ауторегуляции сосудистого тонуса. Синтез NO по кальций- и кальмодулин-зависимому NOS-2 пути происходит под влиянием туморнекротизирующего фактора альфа (ТНФα). Это приводит к тому, что NO продуцируется в 1000 раз больше (10^{-9} моль/л), нарушая тем самым без того хрупкий сосудистый баланс. Сосуды малого диаметра синтезируют больше NO, чем крупные. За счёт этого NO регулирует периферическое сопротивление, артериальное давление и распределение кровотока в сосудистой сети. NO обладает противовоспалительными свойствами, связанными с его способностью ингибировать синтез и экспрессию цитокинов и молекул адгезии, которые привлекают моноциты к эндотелиальной поверхности и облегчают их проникновение в сосудистую стенку, инициируя атеросклеротический процесс [17, 66, 71, 76, 93].



Примечание: ГТФ – гуанозинтрифосфат, ГЦ – гуанилатциклаза, цГМФ – гуанозинмонофосфат циклический

Рис. 2. Образование NO эндотелиальными клетками. NADPH – восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат, BH_4 – тетрагидробиоптерин, eNOS – эндотелиальная NO-синтаза (Behrendt D., Ganz P., 2002).

Стимулы, вызывающие выделение оксида азота (II), также способствуют синтезу простациклина, являющего одним из конечных продуктов метаболизма арахидоновой кислоты. Он способствует увеличению содержания цАМФ, который вызывает релаксацию сосудов и препятствует агрегации тромбоцитов [90].

Брадикинин – эндотелийзависимый вазодилататор, который стимулирует выделение NO и простациклина, а также стимулируется синтез тканевого активатора плазминогена, выполняя таким образом важную роль в процессе фибринолиза [130, 143].

EDRF представляет собой биохимически идентичную брадикинину субстанцию, которая способна гиперполяризовывать гладкомышечные клетки сосудов через АТФ- зависимые калиевые каналы [188, 195, 198, 200, 210].

Эндотелиоциты также продуцируют вазоконстрикторы, которые уравновешивают влияние вазодилататоров на тонус сосудов. Наиболее значимым вазоконстриктором является эндотелин-1 (ЭТ-1). Он способствует развитию легочной и системной гипертензии, атеросклеротическому

повреждению сосудов, ишемическим повреждениям мозга, диабету. Его рассматривают в качестве маркера и предиктора тяжести и исхода данных состояний [206, 222].

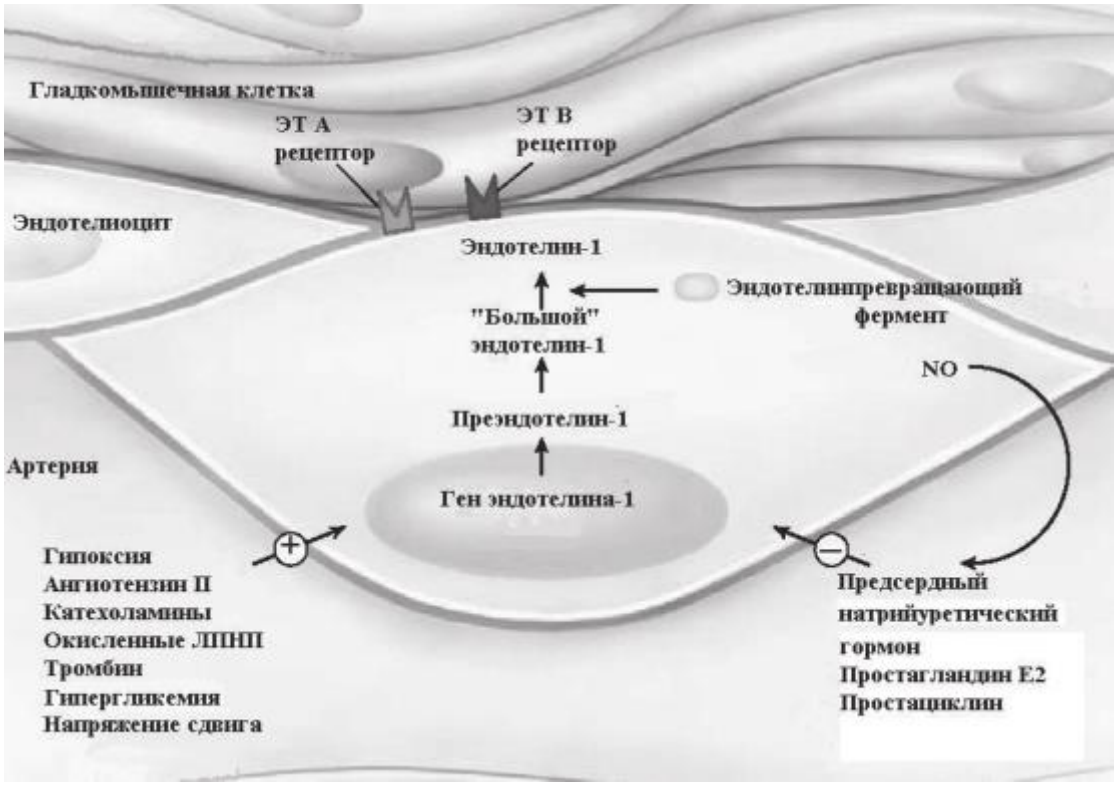


Рис. 3. Синтез эндотелина-1 в эндотелии (Levin E.R., 1995)

ЭТ-1 образуется не только в эндотелиоцитах, но и в гладкомышечных клетках сосудов, а также в нейронах и астроцитах головного и спинного мозга, мезангиальных клетках почек, клетках Сертоли и эпителиоцитах молочных желез. Его образование стимулируют гипоксия, ангиотензин II, тромбин, гиперхолестеринемия, ЛПНП, гипергликемия, кортизол и т.д. [222].

Помимо ЭТ-1, эндотелий выделяет такие вазоконстрикторы, как простагландин H_2 и тромбоксан A_2, которые угнетают активность простациклина, снижая концентрацию цАМФ в гладкомышечных клетках [200].

Инактивация NO в организме происходит за счет мощных факторов, которыми являются свободные радикалы, в том числе супероксидный радикал (O_2). Ни NO, ни O_2 не оказывают самостоятельного токсического влияния на клетки. Супероксидный радикал инактивируется супероксиддисмутазой (СОД), а NO быстро проникает в эритроциты, где в реакции с оксигемоглобином

превращается в нитрат. Взаимодействуя друг с другом, NO и O_2 образуют пероксинитрит ($ONOO^-$), которые являясь сильным окислителем, обладает высокой степенью токсичности [214].

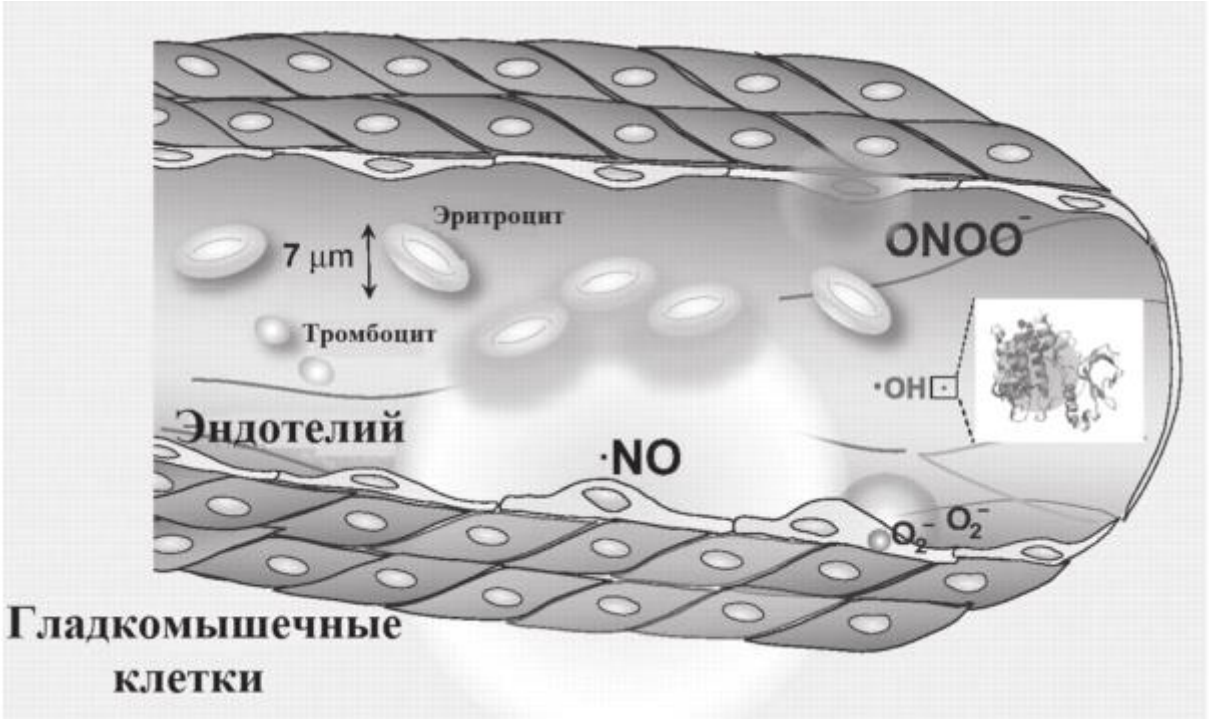


Рис. 4. Диффузия в клетке пероксинитрита, гидроксильного и супероксидного радикалов в течение их периодов полужизни (Pacher P. et al., 2007).

Увеличение количества активных форм кислорода приводит к снижению синтеза NO. АТ II, тромбин, фактор некроза опухоли-альфа и тромбоцитарный фактор роста стимулируют активность NADPH-оксидазы, повышая при этом уровень O_2. На основании вышеизложенного оксидативный стресс способствует развитию и прогрессированию атеросклероза [14, 22, 30, 61, 65].

АТ II во многом обладает противоположным действием по отношению к NO. АТ II – сильный вазоконстриктор, который стимулирует рост гладкомышечных клеток сосудов. Он инициирует оксидантный стресс и продукцию ЭТ-1 [68].

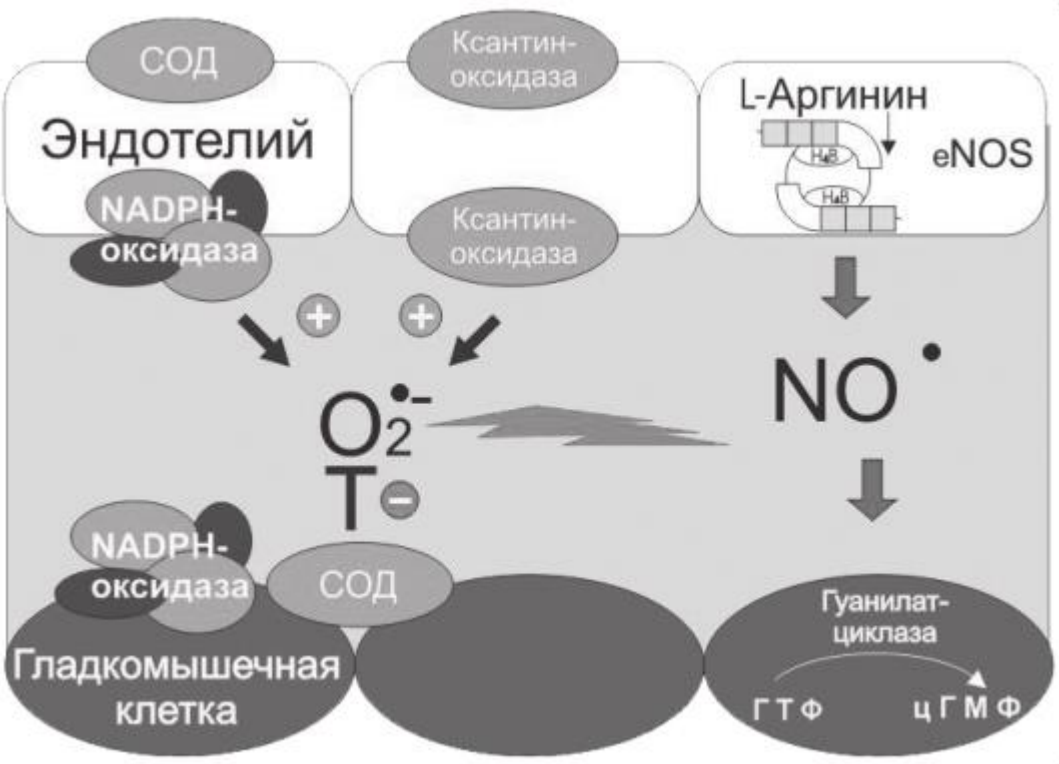


Рис. 5. Оксидантная и антиоксидантная системы сосудистого эндотелия (Landmesser U. et al., 2004).

Показано, что функции эндотелия нарушаются задолго до того, как проявляются клинические и морфологические признаки атеросклероза. В настоящее время эндотелиальная дисфункция считается предиктором высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний [6].

Эра фундаментального изучения эндотелия как ткани сердечно-сосудистой системы через призму патобиохимических процессов, протекающих в клетках, была заложена в 80-е годы прошлого столетия в лаборатории доктора R. Furchgott. Простой фармакологический эксперимент, проводимый группой ученых под его руководством, позволил постулировать: «эндотелий сосудов – посредник ацетилхолинзависимой вазодилатации». Данная аксиома стала базисом дальнейшего интереса к тщательно контролируемому исследованию функционального состояния эндотелиальной клетки, апогей которого – формирование нозологического термина «эндотелиальная дисфункция» [165, 188, 200, 206, 222].

На современном этапе эндотелиальную дисфункцию определяют как дисбаланс в системе продукции и функционирования многочисленных сосудистых факторов с нарушением гомеостаза сосудистой стенки [15, 27, 32, 49, 63, 90, 130, 160, 165].

Многие авторы рассматривают эндотелиальную дисфункцию как ранний этап развития сосудистого поражения. В настоящее время механизмы развития дисфункции эндотелия находятся на стадии изучения.

Согласно Киричук В.Ф. и соавт., функциональная перестройка эндотелия проходит несколько стадий [49]:

1 стадия – повышенная синтетическая активность эндотелиоцитов.

2 стадия – нарушение сбалансированной секреции факторов, регулирующих тонус сосудов, систему гемостаза, процессы межклеточного взаимодействия.

3 стадия – истощение эндотелия, сопровождающееся гибелью клеток и замедленными процессами регенерации эндотелия.

Роль триггера в инициации повреждения эндотелиоцитов отводится оксидативному стрессу – процессу, заключающемуся во внутриклеточном накоплении свободных радикалов, обладающих крайне неблагоприятным влиянием на функцию и целостность клетки (кроме оксидативного стресса самостоятельное влияние могут оказывать липопротеины низкой плотности, никотин и др.). Процессы накопления свободных радикалов в свою очередь активируются при гипоксии, под действием ряда известных факторов риска развития ИБС, а также являются основой так называемого реперфузионного повреждения [178].

Уменьшение продукции NO в эндотелиальных клетках и их дисфункция при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы может быть результатом торможения eNOS [167, 173, 178, 188, 209, 227]. Это состояние сопровождается существенными изменениями сигнальных функций клеток эндотелия.

Торможение экспрессии и активности eNOS может вызвать ряд факторов: гипоксия, ФНО-α, интерлейкин 1β, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП),

реактивные формы кислорода, снижение уровня кофакторов eNOS и др. В некоторых случаях может иметь место и генетическая природа снижения экспрессии eNOS, о чем свидетельствуют структурные изменения eNOS-гена у больных эссенциальной гипертонией японцев, а также снижение синтеза NO в сосудах и их эндотелий-зависимой дилатации у подростков с первичной артериальной гипертензией задолго до проявлений болезни [100, 163, 195].

С клинической точки зрения эндотелиальнная дисфункция – изменённое морфофункциональное состояние эндотелия, сопровождающееся неадекватной продукцией биологически активных веществ (вазоконстрикторов или вазодилататоров), хемоаттрактантов, факторов межклеточной адгезии, агрегантов или дезагрегантов и др.), приводящих к апоптозу эндотелиальных клеток, развитию «раневого дефекта» эндотелиальной выстилки, асептическому воспалению сосудистой стенки и пристеночному тромбозу, атерогенезу и развитию сердечно-сосудистых заболеваний [9, 25, 27, 29].

Таким образом, на сегодняшний день большая часть полученных результатов исследования дисфункции эндотелия обусловливает необходимость дальнейшего изучения характера взаимосвязи ЭД и ремоделирования сосудов. Несмотря на всю важность проблемы, ЭД остается одной из наименее исследованных разделов экспериментальной и клинической медицины.

1.2 Возможности моделирования эндотелиальной дисфункции.

Эндотелиальная дисфункция остается одним из наиболее изучаемых факторов сердечно-сосудистых катастроф. На сегодняшний день остаются актуальными вопросы изучения причин возникновения эндотелиальной дисфункции, механизмы её развития, методы диагностики и возможные пути коррекции возникшего состояния. Однако, по объективным причинам, решение данных вопросов в условиях «in vivo» в полном объеме выполнить не представляется возможным. В связи с чем, перспективным направлением является возможность моделирования эндотелиальной дисфункции на

животных, которая во многих чертах сходна с дисфункцией эндотелия в организме человека [109].

Доказано, что артериальная гипертензия вызывает сосудистую эндотелиальную дисфункцию. Ряд авторов для моделирования ЭД использовали метод Голдблатта с клиппированием почечных сосудов, что вызывало повышение артериального давления, общего сосудистого сопротивления (ОСС) и снижало релаксацию эндотелия под действием ацетилхолина [217]. Shah and Singh (2006) показали, что односторонняя нефрэктомия с последующим введением дезоксикортикостерона ацетата в дозе 40 мг/кг, в оливковом масле совместно с 1% NaCl и 0.5% KCl дважды в неделю в течение 6 недель вызывала развитие ЭД [223]. В опытах Rajagopalan и соавт. (1996), инфузия ангиотензина-II в дозе 0.7 мг/кг/день в течение 5 дней вызывала повышение систолического артериального давления, образование супероксид-аниона и снижение релаксации эндотелия под действием ацетилхолина [219].

По данным Leung и соавт., однократная инъекция монокроталина у крыс (40 мг/кг или 100 мг/кг), повышала среднее давление в легочной артерии, приводила к гипертрофии миокарда левого желудочка и повреждение эндотелия легочных сосудов [197].

Гипергликемия является независимым фактором риска в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Введение крысам стрептозотоцина 55 мг/кг однократно вызывает развитие сахарного диабета и, соответственно, сосудистой ЭД [224].

Гомоцистеин представляет собой серосодержащую аминокислоту, синтезируемую в организме из незаменимой аминокислоты метионина путем реакции трансметилирования. При невозможности полноценного реметилирования гомоцистеина или его превращения в цистеин, развивается состояние гипергомоцистеинемии [236]. Одно из самых важных открытий в создании экспериментальной гипергомоцистеинемии – это снижение NO-зависимой вазодилатации [164]. Вызванное гипергомоцистеинемией повышение уровня реактивных форм кислорода может приводить к

оксидативной дезактивации NO. Более того, при гипергомоцистеинемии повышается уровень асимметричного диметил-аргинина (ADMA) – эндогенного ингибитора eNOS. Смоделировать идуцированную гипергомоцистеинемией ЭД у крыс возможно путем введения суспензии L-метионина 1.7% в 0.1% растворе СМС внутрь, ежедневно в течение 4 недель [196].

По данным ряда авторов, диета с содержанием 5% холестерина, 10% свиного жира, 0.1% холата натрий и 1% кокосового масла, смешанных со стандартным кормом, позволяет индуцировать ЭД. Сочетание метионина (1%) и холестерина (0.5%) снижает эндотелий-зависимую релаксацию в модели на кроликах [245].

Предполагается, что мочевая кислота может индуцировать ЭД путем ингибирования продукции NO и повышения уровня реактивных форм кислорода [189]. Умеренная гиперурикемия может быть вызвана введением крысам оксоновой кислоты 750 мг/кг/день [154, 155].

Эстроген регулирует активность eNOS на генетическом уровне путем регуляции ее экспрессии, либо путем регуляции ее активности. Заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как артериальная гипертензия, атеросклероз и ИБС, повышается при дефиците эстрогенов в период менопаузы. ЭД как результат менопаузы характеризуется повышением формирования атеросклеротических бляшек и утолщения интимы. Недостаточность эстрогенов после удаления яичников снижает релаксацию эндотелия под действием ацетилхолина [232].

В настоящее время широкое распространение получила модель L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции. N-нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME) – неселективный блокатор NO-синтазы – ключевого фермента в синтезе NO. Р.Е. Калинин и соавт., для изучения ФСЭ и его связи с развитием гиперплазии интимы в эксперименте на животных использовали ежедневное (в течение 7 дней) однократное внутрибрюшинное введение препарата в дозе 25 мг/кг, с последующим выполнением аллопластики брюшного отдела аорты [106].

Никотин способствует развитию ЭД за счет способности снижать эндотелий-зависимую вазорелаксацию. Введение никотина 2 мг/кг/день в/м в течение 4 недель снижало брадикинин-опосредованную эндотелий-зависимую вазодилатацию у крыс [215].

Продукция NO эндотелием снижается в период эндотоксемии. Однократная инъекция эндотоксина (E. coli) 15 мг/кг в/в вызывает ЭД у крыс [243].

Мышьяк – повсеместно встречающийся элемент в окружающей среде и питьевой воде. Он ингибирует eNOS и продуцирует избыток реактивных форм кислорода, что способствует развитию ЭД. Постоянное введение арсената 5мг/л в составе воды для питья в течение 18 недель способствовало развитию ЭД у кроликов [190, 234].

Глутатион-пероксидаза (ГП) – антиоксидантный фермент, играющий важную роль в защите клеток от оксидативного стресса. Дефицит ГП прямо пропорционально связан с повышением оксидативного стресса и снижения eNOS-опосредованной биодоступности NO [166].

В ряде исследований показано, что при контакте стенки сосуда с гипохлоритом возникает дефект в биодоступности NO, что проявляется в снижении эндотелий-зависимой артериальной релаксации. Индуцированная гипохлоритом сосудистая ЭД может быть связана со снижением выработки NO путем снижения уровня eNOS и повышения выработки реактивных форм кислорода. Введение гипохлорита 400 ммоль в течение 2 часов приводило к снижению релаксации эндотелия под действием ацетилхолина в модели на кроликах [239].

На основании вышеизложенного стоит отметить, что широкое использование имеющихся и разработка новых экспериментальных моделей с учетом современных представлений о патофизиологии сосудистой эндотелиальной дисфункции может ускорить процесс поиска новых терапевтических подходов в её коррекции.

1.3 Проблема выбора пластического материала в сосудистой хирургии

Облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей страдает около 3% населения, среди которых критическая ишемия развивается в 35-65% случаев. Согласно статистике, данная патология выявляется примерно у 5% населения старше 50 лет, что для Российской Федерации составляет около 2 млн. пациентов [75].

Основным и эффективным методом лечения данной категории пациентов являются хирургические реконструктивные операции. Основной причиной неудовлетворительных результатов оперативного лечения пациентов с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей является рестеноз зоны реконструкции. По данным зарубежной литературы частота развития рестеноза зоны артериальной реконструкции составляет порядка 32.3%.

Что же включает в себя понятие «рестеноз»? Многочисленное число авторов предлагает называть рестенозом только сужение артерии более чем на 50%. Ряд авторов полагает, что любое сужение артерии следует считать рестенозом [203]. Другие же относят к рестенозу сужение просвета артерии более чем на 60%, когда при цветном дуплексном картировании ламинарный характер кровотока меняется на турбулентный [42, 191, 237]. Однако, по мнению Abu Rahma et al., только повторное сужение более 80% может считаться рестенозом [134, 135]. Следует отметить, что довольно часто рестенозы остаются асимптомными (до 36.3% случаев), в итоге истинная частота значительно выше предполагаемой.

Согласно литературным данным, в основе рестеноза после артериальной реконструкции чаще всего лежит гиперплазия интимы (ГИ), последняя представляет собой универсальную реакцию стенки сосуда на травму. В целом, ГИ после повреждения сосуда представляется, несомненно, отрицательным, но, к сожалению, закономерным ответом артериальной стенки на повреждение. Между тем ГИ не имеет топографической специфичности и является общей реакцией артериальной стенки на прямое операционное воздействие [56].

В современной литературе выделяется несколько теорий развития гиперплазии интимы [23, 44, 154, 164, 220, 234, 238]:

- прямое воздействие операционной травмы на стенку сосуда при реконструкции
- влияние гемодинамических факторов (в эксперименте было показано, что шунты с малой скоростью кровотока имеют тенденции к развитию более выраженной интимальной гиперплазии)
- реакция артериальной стенки на применение синтетических материалов при реконструкции
- влияние метаболических и иммуногенных факторов

Какие же факторы являются пусковыми для развития рестеноза? Одни авторы считают, что прогрессирование рестеноза зависит от техники выполнения операции, имея в виду материал и технику сосудистого шва [34, 45, 61]. Другие полагают, что частота развития рестеноза зависит от способов выполнения операции – каротидная эндартерэктомия с заплатой, первичный шов артерии или эверсионная каротидная эндартерэктомия [123, 172, 194]. Кроме того, развитие рестеноза связывают с такими системными факторами, как молодой возраст пациента, женский пол, курение, сахарный диабет, наличие дислипидемии, гипергомоцистеинемии, артериальной гипертензии. Несмотря на широкий спектр публикаций по поводу теорий развития интимальной гиперплазии, большинство авторов сходятся во мнении, что в указанном процессе принимают участие несколько факторов [7, 8, 28, 145, 170].

В ряде источников встречается мнение, что вялотекущее воспаление поддерживает гиперплазию интимы нередко в течение 6 и более месяцев [106]. Особенностью формирования неоинтимы является гиперплазия эндотелиальных клеток с низким адаптивным потенциалом, выражающимся дисфункцией «нового» эндотелия [12, 37, 56, 78, 111].

Ведущая роль в развитии сужения просвета и тромбоза в зоне операции, по оценкам различных авторов, принадлежит пролиферации и фенотипической

трансформации гладкомышечных клеток (ГМК), а также воспалительным реакциям сосудистой стенки [2, 13, 23, 31]. Репаративные процессы, происходящие в местах пластики артерии после выполненной эндартерэктомии или стентирования, имеют схожесть в формировании неоинтимы, с последующей её гиперплазией и исходом в рестеноз [23, 39, 89].

На всех этапах развития рестеноза происходит постоянное взаимодействие клеточных элементов неоинтимы друг с другом, с компонентами внеклеточного матрикса и клетками циркулирующими в крови. Наблюдается активация тромбцитов, миграция и диапедез лейкоцитов в окружающие сосуд ткани, пролиферация фибробластов и ГМК в зоне анастомоза, активация эндотелиальных клеток предшественников [23, 36, 54, 56, 82].

В патогенезе стенозирования реконструированных артерий выявляют значимую роль перехода ГМК от сократительного к пролиферативному фенотипу. ГМК приобретают способность к миграции, пролиферации и повышенному синтезу компонентов внеклеточного матрикса [91, 95, 96, 103, 104]. Развитию стеноза, после выполненного оперативного вмешательства в области сосуда, будь то ангиопластика или эндартерэктомия, способствует повышенная миграционная, пролиферативная и синтетическая способности ГМК. Ключевую роль в модуляции фенотипа ГМК играет регуляторная система с участием транскрипционного фактора миокардин, микроРНК-145 и микроРНК-221[157].

Одним из патологических механизмов, приводящих к дальнейшему разрастанию неоинтимы, является недостаточная эндотелизация неоинтимы [91, 115, 141, 142, 170, 176, 181, 191, 233]. Новый эндотелий, появляющийся в области зоны пластики сосуда, теряет способность к синтезу молекул ингибиторов роста ГМК, и молекул, обладающих антикоагуляционными и фибринолитическими свойствами. Повышенный уровень металлопротеиназ приводит к постоянному контакту элементов неоинтимы с кровью, что приводит к повышенной макрофагальной инфильтрации и дополнительной стимуляции перехода ГМК к пролиферативному фенотипу. Следствием этих

процессов является разрастание неоинтимы, повторное сужение просвета артерии, значительное увеличение риска развития тромбоза зоны реконструктивной операции.

Ряд белков, экспрессирующихся в клетках сосудистой стенки, обнаруживается и в свободной форме в системе циркуляции. Повышенный уровень циркулирующего CD40L связан с развитием рестеноза и объемом формирующейся гиперплазии неоинтимы. Повышение уровней циркулирующих MMP2 и VCAM1 наблюдается у пациентов с развившимся рестенозом зоны вмешательства после ангиопластики коронарных артерий. Повышение уровней циркулярующих металлопротеиназ и снижение уровня TIMP1 наблюдается у больных с развившимся рестенозом зоны операции после каротидной эндартерэктомии [199].

В сосудистых тканях на границе с протезом чаще наблюдается выраженная воспалительная реакция. Клеточные элементы здесь представлены в основном лимфоцитами и макрофагами с обязательным наличием гигантских многоядерных клеток инородных тел. Причем в зоне воспалительной инфильтрации, как правило, отсутствуют гладкомышечные клетки. Особенностью протезов является возникновение воспалительного процесса – ответной реакции на чужеродную ткань. Наличие лимфоцитов и макрофагов на внутренней поверхности протезов способствует тромбообразованию, миграции, пролиферации клеток и синтезу межклеточного вещества. Таким образом, местная воспалительная реакция характеризуется обязательной составляющей общего ответа сосудистой стенки на травму [36, 44, 45, 117, 119]. Поэтому оценка влияния местного воспаления на гиперплазию интимы несомненно представляет собой интерес.

Во многих работах доказано, что при повреждении стенки артерии происходит увеличение образования активных форм кислорода (АФК). Учитывая, что эффекты АФК проявляются в пролиферации ГМК, экспрессии молекул адгезии, окислении липидов, активации матричных металлопротеиназ возможно их влияние на развитие рестеноза после реконструктивных

вмешательств на сосудах. Имеется обратно пропорциональная зависимость между активностью системы перекисного окисления липидов и длительностью функционирования синтетического протеза [22, 29, 31, 32, 42, 61].

Наряду с гиперплазированной неоинтимой, в зоне анастомоза обычно наблюдают участки гранулематозного воспаления вокруг шовного материала [6, 7, 23, 40, 50]. Поскольку гиперплазия неоинтимы наблюдается при использовании различных видов сосудистых протезов, в том числе аутовенозных трансплантатов, то, возможно, одним из главных пусковых факторов развития гиперплазии является качество шовного материала [1, 74, 80].

Во многих работах авторы обращают внимание на пролиферативные процессы, происходящие в месте контакта протеза и артерии. Одним из наиболее важных лимитирующих факторов при реконструкции сосудов, особенно артерий среднего и малого калибра, является сужение просвета, развивающееся после ушивания продольной артериотомии. Это сужение просвета можно легко предотвратить при помощи заплаты. Такой принцип восстановления артерии, широко используемый сегодня, был продемонстрирован экспериментально Carrel и Guthrie еще в 1906 году [152].

Современные способы реконструкции артерии при их атеросклеротическом поражении предполагают применение различных пластических материалов для восстановления кровотока. К настоящему времени в РФ и зарубежом накоплен значительный опыт реконструктивно-восстановительных операций на магистральных артериях, однако проблема выбора наилучшего материала для восстановления целостности артериальной стенки до сих пор является одной из главных в сосудистой хирургии [11].

По данным A.Muto et al. [208] идеальными требованиями для любого пластического материала являются:

1. долгосрочная стабильность и долговечность;
2. низкий риск рестеноза;
3. соответствие характеристик, эквивалентных нативной артерии;

4. удобство в использовании;

5. простота забора материала и готовность к применению;

6. антикоагуляционные свойства;

7. устойчивость к инфекциям и поздней дегенерации.

В настоящее время не существует пластического материала, который полностью удовлетворяет вышеперечисленные требования. В мировой и отечественной сосудистой хирургии наиболее широко используются синтетические заплаты (из политетрафторэтилена, дакрона) и аутовена (как правило, участок большой подкожной вены нижней конечности) [7, 11, 24, 62] .

Наиболее активное использование синтетических материалов в сердечно-сосудистой хирургии начинается с 50-х годов XX века. Поиски наиболее подходящего синтетического материала заставили ученых остановиться на полиэфирных (дакрон, терилен), а затем на политетрафторэтиленовых (тефлон) волокнах.

Согласно J.H.Harrison, наиболее пригодным для медицинских целей является тефлон, относящийся к политетрафторэтиленовым волокнам. Обладая очень высокой прочностью, почти абсолютной инертностью, ткани организма мало реагируют на присутствие этого синтетического материала. Было показано, что фиброзная выстилка, образующаяся на внутренней поверхности заплаты из ПТФЭ, оказывается более тонкой, чем в заплате из дакрона. Это приводит снижению частоты тромботических осложнений в послеоперационном периоде. Политетрафторэтилен является не смачиваемым волокном, что также способствует быстрому прорастанию клеток через поры заплаты [175].

Ali T. et al. попытались создать заплату из дакрона, пропитанную бычьим коллагеном. Предполагалось, что дакроново-коллагеновый материал будет иметь низкую пористость в момент имплантации, а в дальнейшем за счет коллагенового компонента произойдет замещение его коллагеном реципиента и связь с окружающими тканями и внутренней поверхностью артерии окажется особенно прочной [137]. G.L. Jordan et al. получили обнадеживающие результаты с дакроновыми заплатами, импрегнированными желатином [210].

В настоящий момент наиболее современными заплатами из ПТФЭ и дакрона являются заплаты Acuseal и Hemashield Finesse соответственно. Первую отличает трехслойная структура из микропористого ПТФЭ толщиной 0.5 мм. Основными преимуществами этой заплаты являются химическая инертность, биологическая совместимость и отсутствие биодеградации, кровенепроницаемость, хорошая адаптация благодаря микропористой структуре, тромборезистентность, низкая подверженность вторичным инфекциям. Внутренний слой заплаты служит для гемостатических целей, «обволакивая» нить, тем самым минимизирует кровотечение из вколов при запуске кровотока. Дакроновая заплата Hemashield Finesse производится из тканого полиэстера с поверхностью «двойной велюр». Она импрегнирована высокоочищенным коллагеном, который минимизирует кровотечение в местах прокола. После имплантации коллаген адсорбируется, однако к этому моменту вокруг заплаты уже образуется псевдо интима. Помимо коллагена, заплата также обработана глицеролом, как размягчающим препаратом [134, 135].

Аутовенозная заплата (из БПВ нижней конечности) обладает оптимальными характеристиками: тромборезистентность, иммунологическая инертность, эластичность, аутологичная эндотелиальная поверхность, устойчивость к инфицированию, оптимальный гемостаз в момент пуска кровотока после имплантации заплаты. Имеется лишь два недостатка аутовены: склонность к аневризматическому расширению и возможному разрыву [133, 177].

D. Danikas et al., говоря о возможности разрыва аутовенозной заплаты в первые дни после операции (0,5 – 4% по данным литературы), рекомендуют использовать большую подкожную вену в 2 слоя. В течение 2х лет после 192 операций авторы не наблюдали формирования аневризм и разрывов заплат [159].

В качестве заплаты при пластике магистральных артерий применяются ксеноматериалы. Сравнивая ПТФЭ и ксеноперикард, B. Neuhauser, W.A. Oldenburg получили результаты рестеноза сонной артерии в отдаленном периоде при ее пластике заплатой из ксеноперикарда в 4% случаев, после

использования ПТФЭ – в 7,6% [211]. B.J. Marien et al. выступают за приоритетное применение ксеноперикарда, нежели дакрона. Ими получены статистически достоверные данные меньшей частоты возникновения интраоперационного кровотечения по линии швов в сравнении с дакроном [202].

Печенкин А.А и соавт., проводя экспериментальную работу по пластике сонных артерий различными материалами (ПТФЭ, участок БПВ, участок БВ), пришли к выводу, что бедренная вена при включении в артериальное русло проявляет наименьшую склонность из всех тканей к гиперплазии интимы. Это позволяет рассчитывать на длительное функционирование БВ в качестве пластического материала при реконструкциях брахиоцефальных артерий [85].

После каротидной реконструкции с пластикой артериотомического отверстия заплатой из различных материалов неизбежно изменяется локальная гемодинамика, механические свойства сосудистой стенки в зоне пластики, что наряду с влиянием пластического материала будет способствовать развитию рестеноза эндартерэктомированного сегмента артерии в будущем [81, 115].

Подтверждением данного факта является ряд работ А.В. Каменского [41, 185], в которых проводилось математическое моделирование поведения бифуркации сонной артерии человека на различных стадиях атеросклеротического поражения и после операционного вмешательства с использованием различных видов заплат. Заплаты из ПТФЭ различной толщины в процессе пульсации сосуда практически не деформировались – этот материал более жесткий, чем материал самой стенки ВСА. Руководствуясь теорией, связывающей высокие значения циклической деформации и атеросклероз, автор заключает, что рестеноз реконструированной области будет наблюдаться на верхушке и по краям заплаты. В случае использования ПТФЭ напряжение, которое испытывает заплата, выше, чем то, что испытывает артериальная стенка. Возникает так называемый эффект «противоудара», что может стать причиной появления в этой области атеросклеротической бляшки. При использовании аутовены модуль упругости заплаты на порядок выше

модуля упругости стенки сосуда. Вследствие этого появляются критические напряжения сосудистой стенки по границе с заплатой. Такая большая деформация при определенных условиях (увеличение нагрузки на стенку при повышении артериального давления) может привести к образованию аневризмы в области пластики сосуда и к разрыву аутовенозной заплаты. Учитывая напряжение на стенке сосуда, сравнение со случаем здоровой сонной артерии показало, что наиболее близкой к нормальному значению данного показателя является модель с заплатой из ксеноперикарда. Однако данные результаты получены автором в ходе экспериментального моделирования, которое теоретически объясняет происходящие с заплатой изменения после ее имплантации в сонной артерии и не подтверждены в условиях in vivo [54].

По данным экспериментального и клинических исследований способ пластики сонной артерии после КЭАЭ не влияет существенно на степень гиперплазии интимы, если этот способ не меняет значимо геометрию реконструируемого сосуда [47]. В экспериментальной модели КЭАЭ гиперпластическая реакция интимы была особенно выражена и интенсивна в случае пластики артерии заплатой из ПТФЭ [41]. Использование в эксперименте заплат из аутовены (БПВ) или артерии сопровождается относительно благоприятным течением гиперпластической реакции (частота тромбозов артерий составляет 20%). В случае применения заплат из ПТФЭ частота тромбоза артерии достигала 66%. Но условия эксперимента не были приближены к реальным результатам пластики СА заплатой у человека. Так, многочисленные публикации указывают на меньшую частоту гемодинамическизначимого рестенозирования СА после КЭАЭ с заплатой из ПТФЭ в сравнении с другим часто используемым материалом – дакроном [146, 220].

В исследовании Athero-Express ученые из Голландии изучали предиктивную ценность состава атеросклеротической бляшки, полученной во время эндартерэктомии, как возможного маркера рестеноза. На протяжении четырех лет авторы проспективно наблюдали 500 больных, которым была выполнена

первичная КЭАЭ. Рестеноз СА диагностировали с помощью УЗДС. Оценивали такие морфологические характеристики бляшки, как инфильтрация макрофагами и гладкомышечными клетками, содержание коллагена, кальцификация, кровоизлияние в бляшку, тромб в просвете сосуда и размер липидного ядра. Через 1 год после процедуры у 81 пациента (17%) развился рестеноз 50% просвета сосуда или более, из них у 40 (8%) – более 70% просвета сосуда. Низкий риск рестеноза отмечен среди пациентов, у которых удаленные бляшки были выражено инфильтрированы макрофагами. Снижение риска рестеноза отмечено также в случае бляшек с крупным липидным ядром независимо от клинических характеристик. Как сообщают авторы, это исследование впервые показало, что состав атеросклеротической бляшки, а именно низкая инфильтрация макрофагами и небольшой относительный размер липидного ядра или его отсутствие связан с риском рестеноза после сосудистого вмешательства [180]. Однако точная патофизиология процесса рестенозирования до конца не изучена.

Другие авторы сообщают о том, что современные синтетические заплаты обладают сходной с аутовеной «безопасностью», при этом не подвержены аневризматическому расширению и потенциальному разрыву, не требуют дополнительного времени для выделения и забора участка БПВ. A.F. Abu Rahma [134, 135] считает, что в случаях, когда необходимо сохранить БПВ, без последствий можно использовать современные материалы из ПТФЭ или дакрона. Значимым отрицательным моментом использования заплаты из ПТФЭ является часто возникающее кровотечение из линии шва, что требует дополнительного времени и средств для гемостаза [86].

Влияние материала заплаты наиболее явно проявляется в отдаленном периоде наблюдения, причем в большей степени в отношении рестенозов СА после КЭАЭ [230]. Синтетические материалы вызывают рестеноз, в том числе гемодинамически значимый, чаще и быстрее в сравнении с аутовеной, поэтому неврологических осложнений также регистрируется больше. J.P. Archie Jr. по результатам 1360 КЭАЭ выявил рестеноз более 50% в группе с заплатой из

синтетического материала (ПТФЭ, дакрон) по сравнению с аутовеной из БПВ (12% против 1% через 1 год; 17% против 3% через 4 года; и 24% против 10% через 8 лет) [139]. Уникально исследование того же автора, который исследовал 33 пациентов с двусторонней КЭАЭ с пластикой аутовеной с одной стороны и заплатой из дакрона с другой [140].

Данные его предыдущих наблюдений подтвердились. На основании этого результата хирург полагает, что материал заплаты – основной фактор риска локальных изменений, влекущих за собой развитие рестеноза, а не измененная геометрия бифуркации СА. С другой стороны, сравнивая аутовенозные заплаты и заплаты из ПТФЭ, R. Meerwaldt et al.[204] не нашли статистических различий в показателях общей смертности, развития инсульта, рестеноза за 2 года наблюдения. P.D. Hayes et al., сопоставляя результаты пластики СА аутовенозной и заплатой из дакрона Hemashield Finesse, пришли к выводу, что вид заплаты не влияет на тромбогенность в раннем послеоперационном периоде и риск инсульта в течение первых 3 лет после операции [177].

Чаще остальных в условиях клинического долгосрочного наблюдения на процессы повторного стеноза влияет заплата из дакрона. B.A. Verhoeven et al. подтвердили, что частота рестеноза в отдаленном периоде для заплаты из дакрона была достоверно выше, чем при пластике аутовеной (16% против 7%) [230].

К настоящему времени исследователи уже располагают значительным выбором профилактических методик, направленных на подавление пролиферации клеток сосудистой стенки. До последнего времени считалось, что радиационная терапия подавляет рост интимы сосудистой стенки и является эффективным средством в комплексном лечении рестеноза зоны реконструкции [12, 112]. В эксперименте было показано, что возможно уменьшить проявления ГИ приёмом дефибротина. Доказано, что у животных получавших дефибротин толщина аорты в месте операции была меньше [213]. В работе Сучкова И.А. доказано, что применение эндотелиотропной терапии приводит к снижению частоты рестеноза в зоне артериальной реконструкции,

при этом наиболее эффективным препаратом является L-аргинин [106]. Есть исследования, в которых говорится об ингибирующем влиянии на интимальную гиперплазию некоторых групп препаратов, в том числе дезагрегантов, прямых антикоагулянтов, кортикостероидов, бета-блокаторов, ингибиторов АПФ [10, 13, 24, 32, 37, 38, 40, 50, 92, 114]. Но с учетом сохраняющихся высоких значений повторных реконструктивно-восстановительных операций, связанных с рестенозом в зоне реконструкции, проблема консервативной профилактики последнего далека от окончательного решения.

Вопрос о необходимости заплаты для пластики магистральных артерий можно считать решенным. Больше неопределенности и споров остается при выборе материала самой заплаты. Несмотря на многочисленные сравнения в литературе синтетических заплат между собой, с заплатой из аутовены, отсутствуют четкие показания и ограничения для применения того или другого вида материала в конкретных клинических ситуациях. Имеются единичные работы, посвященные изучению реакции артериальной стенки на материал заплаты, при реконструктивно-восстановительных операциях на аорто-подвздошном и бедренно-подколенном сегментах. Отсутствует четкая взаимосвязь между ответом артериальной стенки на имплантацию материала заплаты и развитием эндотелиальной дисфункции. Остается скудной информация по поводу возможностей коррекции рестенотического процесса после выполнения оперативных вмешательств на магистральных артериях, особенно в свете представления об эндотелиальной дисфункции.

1.4 Эндотелиопротекция как плейотропный эффект различных групп фармакологических препаратов

Изучение состояния сосудистой стенки и поиск возможностей целенаправленного лечения эндотелиальной дисфункции (ЭД) являются важной клинико-экспериментальной задачей. Одной из важных точек

приложения терапевтического воздействия при ЭД является восстановление дефицита оксида азота (NO).

Сегодня для коррекции функционального состояния эндотелия используются препараты различных фармакологических групп [5, 17, 20, 39, 46, 49, 84, 92, 105, 106, 110, 120].

Многие авторы предлагают рассматривать эндотелий как новую мишень для лечебного действия ИАПФ [5, 10, 37]. Применение этих препаратов для лечения больных атеросклерозом основано на экспериментальных и клинических данных о том, что ангиотензин II (АТ II) вызывает существенное повышение уровня активных форм кислорода (АФК), в том числе супероксид-аниона, которые тормозят синтез и разрушают NO, вызывая его дефицит в эндотелиальных клетках (ЭК).

Среди источников образования РФК наибольшее значение имеют мембраносвязанные оксидазы, которые используют NADH и NADPH в качестве субстратов для переноса электронов к молекуле кислорода. Было показано, что активность этих NADH/NADPH-оксидаз регулируется ATII, а также некоторыми цитокинами. Обработка в течение 4 ч эндотелиальных клеток в культуре наномолярными количествами АТ II вызывает существенное снижение уровня NO в них. Известно, кроме того, что содержание АТ II и брадикинина — эндотелий-зависимого вазодилататора — в стенке сосудов во многом определяется активностью АПФ. Последний разрушает брадикинин и генерирует ATII. Сосуды крыс, которым в течение 5 дней инфузировали ATII, обладали повышенной активностью отмеченных оксидаз, пониженным содержанием брадикинина, продуцировали увеличенные количества супероксид-аниона и обнаруживали пониженную эндотелий-(NO)-зависимую вазодилатацию [228].

Исследования на животных и у человека показали, что ингибиторы АПФ, понижающие активность ангиотензиновых рецепторов I типа (АТ I), могут повышать уровень NO в ЭК и улучшать нарушенные функции эндотелия еще на ранних стадиях атеросклероза, препятствуя его развитию [222].

Тетрагидробиоптерин (BH_4) играет исключительно важную роль в биосинтезе NO. Понижение его уровня приводит к резкому снижению содержания NO и дисфункции сосудистого эндотелия, способствуя тем самым атерогенезу. Повышения уровня эндогенного BH_4 с лечебной целью у больных атеросклерозом можно добиться с помощью дигидробиоптерина (при участии метилентетрагидрофолатредуктазы) или же введением экзогенного тетрагидробиоптерина, который восстанавливает уровень NO [138,187].

Торможение супероксид-анионом экспрессии и активности eNOS напрямую (независимо от окисления им BH_4) является серьезным дополнительным основанием к применению антиоксидантов при атеросклерозе. Оказалось, в частности, что витамин С не только удаляет супероксид-анион, но и увеличивает активность eNOS [154]. При этом он повышает $К_{макс}$NOS, не влияя на ее субстрат (L-аргинин). К этому можно добавить, что торможение мощного генератора свободных радикалов ксантиноксидазы оксипуринолом существенно повышает эффект эндотелийзависимых вазодилататоров у больных с атеросклерозом, в значительной степени устраняя дисфункцию эндотелия у таких больных [226].

Имеются данные, свидетельствующих о наличии множества плейотропных эффектов статинов, которые могут иметь непосредственное отношение к их антиатеросклеротической активности [20, 46, 207]. Среди них улучшение релаксации сосудов, торможение их воспаления, развития оксидантного стресса, агрегации тромбоцитов и тромбообразования, адгезии (прилипания) лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию сосудов. Показано, что все эти антиатерогенные эффекты статинов опосредованы в значительной степени активацией ими синтеза NO, так как могут быть устранены ингибитором NO-синтетазы — L-NAME и отсутствуют у искусственно лишенных eNOS животных[194].

Было установлено, что симвастатин оказывает противовоспалительное действие, препятствует понижению уровня NO и активности eNOS, вызываемому повышенным содержанием липопротеидов низкой плотности при

атеросклерозе [161]. Последние уменьшают продукцию NO, частично путем усиления взаимодействия между кавеолином-I в поверхностной мембране ЭК и eNOS. Показано, что аторвастатин тормозит экспрессию кавеолина в ЭК и разрывает связь его с eNOS, увеличивая тем самым продукцию NO [161]. Аторвастатин непосредственно улучшает биодоступность оксида азота и снижает уровень РФК путем тетрагидробиоптерин-опосредованной иммобилизации eNOS [138].

Показано, что высокие дозы аторвастатина, введенные в течение одного дня, увеличивают эндотелий-зависимуювазодилатацию еще до уменьшения этим препаратом уровня холестерина в липопротеидах низкой плотности и С-реактивного белка [241, 242]. На повышение им синтеза NO указывают и другие NO-зависимые эффекты статинов — уменьшение уровня циркулирующих с кровью адгезивных молекул Р-селектина, Е-селектина и молекул межклеточной адгезии (ICAM-I) у больных с гиперхолестеринемией и ишемической болезнью сердца (ИБС) [235]. Кроме того, лечение большими дозами аторвастатина (80 мг) существенно понижает уровень С-реактивного белка и фибриногена (маркеров воспаления) одновременно с увеличением NO у больных с коронарным атеросклерозом (ИБС) [78].

Исследование розувастатина и церистатина в отношении экспрессии eNOS и iNOS и активности NOS на фоне воздействия ФНО-альфа на клетки HUVEC показало, что статины оказывают благоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему путем повышения экспрессии и активности eNOS [184].

Кроме того, статины увеличивают активность Akt-протеинкиназы и экспрессию белка теплового шока (HSP-90), таким образом увеличивая активность eNOS. Помимо активации eNOS, статины снижают продукцию мощного вазоконстрикторного фактора эндотелина-1 [193].

Показано, что розувастатин и аторвастатин способны снижать уровень активации тромбоцитов, антитромбина III и V фактора [229].

Учитывая универсальную роль ионов кальция в функционировании практически любых структур и органов, а также кальцийзависимые эффекты

активации эндотелиальной NO-синтазы, можно ожидать выраженное эндотелиотропное действие блокаторов кальциевых каналов (БКК).

В исследовании на культуре эндотелиальных клеток в условиях повышенного липидного профиля было показано, что нифедипин не воздействует на продукцию NO, но уменьшает уровень супероксида, препятствует, таким образом, деградации оксида азота [151].

Дигидропиридины могут также вызывать выделение NO сосудистым эндотелием, возвращая в прежнее состояние нарушенную эндотелий-зависимую вазодилатацию в различных сосудистых областях, включая эпикардиальные и периферические артерии. Показано, что нифедипин и лацидипин улучшают нарушенные функции эндотелия, восстанавливая доступность NO. В соответствии с этим ингибиторы eNOSL-NAME и L-NMMA понижают вазорелаксирующий эффект ингибиторов кальциевых каналов. Однако механизм увеличения последними образования эндогенного NO не до конца ясен. Таким образом, ингибиторы кальциевых каналов вызывают расширение сосудов двояким образом: прямым непосредственным действием на тонус гладких мышц сосудов и непрямым — путем увеличения уровня NO [183].

Одной из групп препаратов, используемых для коррекция дисфункции эндотелия, являются β-адреноблокаторы [21]. Однако сведения об эндотелиопротективных эффектах β-адреноблокаторов достаточно противоречивы. Среди них специфический прямой стимулирующий эффект на продукцию NO доказан только для небиволола, обладающего уникальным свойством воздействовать на образование оксида азота.

Стоит отметить, что эндотелиопротективный эффект β-адреноблокаторов, в частности карведилола, может быть обусловлен их способностью снижать экспрессию молекул адгезии VCAM-1 и Е-селектина, индуцированные ФНО-α, улучшая тем самым противовоспалительную функцию эндотелия.

Влияние небиволола на антипролиферативную функцию эндотелия оценивалось в культуре как эндотелиальных клеток, так и гладкомышечных

клеток (ГМК) сосудов [168]. Иммуногистохимический анализ показал, что предварительное введение крысам небиволола предупреждало повышение количества ГМК при повреждении сосуда [238]. Небиволол способен ингибировать стимулированную пролиферацию в культуре эндотелиоцитов и ГМК, полученных от пациентов с кардиомиопатией [186]. При этом совместное инкубирование эндотелиальных клеток, небиволола и нитро-L-аргинина не влияло на подавление небивололом пролиферации эндотелиоцитов. Это свидетельствует об NO-независимом антипролиферативном свойстве β-адреноблокатора. В аналогичных условиях другие β-адреноблокаторы (метопролол, бисопролол, целипролол, пропранолол) не оказывали антипролиферативного влияния. Карведилол дозозависимо снижал пролиферацию эндотелиальных клеток.

По данным ряда авторов, применение небивалола у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в сроки до 6 месяцев, приводит к стимуляции выработки эндотелием оксида азота (II), глутатинопероскидазы, супероксиддисмутазы и снижению уровня эндотелина – I, VCAM. Автором также доказано снижение частоты рестенозов зоны артериальной реконструкции на фоне приема небиволола (28%) по сравнению с контрольной группой (44.7%) [37, 39, 123].

Большие надежды возлагаются на активацию экзогенными факторами системы L - аргинин - NO– гуанилатциклаза [76]. В качестве ее активаторов могут быть использованы нитрозотил, нитропруссид натрия, L - аргинин, протопорфирин X, дисульфид и др. L-аргинин (α-амино-δ-гуанидино-валериановая кислота) – одна из самых поляризованных, положительно заряженных аминокислот. Многие аспекты применения аргинина еще до конца не изучены и зачастую противоречивы. Существуют данные об успешном применении L-аргинина при эссенциальной и вторичной гипертензии, в качестве дополнительной коррекции у больных с сердечной недостаточностью, гиперхолестеринемией, его вводят внутривенно или перорально. Такое «специфическое» воздействие, направленное на улучшение синтеза NO, как

заместительная терапия L-аргинином, приводит к коррекции ЭД у больных с ИБС или гиперхолестеринемией [69, 70].

По данным Р.Е. Калинина и соавт., при применении L-аргинина в дозе 500 мг 2 раза в день в течение 1 мес. у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, отмечено статистически достоверное увеличение секреции NO, снижение уровня гиперплазии неоинтимы и, как следствие, уменьшение частоты рестеноза зоны артериальной реконструкции [38].

Все ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил, тадалафил, варденафил) улучшают эндотелиальную дисфункцию за счет замедления распада ц–ГМФ и увеличения количества NO. Первым, и пока единственным, препаратом, увеличивающим количество eNOS, является отечественный препарат «импаза®» («Материа–Медика», Россия) (сверхмалые дозы антител к эндотелиальной NO–синтазе– NO–синтетазе).

Среди метаболических препаратов коррекции эндотелиальной дисфункции наибольшее значение в последнее время получили коэнзим Q10, триметазидин (предуктал), мексидол, мексикор и др., применение которых остается небезуспешным. Благоприятный сосудистый эффект этих препаратов обеспечивается за счет многих механизмов: повышения биоактивности и/или усиления выработки NO вследствие активации рецепторов пероксидом, увеличения продукции и/или биодоступности вазодилатирующих агентов, проявления гиполипидемической активности. В экспериментальных условиях показана способность мексикора предупреждать стрессорные, гипоксические и реоксигенационные повреждения сердца и сосудов у белых крыс, уменьшения метаболических повреждений эндотелия сосудов в результате снижения уровня оксидативного стресса, подтвержденные в клинических исследованиях [68].

В целях коррекции проявлений ЭД перспективным является применение блокаторов рецепторов к эндотелину. На сегодняшний день наиболее изученным препаратом данной группы является бозентан. Механизм действия препарата связан с блокадой рецепторов к эндотелину А-типа, расположенных на гладкомышечных клетках артериальной стенки и ответственных за

вазоконстрикцию. Вследствие блокады рецепторов значительно ослабляется действие эндотелина на сосудистую стенку, происходит её расслабление, увеличение просвета сосуда и нормализация регионарного кровотока в перфузируемой данной артерией области. Важным является факт, что босентан эффективен при пероральном приёме [145].

В исследовании А.С. Аметова показано, что метформин оказывает благоприятное воздействие на систему гемостаза и реологические свойства крови (уменьшает активность прокоагулянтных факторов, активирует фибринолиз), улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию [3].

Существенное влияние прямых доноров NO на развитие атеросклероза показано в ряде экспериментальных исследований. Введение молсидомина (1 мг/кг/сут) кроликам с холестериновым атеросклерозом повышало уровень NO, устраняло оксидантный стресс, препятствовало пролиферации и миграции гладких мышц сосудов, образованию атеросклеротических бляшек у этих животных. SIN-1 (активный метаболит молсидомина), кроме того, подавлял вызываемую IL-1β экспрессию молекул межклеточной и сосудистой адгезии (ICAM и VCAM) эндотелия (которые рассматриваются в настоящее время как надежный маркер атеросклероза. Причем этот эффект SIN-1 опосредовался увеличением уровня NO.

В последнее время активно обсуждается вопрос о применении нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, и, в частности, их влияние на функциональное состояние эндотелия [57, 174, 179, 205]. В зарубежной литературе появились новые данные, дополняющие понимание механизма действия ацетилсалициловой кислоты (АСК). Показано, что ацетилсалициловая кислота не просто ингибирует активность циклооксигеназы, а модифицирует ее ферментативную активность [57, 169]. Сразу после приема внутрь препарат подвергается воздействию капиллярной сети, где он (в эндотелии и циркулирующих лейкоцитах) ацетилирует циклооксигеназу-2 и инициирует синтез 15R-HETE, метаболита, который затем фермент 5-липоксигеназа превращает в 15-

эпилипоксин А4. Последний, в свою очередь, является стимулятором эндотелиальной (eNOS) и индуцибельной (iNOS) NO-синтазы, увеличивая продукцию NO [153, 216].

Ацетилсалициловая кислота стимулирует синтез оксида азота тромбоцитами и повышает его биодоступность, снижая уровень оксидативного стресса, способствует защите эндотелия от продуктов свободно радикального окисления, в частности от ОН-радикалов, стимулирует продукцию ферритина, который связывает свободные ионы железа в крови и тем самым защищает эндотелий от свободных радикалов, возникающих под влиянием свободных ионов железа [201]. В терапевтических концентрациях АСК повышает продукцию ферритина в 5 раз [113].

В работе В.Ю. Цепелева показано, что ацетилсалициловая кислота в дозе 25,8 и 8,6 мг/кг (однократно, внутрижелудочно, в течение 7 суток) оказывает эндотелиопротективное действие на модели L-NAME индуцированной эндотелиальной дисфункции [144].

По данным ряда авторов, у пациентов с артериальной гипертензией на фоне приема целекоксиба отмечается достоверное усиление эндотелий–зависимой вазодилатации через 3 часа (после приема первой дозы) и через неделю постоянного приема. По данным других авторов, целекоксиб (но не рофекоксиб и диклофенак) существенно улучшает функцию сосудистого эндотелия и подавляет развитие окислительного стресса на модели экспериментальной гипертензии у натрий–чувствительной линии крыс Dahl. Примечательно, что улучшение функции эндотелия ассоциировалось с увеличением экспрессии синтетазы оксида азота в стенке аорты, а также нормализацией вазорелаксациии в ответ на супероксиддисмутазу, снижением уровня 8–изопростана и «провоспалительного» цитокина – интерлейкина–1.
В то же время, у пациентов с артериальной гипертензией на фоне введения парекоксиба отмечалось достоверное снижение эндотелий–зависимой вазодилятации, тогда как неселективные НПВП (ацетилсалицилат), напротив, улучшали функцию эндотелия.

Однако, в ходе крупномасштабных рандомизированных гастроэнтерологических исследований селективных ингибиторов циклооксигеназы – 2 было отмечено их побочное действие на сердечно-сосудистую систему [212, 225].

В исследовании APPROVe наиболее важным наблюдением было обнаружение связи между приёмом целекоксиба в высокой дозе (400 мг 2 раза в день) и значительным ростом сердечно-сосудистых катастроф в сравнении с плацебо [225]. В исследовании Nussmeier и соавт., в котором пациентам перенесшим аортокоронарное шунтирование, назначалась трехдневная терапия вводимым внутривенно парекоксибом после десятидневного курса вальдекоксиба per os в течение 10 дней ассоциировалась со статистически значимым ростом сердечно-сосудистых катастроф к шестой неделе после хирургического вмешательства в сравнении с группой плацебо [212].

На основании вышеизложенного создается противоречие в результатах исследований применения НПВС, в том числе селективных, при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Появилась группа NO-выделяющих аспиринов (нитроаспиринов), обладающих широким спектром антиатерогенных и других эффектов, помимо тех, которые свойственны только АСК. Среди них лучше всего изучены NCH-4016 и NCH-4215. Они являются стабильными соединениями и могут высвобождать NO только послеферментативного гидролиза. NCH-4016, кроме того, уменьшал степень рестеноза после повреждения артериальной стенки в эксперименте, причем этот эффект, столь характерный для NO, сопровождался значительно менее выраженной пролиферацией гладких мышц сосудов и инфильтрацией макрофагов в месте повреждения.

Присоединение отмеченных выше NO-функциональных групп к молекуле статинов также существенно увеличивает их антиатеросклеротическое действие. Такого рода NO-выделяющие производные статинов (в частности правастатин — NCX6550 и флувастатин — NCX6553) оказывают более сильное, чем сами статины, антипролиферативное (в отношении гладких мышц

сосудов) и противовоспалительное действие, тормозят прилипание тромбоцитов и моноцитов к эндотелиальным клеткам сосудов, а также образование активных форм кислорода [162], оказывают более сильный вазодилятирующий эффект и благоприятное действие на микроциркуляцию [203], аналог соматостатина NCX6550 повышает активность eNOS [158].

В настоящее время синтезированы препараты локального целенаправленного действия, состоящие из NO-доноров, «одетых» фибрином, гепарином и различными полимерами. В этом контексте необходимо также отметить ковалентно модифицированный бычий сывороточный альбумин (БСА), выделяющий большое количество групп S-NO и обладающий вазодилятирующим и антитромбоцитарным свойствами. Поли-S-нитрозо-БСА применяли локально в месте повреждения сосуда, что уменьшало рестеноз, тормозило прилипание тромбоцитов и развитие неоинтимы. Преимущества данного препарата состоят в вызываемом им поглощении субэндотелиальным матриксом альбумина и большой продолжительности действия (локальное депо NO)[158].

В ряде исследований показано, что пути фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции могут быть существенно дополнены за счет использования ингибиторов аргиназ. Аргиназа – центральный фермент цикла синтеза мочевины, который подвергает гидролизу L-аргинин. Последние исследования обнаружили аргиназу в сосудистой стенке и установил ее участие в процессе регуляции синтеза NOи развитии сердечно-сосудистой патологии. Повышенная активность аргиназы ингибирует опосредованный eNOS синтез NO. Аргиназа изменяет направление метаболизма L-аргинина на L-орнитин, а также на образование полиаминов и L-пролина, являющихся важным фактором роста ГМК и синтеза коллагена. На основании вышеизложенного, индуцирование аргиназы может вызывать аберрантное ремоделирование стенок сосудов и образование неоинтимы. Сочетанное применение L-норвалина (ингибитор аргиназы) – 10 мг/кг и препарата «Блоктран ГТ» (лозартан калия 8 мг/кг+гидрохлортиазид 2 мг/кг) однократно в течение 7 дней внутри желудочно

у лабораторных животных оказывало выраженное эндотелиопротективное действие, которое выразилось в снижении коэффициента эндотелиальной дисфункции, а также в предотвращении снижения содержания стабильных метаболитов оксида азота [109].

Ю.В. Белоусов и соавт., на модели L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции, выявили выраженные эндотелиопротективные и кардиопротективные свойства сверхмалых доз антител к фактору роста эндотелия сосудов VEGF [9].

Наряду с медикаментозной коррекцией, не утратили свое значение различного рода физиотерапевтические и бальнеологические процедуры, способствующие нормализации функции эндотелия.

В работе П.Г. Швальба и соавт. был показан положительный эндотелиотропный эффект от применения перемежающейся пневмокомпрессии у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей [124].

В заключение, хотелось бы подчеркнуть, что очевидным становится то, что биологически активные субстанции, регулирующие сосудистый тонус, одновременно модулируют и ряд важнейших клеточных процессов, таких как пролиферация и рост гладкой мускулатуры сосудов, рост мезангинальных структур, состояние экстрацеллюлярного матрикса, определяя тем самым скорость прогрессирования атеросклероза. Дисфункция эндотелия, как наиболее ранняя фаза повреждения сосуда, связана, прежде всего, с дефицитом синтеза NO – важнейшего фактора-регулятора сосудистого тонуса, но еще более важного фактора, от которого зависят структурные изменения сосудистой стенки.

В настоящее время проведена оценка эндотелиотропного эффекта препаратов различных фармакологических групп, однако существует незначительное число работ, посвященных анализу комбинированного использования данных препаратов. НПВС все чаще являются неотъемлемой частью терапии многих нозологических форм, однако использование данных

препаратов с целью коррекции нарушенного функционального состояния остается актуальной проблемой, требующей всестороннего изучения. На основании вышеизложенного был сформирован ряд задач настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа выполнена в рамках научного плана ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России. По дизайну исследование организовано как открытое, в параллельных группах лабораторных животных.

Исследование проведено на 72 беспородных котах массой 3-4 кг. Животные содержались в условиях вивария ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России. Все исследования проводились с соблюдением принципов, изложенных в «Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986) и приказе министерства высшего и среднего специального образования СССР №742 от 13 ноября 1984 г.

Животные были разделены на 4 группы: 1 контрольная и 3 опытных. В первый день исследования проводили забор крови из подкожных вен передней конечности животного в количестве 5 мл в стерильные пробирки для определения ряда биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние эндотелия: уровень стабильных метаболитов оксида азота (нитратов и нитритов), индуцибельной NO-синтазы (iNOS), супероксиддисмутазы (СОД), малоновогодиальдегида (МДА), С-реактивного белка (СРБ).

Для моделирования эндотелиальной дисфункции у всех животных использовали N-нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME), который вводили ежедневно один раз в сутки внутрибрюшинно в дозе 25 мг/кг в течение 7 дней. В качестве подтверждения постановки модели L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции осуществляли повторный забор крови животного, для определения вышеперечисленных показателей.

На 10 день от начала эксперимента под наркозом (табл.1) выполнялось оперативное вмешательство – аллопластика брюшного отдела аорты. В пределах группы (n=16) животным в качестве материала для аллопластики использовались заплаты из дакрона (n=8) и политетрафторэтилена (ПТФЭ) (n=8). В процессе оперативного вмешательства в качестве профилактики

тромботических осложнений животным вводился р-р гепарина натрия в дозе 220 Ед/кг.

Таблица 1.

Хронология течения анестезиологического пособия

Этапы анестезии	Препараты и дозы
I этап (подготовительный)	
А) премедикация	р-р атропина 0.1% - 0.05 мг п/к; через 5 мин р-р димедрола 1% - 0.4 мг/кг в/м
15-20 мин	
Б) седация	р-р ксилазина («Ксило») 1 мг/кг в/м
5 мин	
II этап (введение в анестезию)	р-р золетила 50 – 15 мг/кг в/м
III (поддержание анестезии)	повторное введение р-разолетила 50 в дозе, не превышающей 1/3-1/2 начальной
IV (пробуждение и ведение раннего послеоперационного периода)	р-р преднизолона 0.4 мг/кг в/м однократно р-р сульфокамфокаина 0.1 мл/кг п/к однократно р-р анальгина 50% - 30 мг/кг 3 р/д в/м 3 дня р-р папаверина 2% - 1.5 мг/кг 3 р/д в/м 5 дней амоксициллин 0.2 мл/кг в/м 4 дня р-р глюкозы 5% - 20 мл/кг в/в однократно р-р NaCl 0.9% - 20 мл/кг в/в однократно

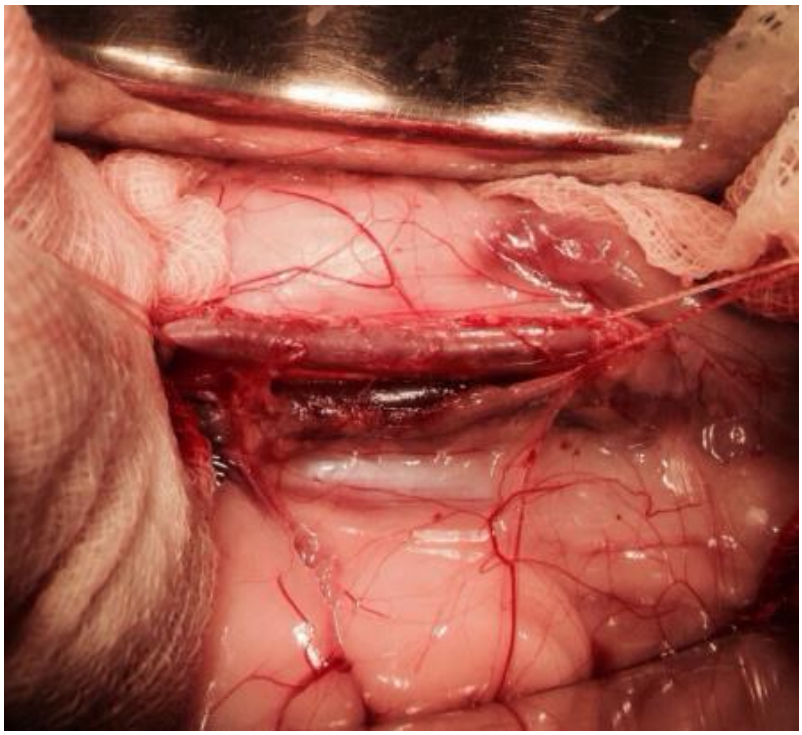


Рис. 6. Этапы оперативного вмешательства: выделение брюшного отдела аорты

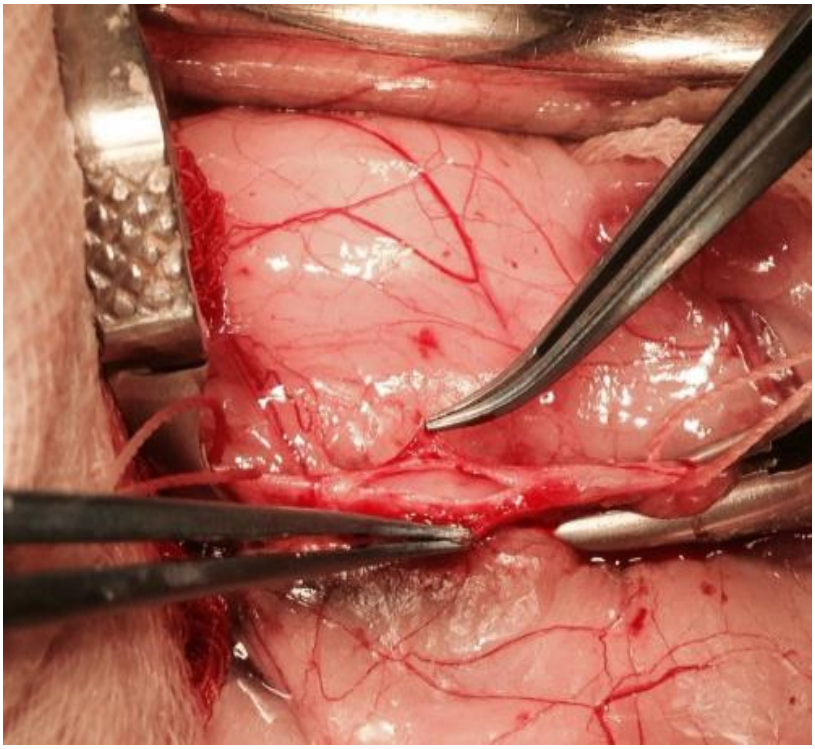


Рис. 7. Этапы оперативного вмешательства: аортотомия

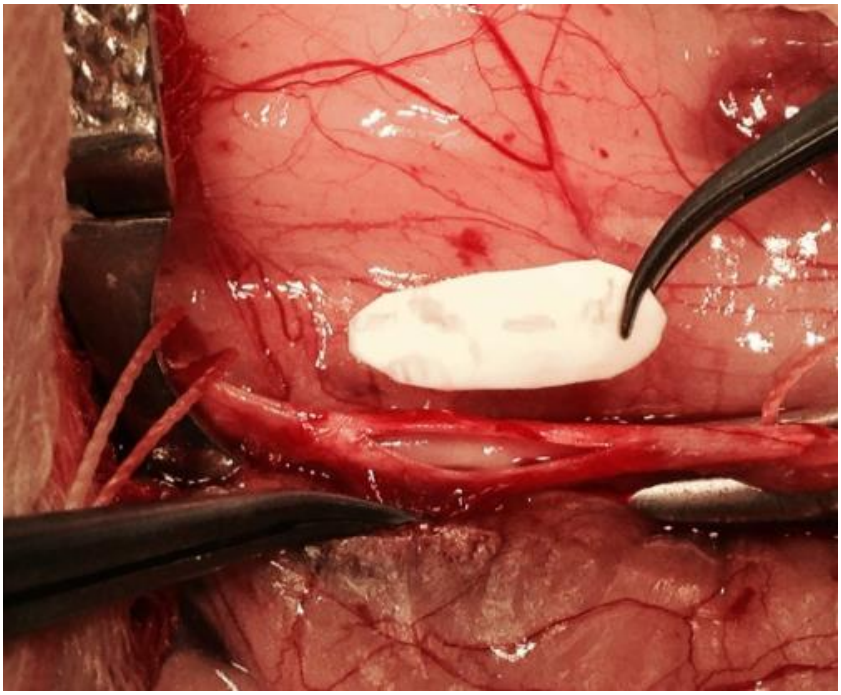


Рис. 8. Этапы оперативного вмешательства: аллопластика (PTFE) брюшного отдела аорты

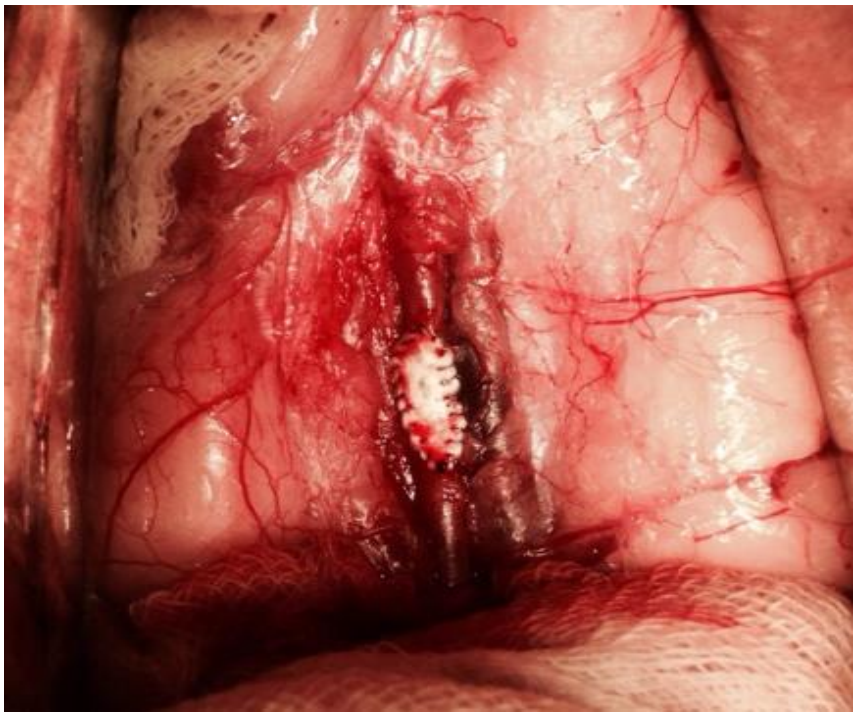


Рис. 9. Этапы оперативного вмешательства: окончательный вид реконструкции

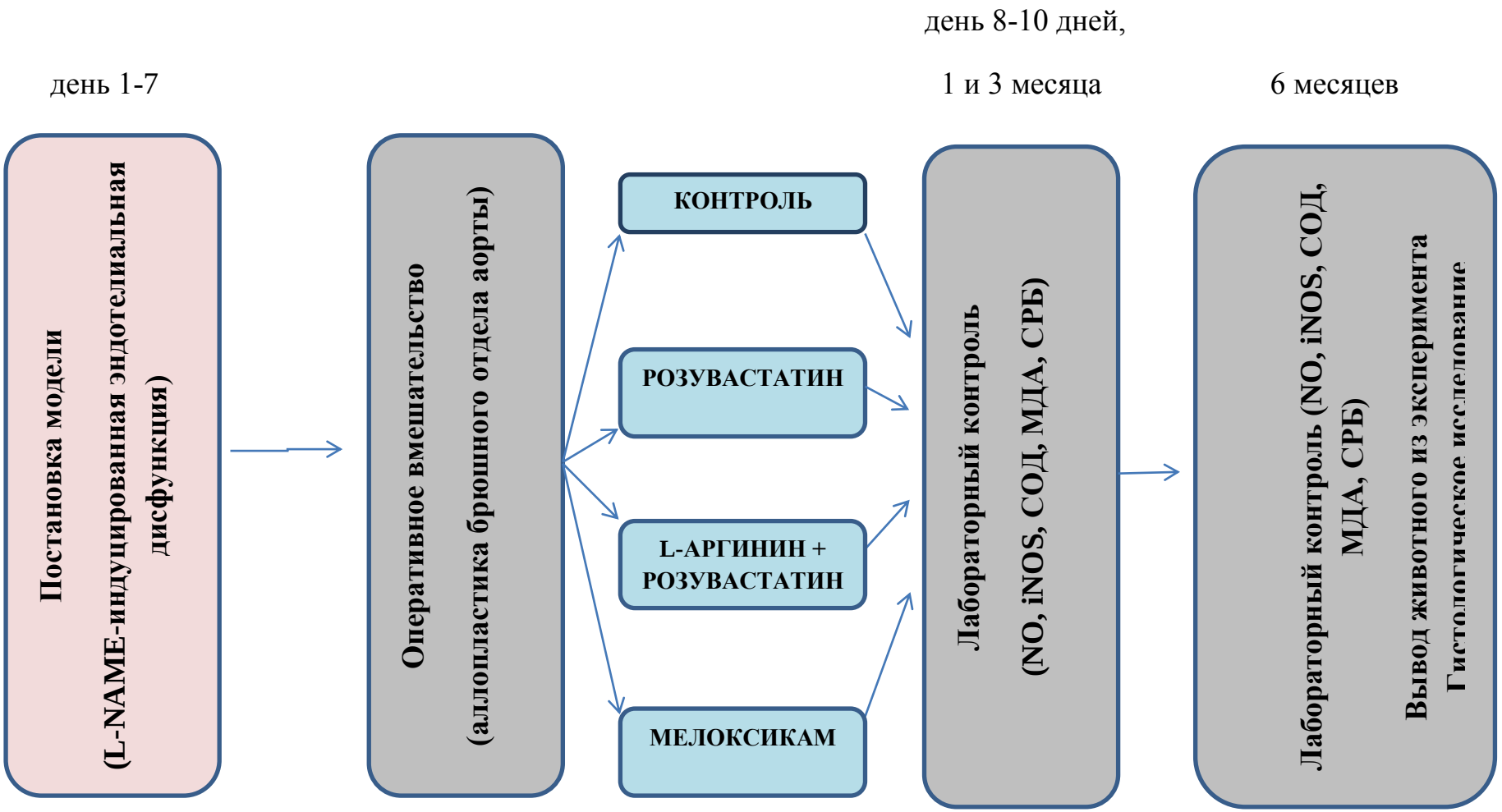


Рис.10. Дизайн исследования в группах лабораторных животных

Животным контрольной группы эндотелиотропная терапия не проводилась.

В первой опытной группе в качестве эндотелиотропной терапии применялся розувастатин (крестор, «Astra Zeneca», Великобритания) в дозе 0,4 мг/кг 1 р/д энтерально начиная с 1 суток послеоперационного периода.

Во второй опытной группе в качестве эндотелиотропной терапии применялась комбинация L-аргинина (вазотон, «Алтайвитамины», Россия) в дозе 25 мг/кг с розувастатином (крестор, «Astra Zeneca», Великобритания) в дозе 0,4 1 р/д энтерально начиная с 1 суток послеоперационного периода.

В качестве эндотелиотропной терапии в третьей опытной группе применялся мелоксикам (мовалис, «Boehringer Ingelheim», Германия) в доз 0,125 мг/кг 1 р/д энтерально в течение первых 10 дней послеоперационного периода.

В работе использовались минимальные из терапевтических доз основных препаратов, пересчитанные с учётом соотношения поверхности тела биологического объекта к его массе по общепринятой формуле межвидового переноса доз с использованием коэффициентов пересчёта в зависимости от массы тела по Freireich at al. и Улановой И. П. [97].

Для определения биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние эндотелия, забор крови по описанной выше методике проводили через 10 дней, 1, 3, 6 месяцев после выполнения оперативного вмешательства.

Через 6 месяцев проводилась эвтаназия животного (под наркозом внутривенно вводился 20% раствор магния сульфата в объеме 5 мл), с последующим забором участка аорты в зоне оперативного вмешательства.

Для проведения гистологического исследования, выделенный участок сосуда фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина (фосфатный буфер, pH=7,2–7,4) на протяжении 24 часов, обезвоживали в серии этанолов возрастающей концентрации, с применением изопропанола, заливали в гомогенизированный парафин (Histomix, BioVitrum, Россия; Paraplast X-tra, McCormick Sci, Netherland). Изготавливали серийные срезы толщиной 5–7 мкм с дальнейшим монтированием на обезжиренные и поли-L-лизиновые стекла.

Срезы окрашивали гематоксилином и эозином (“Biovitrum”, Россия). Гистологические срезы также окрашивали пикрофуксином по ван Гизону и по методу Маллори (для выявления соединительнотканной стромы и более четкой визуализации сосудов) по общепринятой методике.

Морфологическое исследование проводили с помощью микроскопа LeicaDMI 4000B с видеозахватом камерой Leica.

Определение метаболитов оксида азота (II) в сыворотке крови осуществлялось по оригинальной методике фотоколориметрическим методом, предложенной сотрудниками ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России (рационализаторское предложение (удостоверение № 1317)) [33, 72].

Цельную кровь центрифугировали в течение 15 минут на скорости 3000 об/мин. Сыворотку крови разводили в соотношении 1:2, затем депротеинизировали путем добавления 96% этилового спирта, затем центрифугировали в течение 20 минут на скорости в 3000 об/мин. Раствор Грисса получали при растворении 1 г реактива Грисса в 10 мл 12% уксусной кислоты. Для приготовления раствора ванадия хлорида 400 мг (VCl_3 растворяли в 50 мл 1 N соляной кислоты с последующим фильтрованием через бумажный фильтр. В исследовании применялся только свежеприготовленный раствор.

Определение уровня метаболитов оксида азота (II) проводили фотоколориметрическим методом, оценивая развитие окраски в реакции диазотирования нитратом сульфаниламида, который входит в состав реактива Грисса. С помощью иммуноферментного анализатора StatFax 3200 («Awareness Technology, Inc.») при длине волны 540 нм определяли интенсивность окраски. При построении калибровочной кривой использовали 1 М раствор $NaNO_2$ в воде, разведенный в 1000 раз и готовили серию разведений для построения кривой. Согласно литературным данным метаболиты оксида азота в сыворотке крови определяются в основном нитратами, поскольку нитриты легко окисляютсяи практически отсутствуют в крови. Так как реактив Грисса, с помощью которого проводится определение, позволяет детектировать только

нитрит-ион, поэтому производился перевод нитратов в нитриты в присутствии реактива VCl_3, так как нитраты при температуре 37 °С практически полностью восстанавливаться до нитритов. По интенсивности полученной розовой окраски, которую определяли фотоколориметрически, определяли концентрацию метаболитов NO. К 80 мкл супернатанта добавляли 80 мкл раствора ванадия хлорида и 80 мкл реактива Грисса. Смесь инкубировали в течение 30 мин при 37 ºС.

Оптическую плотность раствора измеряли в микропланшете на 96 ячеек с максимальным объемом 400 мкл при 540 нм. Количество нитрит-иона рассчитывали в мкмолях по калибровочной кривой, построенной по стандартным растворам $NaNO_2$.

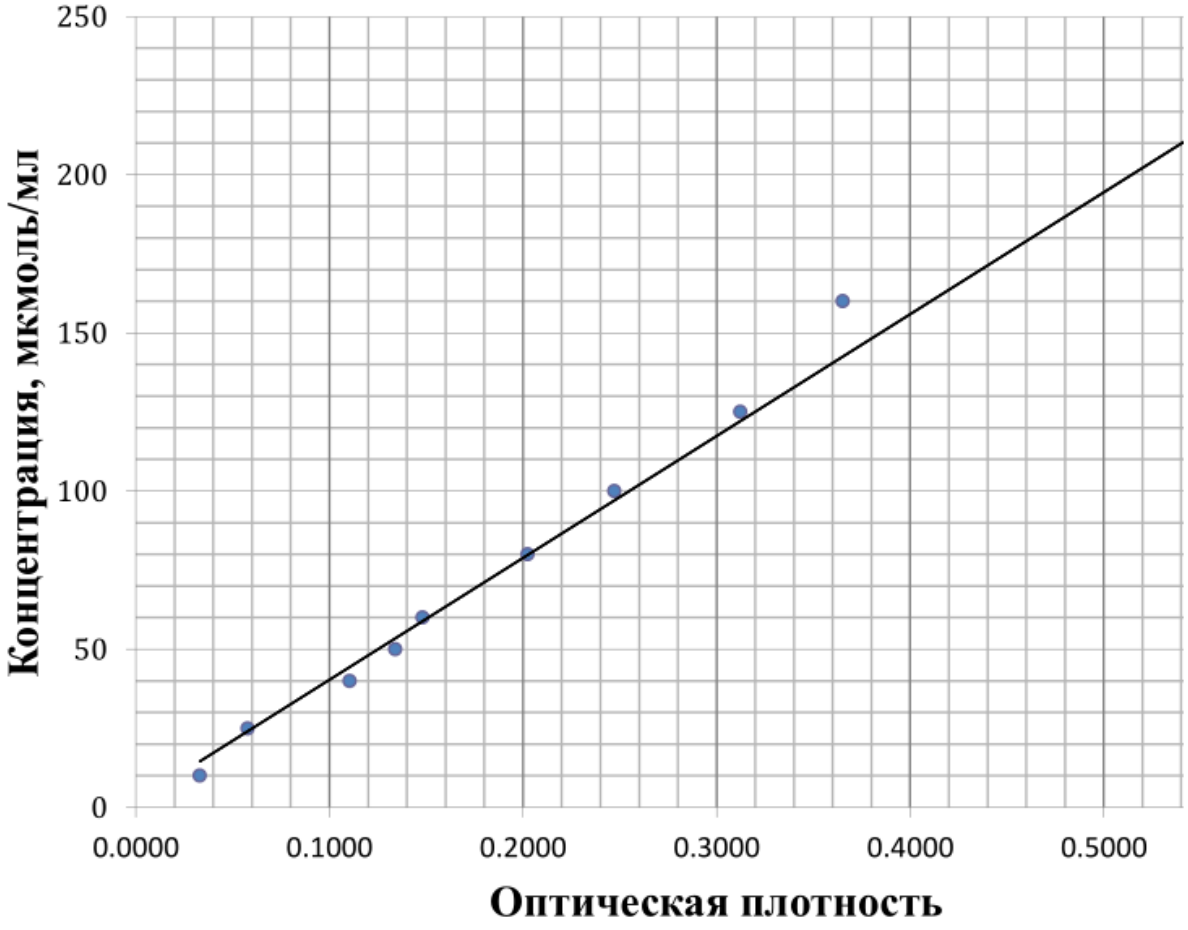


Рис. 11. Калибровочная кривая зависимости оптической плотности от суммарной нитрит-иона

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

Определение содержания индуцибельной синтазы оксида азота (II) в плазме крови методом иммуноферментного анализа.

Определение содержания индуцибельной синтазы оксида азота (II) в плазме крови производили методом иммуноферментного анализа на ИФА – анализаторе StatFax3200(«AwarenessTechnology, Inc.») с использованием иммуноферментного набора для количественного in vitro определения синтазы оксида азота 2 (NOS2) в образцах сыворотки, плазмы крови и других биологических жидкостях (ELISA Kitfor Nitric Oxide Synthase 2, Inducible (NOS2), «Cloud-CloneCorp.»).

Реактивы: покрытый антителами стрипованный микропланшет, 96 лунок, готовый к использованию; стандарты (лиофилизированные, замороженные); детектирующий реагент А 120 мкл; детектирующий реагент В 120 мкл; субстратный раствор 9 мл; буфер для промывок (концентрат 30х) 20 мл; крышка для микропланшета; буфер для разведения стандарта 20 мл; буфер для разведения А(концентрат 2х) 6 мл; буфер для разведения В (концентрат 2х) 6 мл; стоп-раствор 6 мл.

Ход определения: стандартные растворы NOS2 получали последовательным разведением стандартов до концентраций NOS2 10 нг/мл, 5 нг/мл, 2,5 нг/мл, 1,25 нг/мл, 0,625 нг/мл, 0,312 нг/мл, 0,156 нг/мл, 0 нг/мл (буфер для разведения стандарта). В ячейку А1микропланшета для бланка вносили раствор с концентрацией NOS2 0 нг/мл (буфер для разведения стандарта), в остальные 7 ячеек последовательно вносили стандарты полученных концентраций по 100 мкл каждого. В опытные ячейки вносили по 100 мкл исследуемой плазмы крови животных. Накрывали крышкой, иинкубировали микропланшет при температуре 37 °С в течение 2 часов, затем удаляли жидкость из лунок, не промывая. Вносили в каждую из лунок по 100 мкл рабочего раствора

детектирующего реагента А, закрывали микропланшет с последующей инкубацией в течение 1 часа при 37 С. Затем аспирировали раствор из лунок и вносили в каждую лунку по 350 мкл готового буфера для промывок и оставляли в этом состоянии в течение 1-2 минут. После удаления жидкости из всех лунок и тщательном их высушивании повторяли подобную процедуру ещё 2 раза. Вносили по 100 мкл рабочего раствора детектирующего реагента В во все лунки, закрывали микропланшет и инкубировали 30 минут при 37 °С. Затем повторяли процедуру аспирации/промывки 5 раз. Вносили по 90 мкл субстратного раствора в каждую лунку, закрывали крышкой и инкубировали 10-15 минут при 37 °С, затем после внесения 50 мкл стоп-раствора в каждую лунку приступали к измерениям на ИФА-анализаторе при длине волны 450 нм.

Количество NOS2 рассчитывали в нг/мл по калибровочной кривой, построенной по стандартным растворам NOS2.

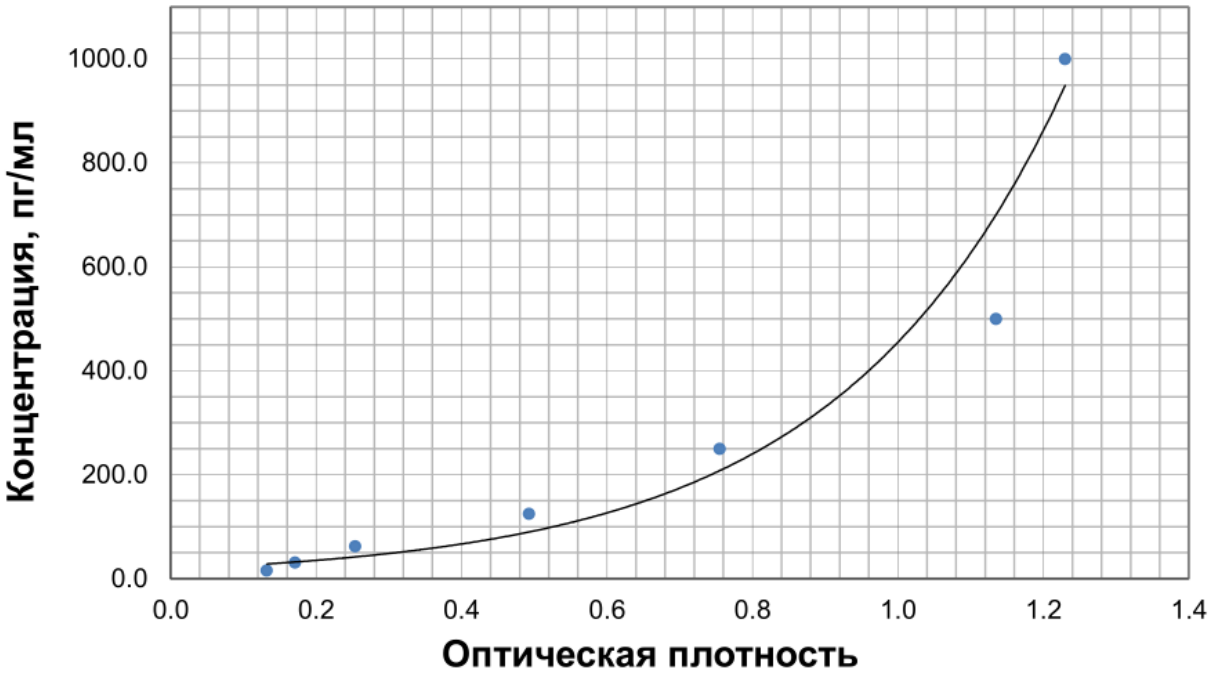


Рис. 12. Калибровочная кривая зависимости оптической плотности от концентрации NOS2

Ввиду отсутствия специализированных наборов реактивов по автоматическому определению биохимических показателей ФСЭ для лабораторных животных, нами на экспериментальном этапе применялись мануальные методики для определения уровня СОД и МДА описанные в

литературе. Исследования выполнялись на базе кафедры биологической химии с курсом клинической лабораторной диагностики ФДПО ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.

Метод определения концентрации малонового диальдегида в сыворотке крови.

Основан на методике, описанной Коробейниковой Э.Н. в 1989 году [51].

Принцип метода: реакция малонового диальдегида с тиобарбитуровой кислотой сопровождается образованием триметилового комплекса, имеющего максимум поглощения при λ=532-535 нм.

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

Ход определения: к 0,2 мл сыворотки крови добавляли 3,0 мл 2% раствора ортофосфорной кислоты. Пробирки плотно закрывали, центрифугировали при 3000 об/мин 15 минут, добавляли 1,0 мл 0,8% раствора ТБК и ставили в кипящую водяную баню на 45 минут. После охлаждения проводили определение интенсивности развития окраски на спектрофотометре (СФ-46) при λ=532 нм и λ=580 нм против контроля, содержащего 0,2 мл дистиллированной H_2O, 3 мл 2% ортофосфорной кислоты и 1 мл 0,8% раствора ТБК. Концентрацию МДА рассчитывали по формуле:

$$C = \Delta D\ 532\text{-}580 \cdot 106 + 0{,}81\ \text{мкМ/мл}.$$

Спектрофотометрический (кверцетиновый) метод определения активности супероксиддисмутазы.

На основании методики, описанной В.А. Костюк и др. (1990) [52], были внесены изменения, которые заключались в приготовлении рабочей смеси за 10-12 часов до исследования активности СОД. Смесь состояла из равных объёмов 0,1М фосфатного буфера рН 7,8 и 0,5 мМ водного раствора ТЕМЭД (тетраэтилендиамид), включающего 0,08 мМ ЭДТА.

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

Ход определения: Активность СОД определялась с помощью фотоэлектроколориметра (ФЭК) КФК-3-01 «ЗОМЗ». В две пробирки (контрольную и опытную) помещали по 1 мл рабочей смеси. Затем в контрольную пробирку добавляли 1,9 мл дистиллярованной воды, а в опытную 0,05 мл сыворотки крови и 1,85 мл дистиллированной воды. Пробирки с реакционной смесью преинкубировались при температуре 37 °С в течение 10 минут. В контрольную и опытную пробирки вносили по 0,1 мл раствора кверцетина. Содержимое пробирок переносили в кюветы, фиксировали исходную величину оптической плотности (Dk'и Do'). Через 10 минут повторно снимали показатели оптической плотности в контроле (Dk") и опыте (Do"). Расчет производили по формуле: Dk'"= Dk'-Dk"; Do'"= Do'- Do". Затем определяли процент ингибирования образования пероксида за 10 минут по формуле:

% ингибирования= (Dk'"-Do'"/Dk'")×100.

50% ингибирование принимается за одну единицу (у.е.)

Определение С-реактивного белка в плазме крови методом иммуноферментным анализа.

Данный тест основан на методе твердофазного иммуноферментного анализа. В методе используются уникальные моноклональные антитела к определенной антигенной детерминанте молекулы С-реактивного белка.

Реактивы: микропланшет, покрытый антителами, 96 ячеек; панель стандартов – 6 флаконов (по 1 мл); буфер для разведения образцов 50 мл; конъюгат фермента с СРБ 12 мл; субстрат ТМБ 11 мл; стоп-раствор 11 мл.

Ход определения: опытные образцы сыворотки и контрольные сыворотки перед использованием разводили в 100 раз. Добавляли по 10 мкл каждого не разведенного стандарта С-реактивного белка, разведенного образца или разведенного контроля в соответствующие ячейки. Добавляли по 100 мкл конъюгата С-реактивный белок / фермент в каждую лунку. Тщательно перемешивали в течение 30 секунд. Инкубировали 45 мин при комнатной

температуре 18-25 ºС. Полностью удаляли содержимое ячеек в емкость для сбора отходов встряхиванием микропланшета. Наполняли и выливали лунки микропланшета дистиллированной водой 5 раз. Добавляли по 100 мкл раствора ТМБ в каждую лунку. Аккуратно перемешивали в течение 5 секунд. Инкубировали 20 минут при комнатной температуре. Останавливали реакцию добавлением 100 мкл стоп-раствора в каждую лунку. Аккуратно перемешивали в течение 30 секунд (весь голубой цвет во всех лунках должен полностью поменяться на желтый). Определяли оптическую плотность при длине волны 450 нм на микропланшетном ридере в течение 15 минут.

Количество С-реактивного белка рассчитывали в мг/л по калибровочной кривой, построенной по стандартам СРБ.

Обработка и хранение материалов диссертации проводились на персональном компьютере IntelAtominside, использован текстовый редактор Microsoft Word из пакета офисных программ Microsoft Office 2007, для статистической обработки использован пакет офисных программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel 2007.

Характер распределения данных определяли по критерию Шапиро-Уилка. Для исследования статистической значимости показателей (если сравнивали более чем 2 группы), имеющих нормальное распределение, использовали тест ANOVA, критерий Ньюмена-Кейсла. Для оценки статистической значимости различий при распределении данных, которое отличается от нормального, использовали тест Крускала-Уоллиса, критерий Ньюмена-Кейсла. Для исследования статистической значимости различий показателей между двумя группами, имеющими нормальное распределение, использовали критерий Стьюдента. За уровень достоверности была принята вероятность различия 95% ($p<0,05$) [16].

Для исследования статистической значимости межгрупповых различий показателей, имеющих распределение отличное от нормального, использовали критерий Манна-Уитни [18].

Для данных, имеющих нормальное распределение, рассчитывали среднее арифметическое значение (M) и стандартную ошибку среднего результата (m). Для данных, имеющих распределение отличное от нормального, рассчитывали медиану (Me), верхний (Q75) и нижний квартиль (Q25).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Оценка биохимических маркеров функционального состояния эндотелия в исследуемых группах в различные сроки исследования

Достижения фундаментальной медицины и смежных с ней отраслей за последние 30 лет позволяют сегодня рассматривать эндотелий как высокоспециализированную метаболически активную систему, продуцирующую значительное количество биологически активных соединений, которые являются конечным звеном нейрогенной и гуморальной регуляции сосудистого тонуса, его антитромботической, противовоспалительной и антипролиферативной функции. Нормальная работа эндотелиального слоя позиционируется как ключевая в поддержании сосудистого равновесия.

Доказано, что эндотелиальная дисфункция является неотъемлемым компонентом в патогенезе практически всех заболеваний сердечно-сосудистой системы, таких как артериальная гипертензия, нарушение мозгового кровообращения, ишемическая болезнь сердца и т.д.

Многочисленные исследования последних лет направлены на изучение вопроса ранней диагностики нарушенного функционального состояния эндотелия и разработку целенаправленных патогенетически обоснованных путей коррекции данного состояния.

С целью выявления эндотелиальной дисфункции используют как лабораторные (например, определение в крови биологических маркеров - NO, эндотелина, молекулы адгезии, десквамированных эндотелиоцитов и т.д.), так и инструментальные методики – ультразвуковое дуплексное сканирование периферических артерий с проведением проб, коронарография и т.д.

В настоящей экспериментальной работе использовалось определение ряда биохимических маркеров, отражающих функциональное состояние эндотелия: стабильных конечных метаболитов оксида азота (II) (нитратов и нитритов) – самого мощного из известных эндогенных вазодилататоров; супероксиддисмутазы – фермента, являющегося компонентом антиоксидантной

системы организма; малонового диальдегида – маркера перекисного окисления липидов и оксидативного стресса; индуцибельной NO-синтазы – одной из форм фермента, принимающего участие в синтезе оксида азота на фоне провоспалительных состояний; С-реактивного белка – интегрального показателя воспалительной реакции. Приведены данные морфологического исследования зоны артериальной реконструкции.

Для определения исходных биохимических показателей был осуществлен забор крови у интактных животных. Значения исходных показателей были сопоставимы в контрольной и экспериментальных группах и не имели достоверных различий.

На фоне введения препарата L-NAME (неселективного ингибитора NO-синтаз) во всех группа (контрольной и экспериментальной) отмечается достоверное снижение уровня стабильных метаболитов оксида азота (II), индуцибельной NO-синтазы, при этом имеет место рост уровня малонового диальдегида, супероксиддисмутазы, С-реактивного белка (табл. 2). Выше представленные данные доказывают нарушение функционального состояния эндотелия, и как следствие, достоверно свидетельствуют о постановке модели L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции, которая дополнена оперативным вмешательством – аллопластика брюшного отдела аорты.

В послеоперационном периоде следует отметить стойкое снижение уровня оксида (II) в течение всего периода наблюдения, что говорит о выраженном угнетении функционального состояния эндотелия. Отмечается рост концентрации малонового диальдегида, как одного из маркеров активности системы перекисного окисления липидов, в ответ на операционную травму и снижение концентрации NO. Уровень СОД, являющий показателем активности антиоксидантной системы организма, по-видимому, компенсаторно повышается, в ответ на активацию системы ПОЛ. Имеет место повышение концентрации СРБ, в ответ на операционную травму, значение которого превышает дооперационный уровень в 2 раза. Кроме этого стоит отметить возрастание активности iNOS, с максимумом к 1 мес. На фоне роста

содержания iNOS – наиболее активного представителя NO-синтаз, отмечено стойкое снижение уровня оксида азота (II). Данное явление можно объяснить тем, что на фоне оксидативного стресса наиболее выраженно протекает реакция между NOи активными формами кислородных радикалов с образованием пероксинитрита ($ONOO^-$). Значение маркеров ЭД позволяет сделать вывод о том, что их уровень достоверно не отличается в группах животных, которым выполнена аллопластика брюшного отдела аорты различными синтетическими заплатами. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Уровень биохимических маркеров в контрольной группе в течение эксперимента(M±m)

Биомаркер	Тип заплаты	Период наблюдения					
		исход	Постановка модели	8-10 дней	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
NO, мкмоль/мл	PTFE	15,27±1,62	10,65±1,93	8,68±1,37*	10,48±1,64**	10,48±1,95**	10,62±1,33**
	дакрон	13,84±2,56	11,17±2,83	9,43±2,34**	9,40±2,74**	10,60±3,65**	11,46±2,83**
СОД, у.е. мг Hb	PTFE	0,25±0,02	0,30±0,04	0,48±0,02*	0,60±0,03*	0,73±0,03*	0,76±0,06*
	дакрон	0,31±0,02	0,40±0,01	0,54±0,02*	0,59±0,03*	0,66±0,03*	0,69±0,04*
МДА, нмоль/г Hb	PTFE	17,93±0,61	21,36±1,09	26,0±1,05*	27,78±0,57*	27,29±0,68*	24,97±0,96*
	дакрон	18,93±0,58	22,73±0,94	27,22±0,92*	28,57±0,47*	28,38±0,57*	25,97±0,9*
iNOS, пг/мл	PTFE	16,47±0,76	9,29±0,5	28,62±0,98*	28,75±0,48*	27,52±0,69*	23,33±2,18*
	дакрон	19,16±0,81	10,61±0,76	29,98±1,23*	32,79±1,56*	32,94±1,21*	30,04±1,42*
СРБ, мг/л	PTFE	24,41±3,21	26,87±4,19	49,99±3,07*	59,69±5,01*	55,54±4,83*	49,14±5,56*
	дакрон	26,28±3,24	29,41±3,05	46,14±3,39*	57,19±3,35*	55,81±4,57*	51,81±3,85*

Примечание: * - значимое отличие от уровня на момент постановки модели ($p<0,05$);

** - различия недостоверны в сравнении с уровнем на момент постановки модели ($p>0,05$);

В первой опытной группе, где в качестве эндотелиопротектора использовался розувастатин, в послеоперационном периоде отмечается тенденция к росту уровня NO, значение которого максимально через 6 мес. относительно постановки модели, при этом значение NO выше в группе, где материалом пластики был дакрон (16,71±3,24 мкмоль/мл и 13,69±1,08 мкмоль/мл соответственно), однако значения показателя недостоверны (рис. 13).

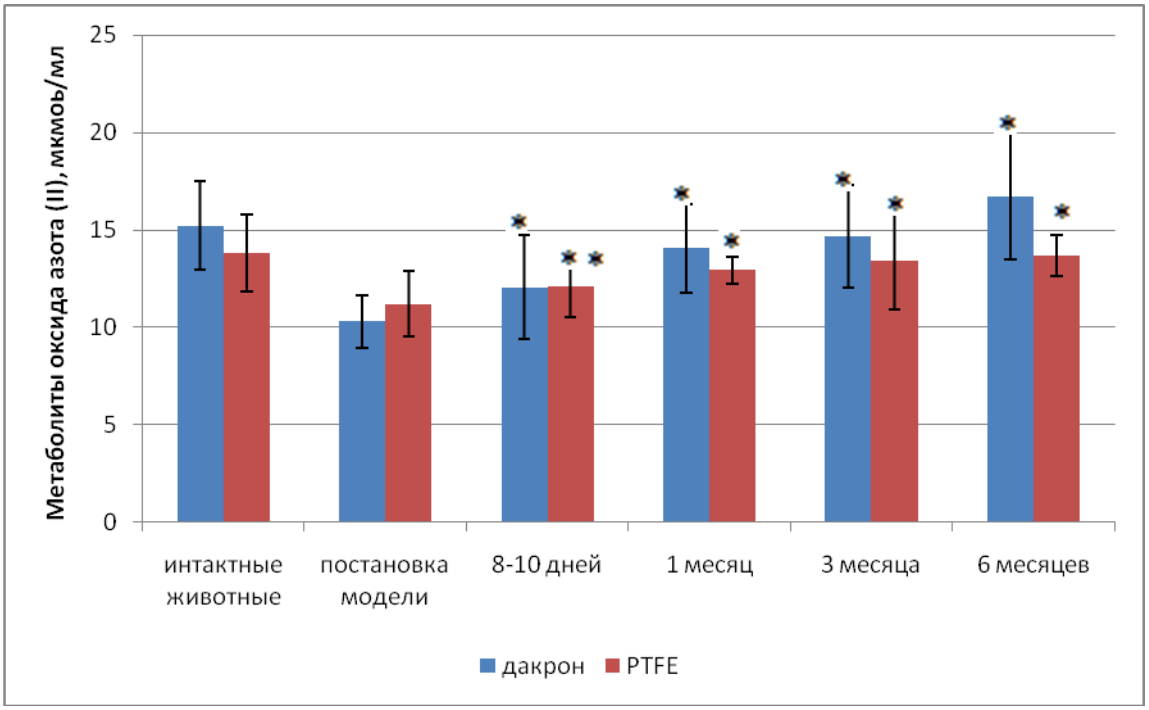


Рис. 13. Динамика уровня метаболитов оксида азота (II) в группе розувастатина

Примечание: * - значимое отличие от уровня на момент постановки модели ($p<0,05$);

** - различия недостоверны в сравнении с уровнем на момент постановки модели ($p>0,05$);

На фоне приема препарата отмечается прогрессирующий достоверный рост уровня СОД, который достигает максимального уровня к 3 месяцу (дакрон – 0,84±0,02 у.е. мг Hb; PTFE – 0,87±0,03 у.е. мг Hb) и лишь незначительно снижается к 6 месяцам (рис. 14).

Концентрация малонового диальдегида в раннем послеоперационном периоде (8-10 сутки) повышается до 26,35±0,54 нмоль/г Hb, однако уже к первому месяцу отмечено падение концентрации МДА, что свидетельствует о снижении активности перекисного окисления липидов. В сроки до 6 месяцев уровень показателя достигает значений на момент постановки модели (рис. 15).

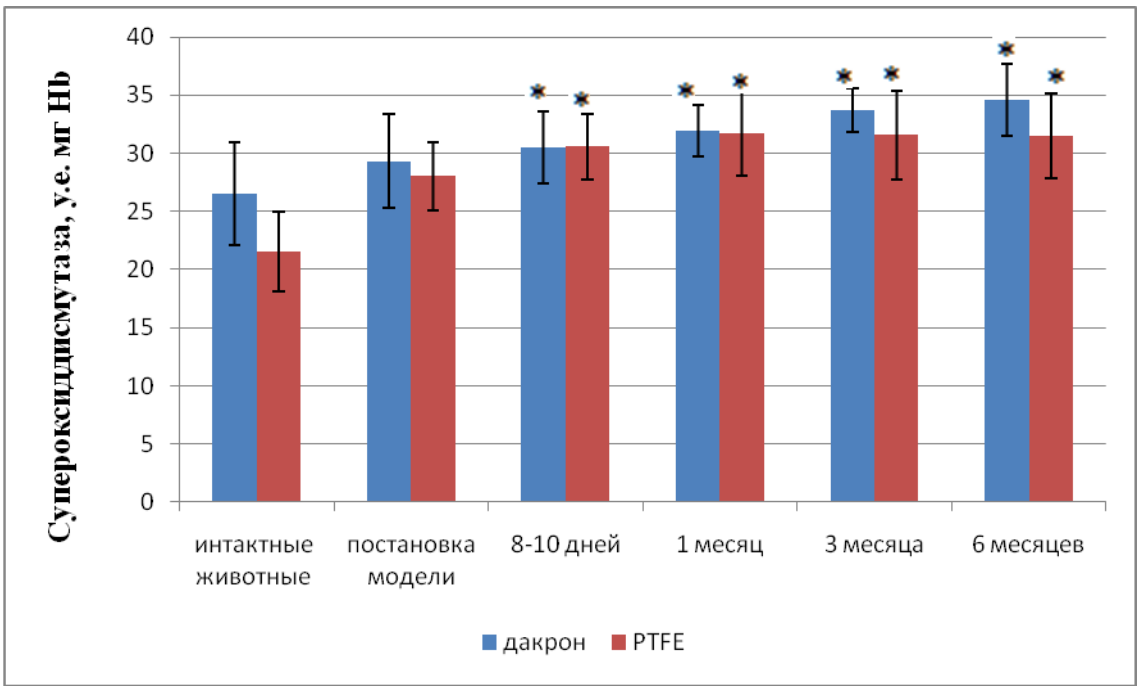


Рис. 14. Динамика уровня супероксиддисмутазы в группе розувастатина

Примечание: * - значимое отличие от уровня на момент постановки модели ($p<0,05$);

** - различия недостоверны в сравнении с уровнем на момент постановки модели ($p>0,05$);

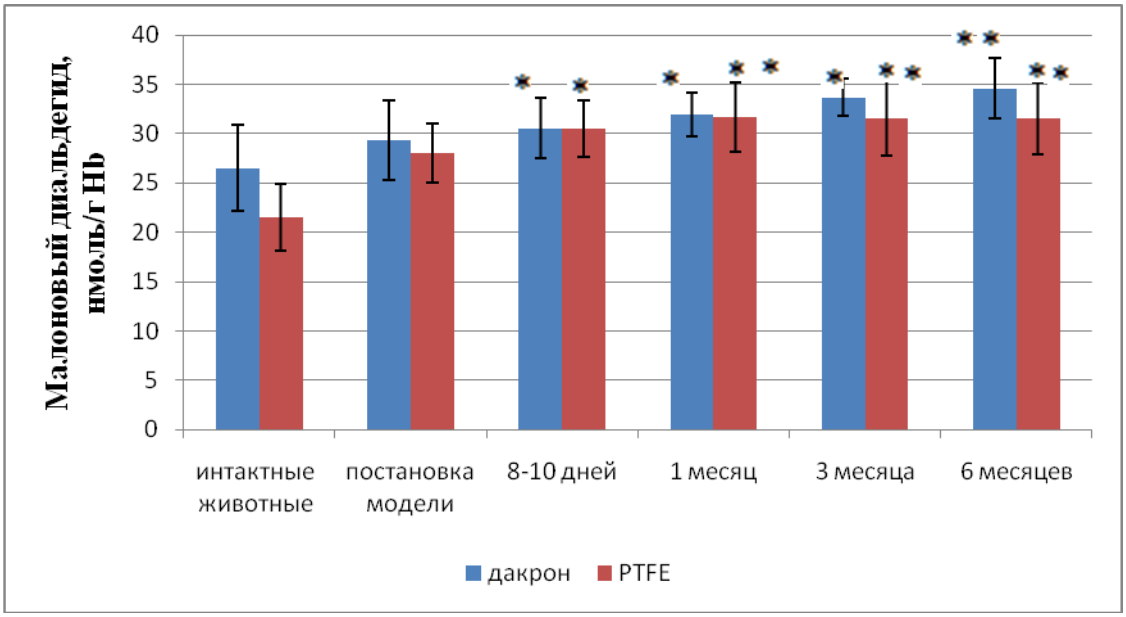


Рис. 15. Уровень малонового диальдегида в группе розувастатина

Примечание: * - значимое отличие от уровня на момент постановки модели ($p<0,05$);

** - различия недостоверны в сравнении с уровнем на момент постановки модели ($p>0,05$);

Уровень iNOS после постановки модели резко возрастает к 8-10 суткам наблюдения (дакрон – 24,56±1,19 пг/мл и PTFE – 25,14 пг/мл), при этом за весь

период наблюдения отсутствует достоверное снижение данного маркера ЭД относительно значения на момент постановки модели (рис.16).

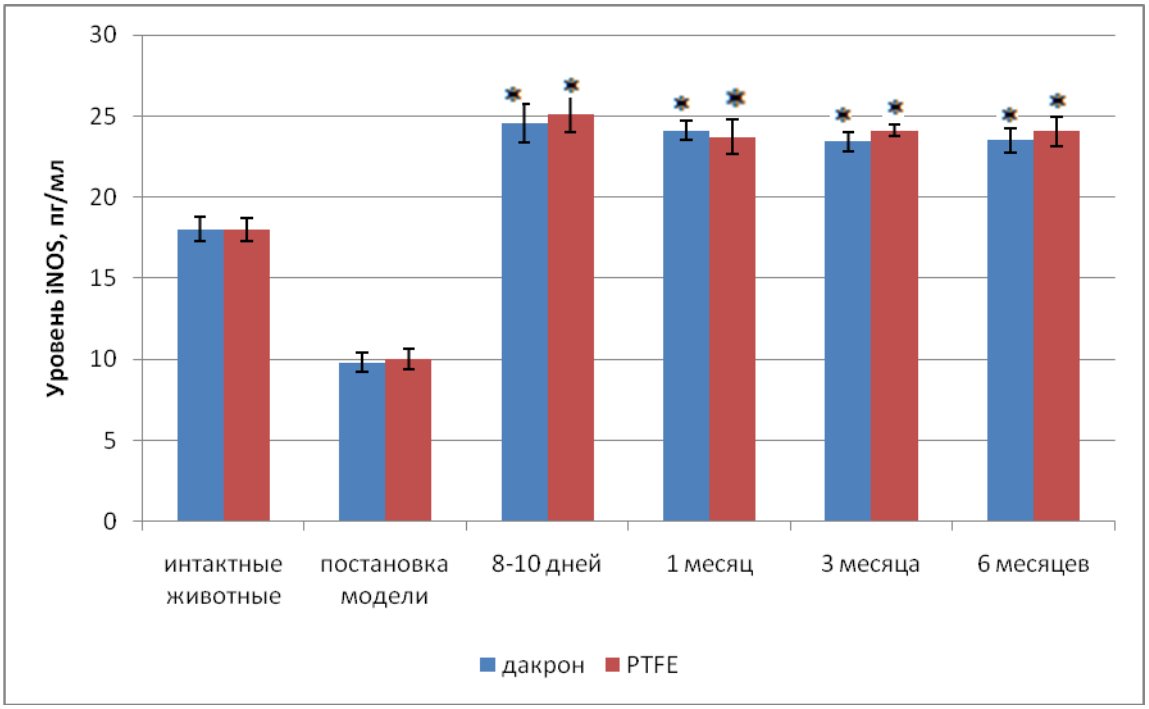


Рис. 16. Уровень iNOS в группе розувастатина

Примечание: * - значимое отличие от уровня на момент постановки модели ($p<0,05$);

** - различия недостоверны в сравнении с уровнем на момент постановки модели ($p>0,05$);

С-реактивный белок резко возрастает в ответ на введение L-NAME и операционную травму и сохраняет стабильно высокое значение на протяжении всего периода наблюдения, что говорит об отсутствии противовоспалительного эффекта со стороны розувастатина (рис. 17).

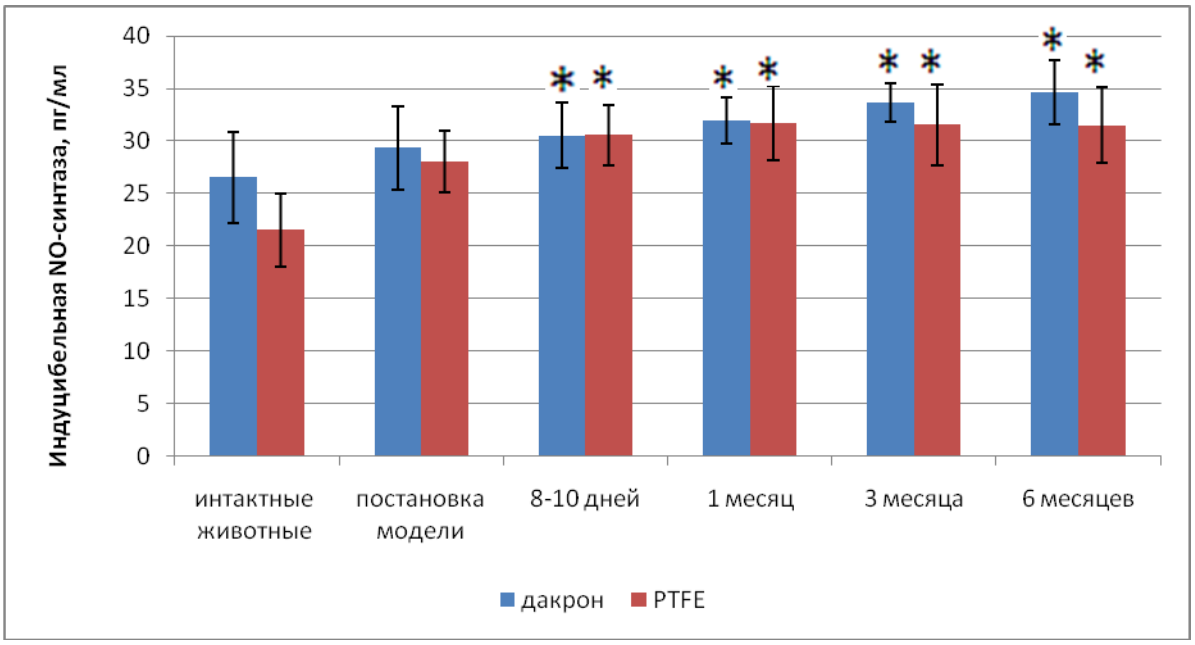


Рис. 17. Динамика СРБ в группе розувастатина

Примечание: * - значимое отличие от уровня на момент постановки модели (p<0,05);

** - различия недостоверны в сравнении с уровнем на момент постановки модели (p>0,05);

Во второй опытной группе, коррекция эндотелиальной дисфункции проводилась комбинацией розувастатина с L-аргинином (экзогенным субстратом NO-синтаз в синтезе оксида азота (II)). Общие тенденции изменения биохимических показателей сходны с предыдущей опытной группой, однако следует отметить некоторые особенности. Стоит отметить, что уже к 1 месяцу уровень NOпревышает значение показателя у интактных животных (17,01±2,48 мкмоль/мл и 15,96±2,11 мкмоль/мл). Значение NO в послеоперационном периоде увеличивается в течение всего периода наблюдения и достигает максимума к 6 месяцам (19,26±2,37 мкмоль/мл), что превышает аналогично значение в группе, где проводилась монотерапия ЭД розувастатином, однако отличие показателей недостоверно. По-видимому, данное явление связано с комбинированным эндотелиопротективным действием комбинации препаратов, выражающееся в стимуляции выработки NO. Отмечен достоверный рост уровня СОД уже к 8-10 суткам (0,54±0,01у.е. мг Hb), максимальное значение показатель достигает к 3ему месяцу наблюдения, сохраняя свое значение до окончания эксперимента. Вышеизложенное говорит

о стимуляции антиоксидантной системы организма на фоне комбинированной терапии. Одновременно с ростом СОД снижается уровень МДА в течение всего периода наблюдения, свидетельствующий об ингибировании системы ПОЛ. Значение индуцибельной NO-синтазы в раннем послеоперационном увеличивается, достигая к 1 мес. - 28,7±0,98 пг/мл, в дальнейшем уровень маркера постепенно достоверно снижается к 6 мес. – 23,74±,63 пг/мл. На фоне снижения уровня iNOS после 1 мес. параллельно происходит рост метаболитов оксида азота (II), что свидетельствует о превалировании синтеза NO за счет eNOS. Значение СРБ увеличивается в послеоперационном периоде и сохраняет свое значение на протяжении всего эксперимента. Достоверных различий между биохимическими показателями у животных с различным материалом пластики не выявлено. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Уровень биохимических маркеров в группе розувастатин + L-аргинин в течение эксперимента (M±m).

Биомаркер	Тип заплаты	Период наблюдения					
		исход	Постановка модели	8-10 дней	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
NO, мкмоль/мл	PTFE	15,84±2,09	10,77±1,68	13,67±1,62*	17,06±2,05*	19,84±2,44*	19,69±1,33*
	дакрон	16,07±2,26	11,63±2,02	14,26±2,8*	16,96±2,99*	18,21±3,78*	18,82±3,14*
СОД, у.е. мг Hb	PTFE	0,27±0,01	0,33±0,02	0,52±0,02*	0,82±0,03*	0,97±0,04*	0,98±0,04*
	дакрон	0,28±0,01	0,34±0,02	0,55±0,02*	0,81±0,02*	1.0±0,03*	0,97±0,02*
МДА, нмоль/г Hb	PTFE	18,48±0,32	22,2±1,01	25,95±0,71*	23,42±0,95**	21,29±0,55**	20,82±0,61**
	дакрон	18,79±0,45	22,04±0,58	25,14±0,43*	21,95±0,53**	20,57±0,6*	19,94±1,0*
iNOS, пг/мл	PTFE	17,78±0,75	8,94±0,33	25,02±1,2*	31,01±1,46*	27,72±1,37*	24,45±1,13*
	дакрон	17,56±0,91	8,71±0,52	27,3±1,26*	26,39±0,68*	27,46±1,17*	23,02±0,53*
СРБ, мг/л	PTFE	26,28±2,9	27,86±2,7	49,59±4,67*	56,71±3,45*	55,92±2,33*	56,59±1,93*
	дакрон	25,62±3,23	27,59±3,24	49,89±5,36*	54,94±5,0*	56,55±3,36*	53,71±4,53*

Примечание: * - значимое отличие от уровня на момент постановки модели ($p<0,05$);

** - различия недостоверны в сравнении с уровнем на момент постановки модели ($p>0,05$);

В третьей опытной группе, для коррекции нарушенного функционального состояния эндотелия использовался селективный НПВС – мелоксикам. Стоит отметить, что после постановки модели уровень NO остается стабильно низким и не достигает уровня значений интактного животного. Значения NO на различных сроках наблюдения сопоставимы с уровнем NO контрольной группы и достоверно не отличаются, что свидетельствует об отсутствии эндотелиопротективного эффекта со стороны мелоксикама (рис. 18). Увеличение СОД в после постановки модели (8-10 дней – 0,46±0,01 у.е. / мг Hb; 3 мес. – 0,76±0,02 у.е. / мг Hb), по-видимому, связано с компенсаторной реакцией на действие L-NAME и операционную травму (рис. 19). Значение МДА возрастает в раннем послеоперационном периоде, имея максимум к 1 мес. – 27,38±0,38 нмоль/г Hb, в дальнейшем уровень его снижается, однако уровня постановки модели не достигает (6 мес. – 24,09±0,62 нмоль/г Hb) (рис. 20). iNOS резко возрастает уже к 8-10 суткам (30,81±0,97 пг/мл) и сохраняет свое значение в течение всего эксперимента. По-видимому, тот незначительный рост NO в данной группе можно связать именно с активацией iNOS (рис. 21). Уровень СРБ, как интегральный индикатор воспаления, незначительно возрастает относительно постановки модели (30,55±2,88 мг/л и 28,67±3,48 мг/л) и сохраняет относительно низкое значение на протяжении всего эксперимента (1 мес. – 32,63±3,11 мг/л: 6 мес. – 33,06±3,61 мг/л). При этом уровень СРБ достоверно отличается от аналогичных значений в контрольной и опытных группах, что свидетельствует о выраженном противовоспалительном действии мелоксикама (рис. 22).

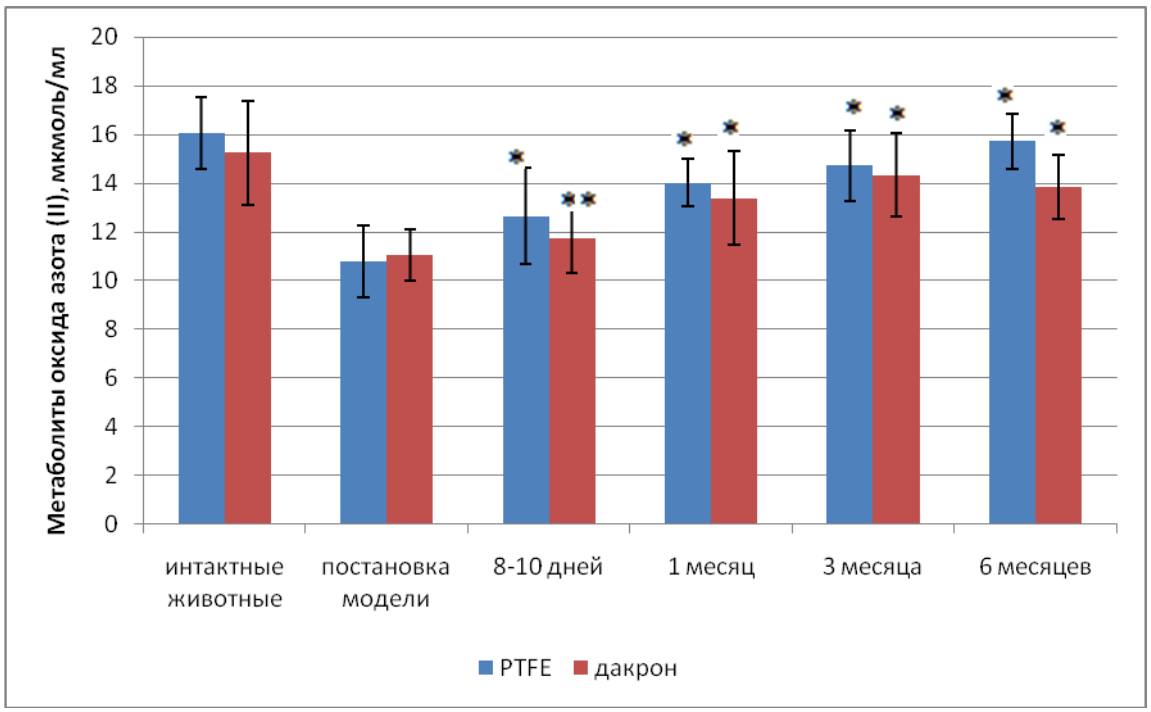


Рис. 18. Динамика уровня метаболитов оксида азота (II) в группе мелоксикама

Примечание: * - значимое отличие от уровня на момент постановки модели ($p<0,05$);

** - различия недостоверны в сравнении с уровнем на момент постановки модели ($p>0,05$);

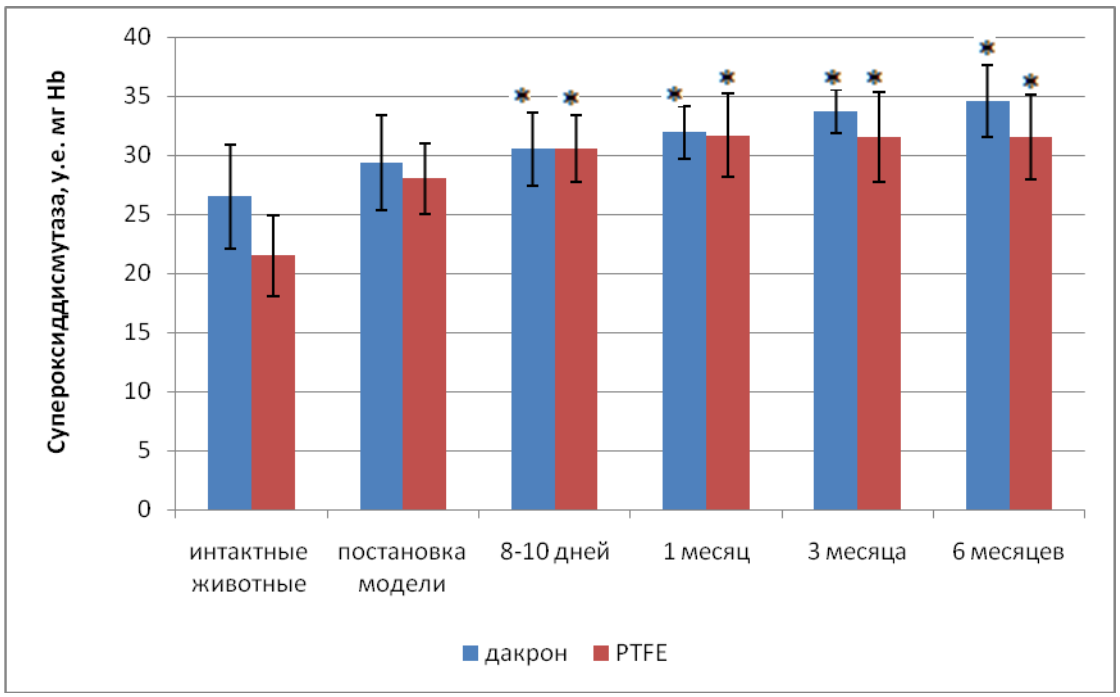


Рис. 19. Динамика уровня супероксиддисмутазы в группе мелоксикама

Примечание: * - значимое отличие от уровня на момент постановки модели ($p<0,05$);

** - различия недостоверны в сравнении с уровнем на момент постановки модели ($p>0,05$);

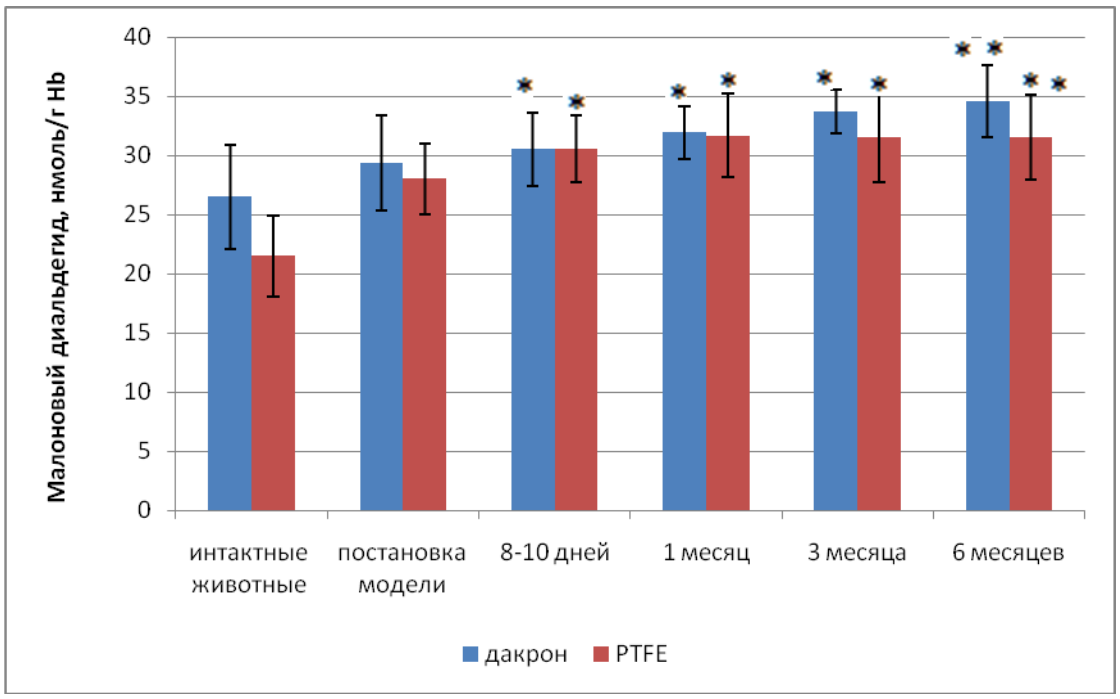


Рис. 20. Динамика уровня малонового диальдегида в группе мелоксикама

Примечание: * - значимое отличие от уровня на момент постановки модели (p<0,05);

** - различия недостоверны в сравнении с уровнем на момент постановки модели (p>0,05);

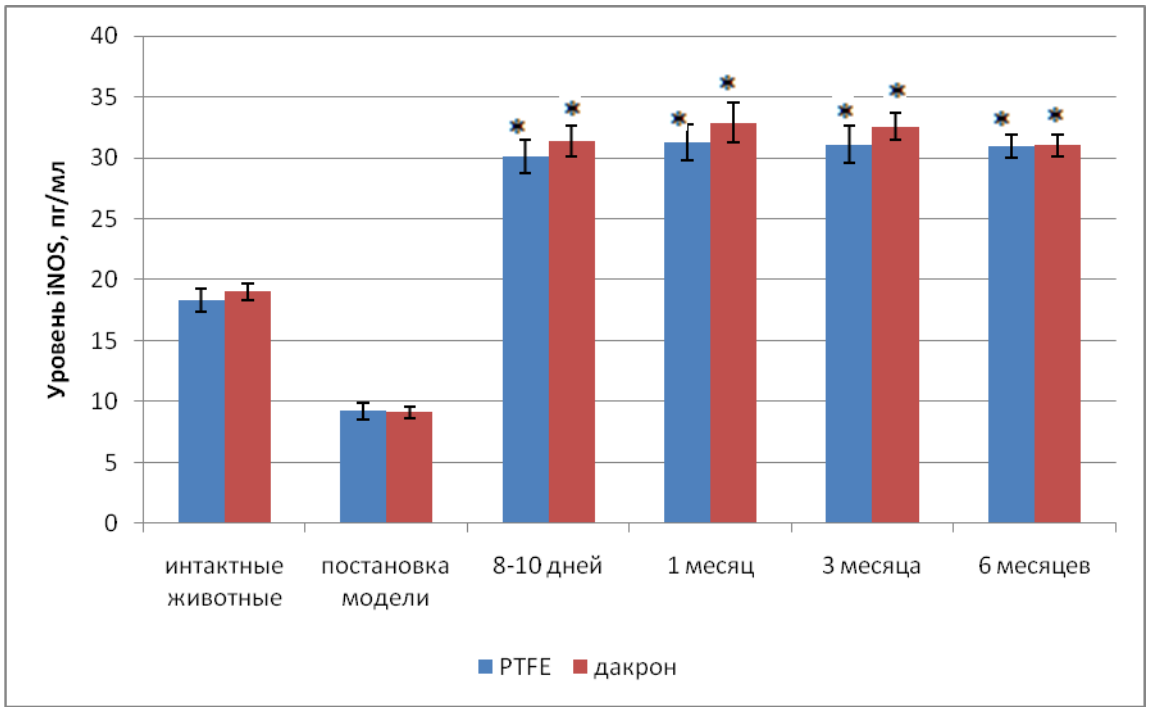


Рис. 21. Динамика уровня iNOS в группе мелоксикама

Примечание: * - значимое отличие от уровня на момент постановки модели (p<0,05);

** - различия недостоверны в сравнении с уровнем на момент постановки модели (p>0,05);

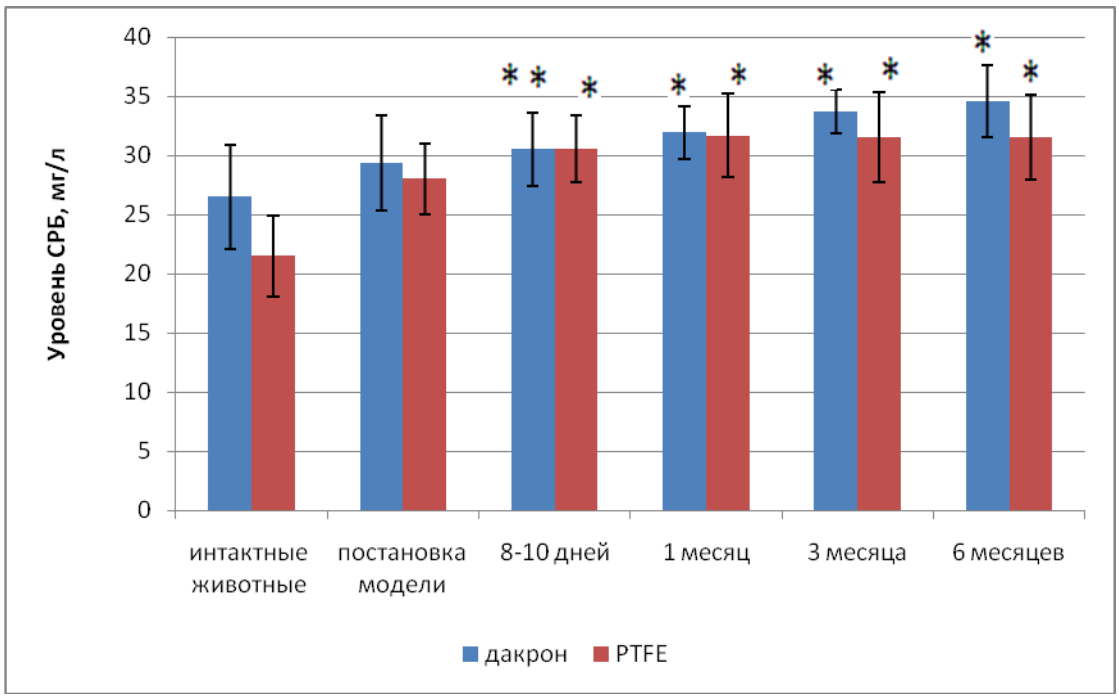


Рис. 22. Динамика уровня СРБ в группе мелоксикама

Примечание: * - значимое отличие от уровня на момент постановки модели (p<0,05);

** - различия недостоверны в сравнении с уровнем на момент постановки модели (p>0,05);

3.2. Морфологическая картина в зоне артериальной реконструкции в исследуемых группах на момент окончания эксперимента.

Контрольная группа. Пластика сосуда политетрафторэтиленом (PTFE).

Отмечается утолщение стенки сосуда в результате интерстициального отека всех слоев. Определяется истончение эндотелия, сморщивание эндотелиоцитов, а во многих местах, и вообще отсутствие эндотелиальной выстилки в просвете сосуда. В субэндотелиальном слое наблюдается набухание волокон, интерстициальный отек, стертость внутренней эластической мембраны, ее базофилия, сегментация эластических волокон.

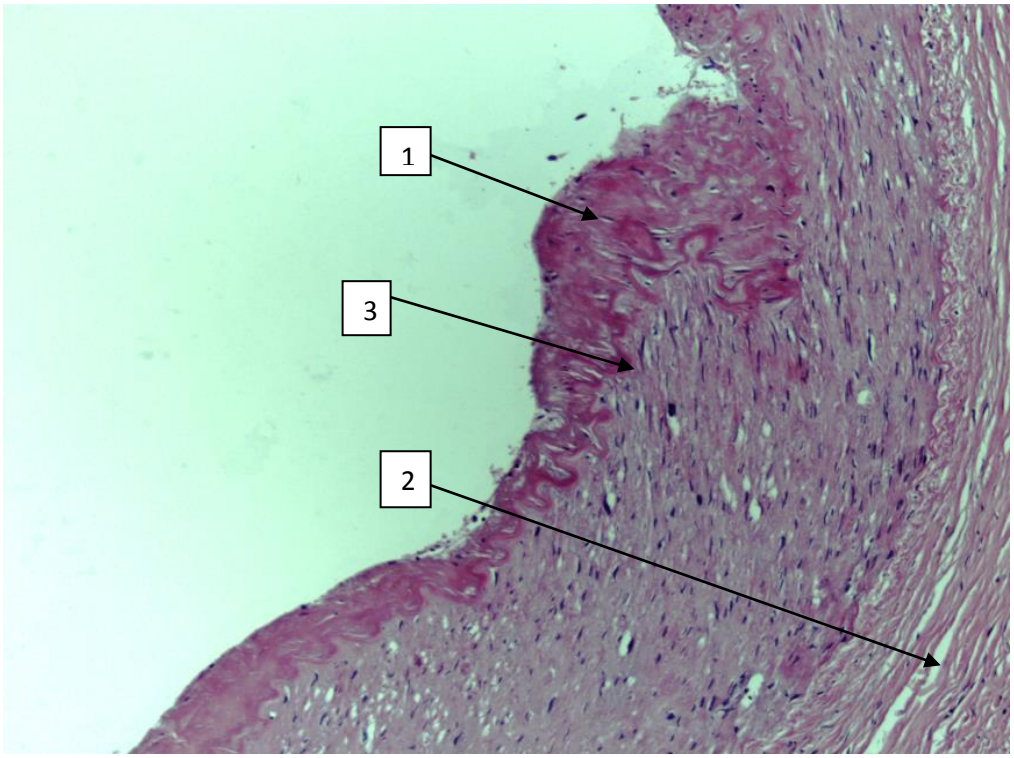


Рис. 23. Утолщение стенки сосуда, уплощение эндотелия (1), набухание волоконного каркаса (2), базофилия эластической мембраны (3). Окраска гематоксилином и эозином. Х 200

Интима рельефная, неравномерно утолщена, с явлениями гиперплазии, с выраженными дистрофическими изменениями и наличием разволокнения волоконного каркаса, что создает наличие оптически пустых ячеек. Отмечено наличие признаков плазморрагий. Эндотелий неравномерно расположенный, с набуханием отдельных клеток.

Внутренняя эластическая мембрана неравномерно утолщена, с наличием глубоких складок и фрагментацией.

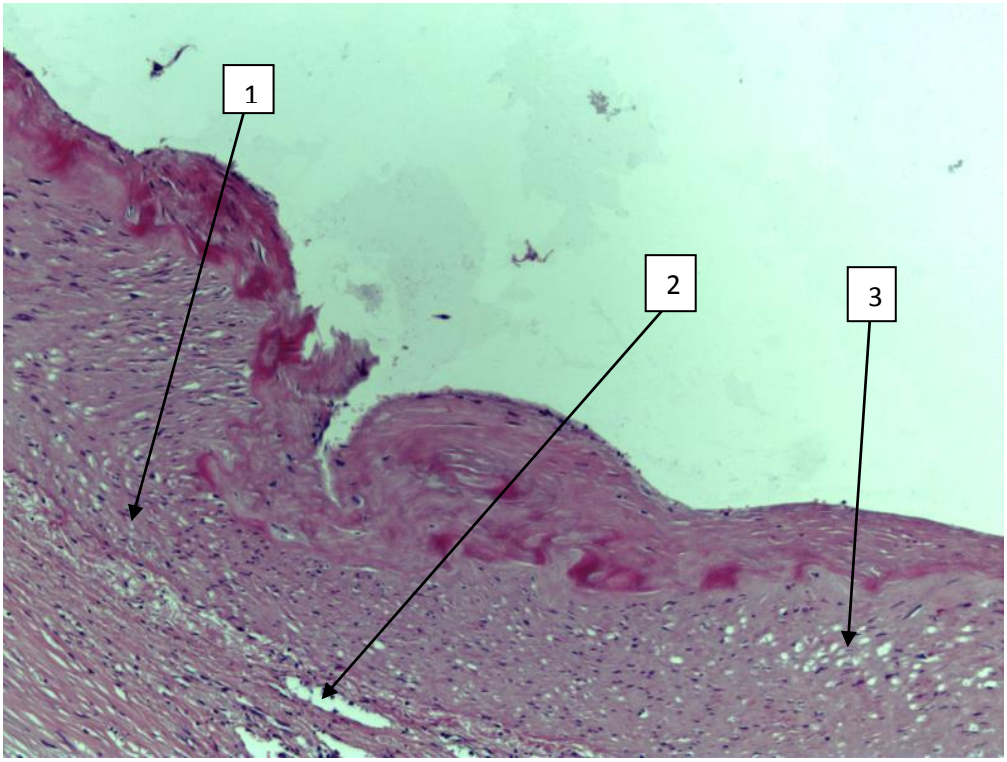


Рис. 24. Неравномерное утолщение внутренней эластической мембраны (1), фрагментация и набухание волоконного компонента (2), очаги пикринофилии (3). Окраска гематоксилином и эозином. Х 200

Средняя оболочка и адвентиция с явлениями мозаичной пикрино- и фуксинофилии, эластический компонент фрагментирован, с набухание волокон и нередкими фигурами деформации волоконного каркаса. Адвентиция, преимущественно вокруг собственных сосудов очагово гипертрофированна, с наличием лимфоплазмоцитарной инфильтрации, с примесью эозинофилов, преимущественно вокруг собственных сосудов.

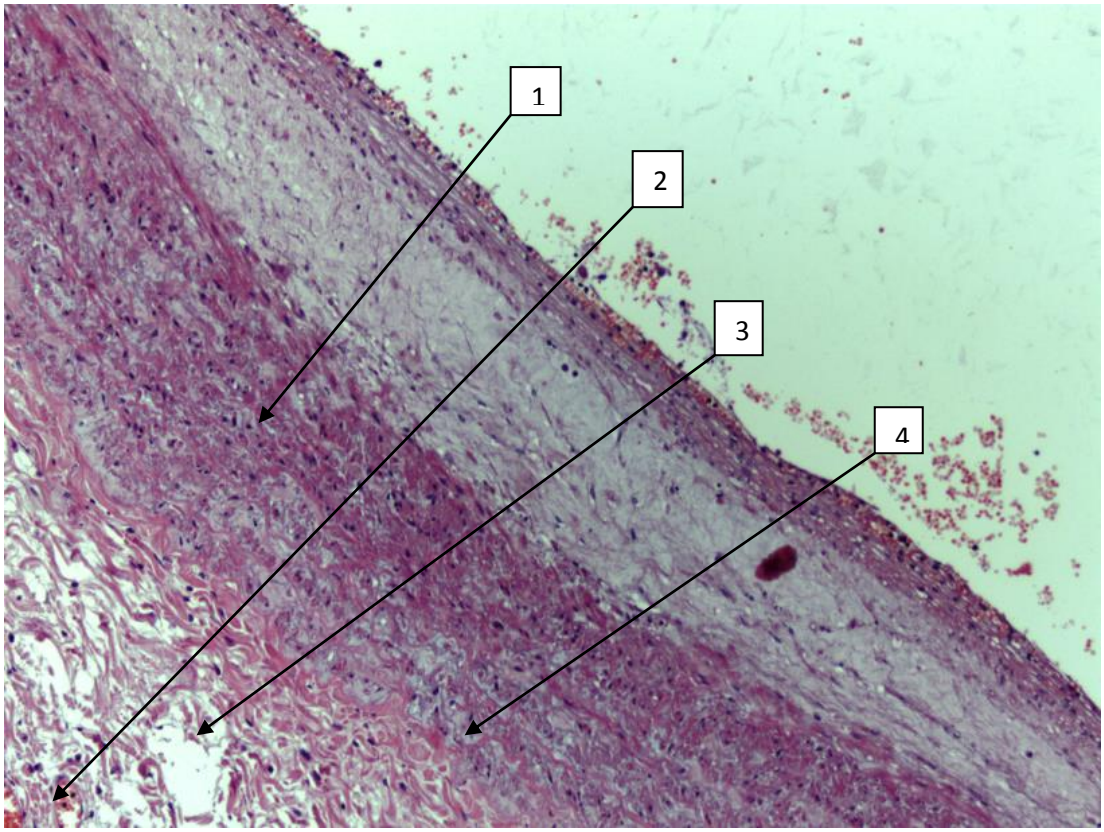


Рис. 25. Выраженный интерстициальный отек средней оболочки и адвентиции (1). Полнокровие «vasa vasorum» (2) , периваскулярный отек (3), умеренно выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация (4). Окраска гематоксилином и эозином. Х 100

Контрольная группа. Пластика сосуда дакроном.

В данной группе претерпевают изменения все слои сосуда, от интимы, до адвентиции. В адвентиции изменения более выражены. Стенка сосуда эластического типа, эндотелий утолщен, на многих участках слущен, субэндотелиальный слой набухший, стертость внутренней эластической мембраны, ее базофилия, сегментация эластических волокон. В зоне прилегания протеза, в адвентиции определяется полнокровие капилляров и гиперхромазией эндотелия последних, в некоторых сосудах адвентиции лейкостаз и эритродиапедез. Основное вещество адвентиции и средней оболочки с базофилией, сегментарными разрывами коллагеновых фибрилл, формированием концентрических структур.

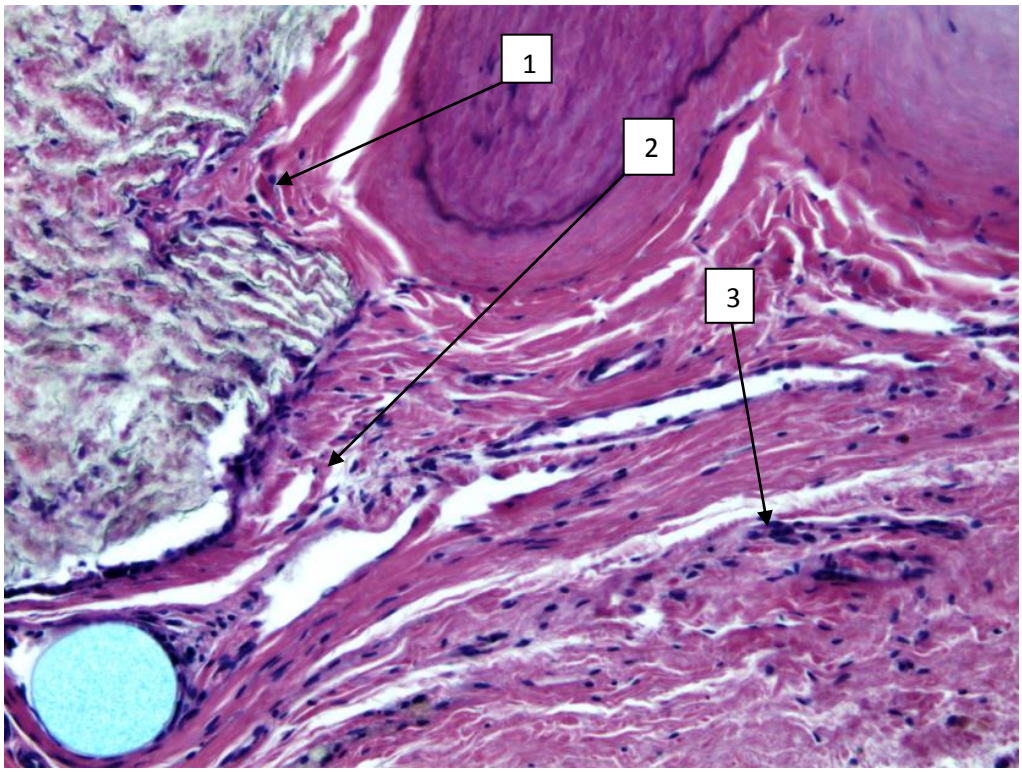


Рис. 26. Фрагмент ткани протеза, прилежащий к сосуду: конденсация и разрывы коллагеновых фибрилл (1), интерстициальный отек (2), очагово-диффузная лимфоидно-макрофагальная инфильтрация (3).
Окраска гематоксилином и эозином. Х 200

Клеточная реакция на протез со стороны адвентиции выраженная, проявляющаяся в основном в выраженной диффузной полиморфноклеточной инфильтрацией с минимальным количеством клеток рассасывания и макрофагов.

Среди клеток инфильтрата, определяются единичные плазмоциты и тучные клетки в разной стадии дегрануляции. Средняя оболочка рыхлая, базофильная, с окончатым расположением эластических волокон, очаговым межуточным отеком. Отмечается миксоматоз медии очагового характера.

Интима в данной группе с признаками гиперплазии, в основном, лишена эндотелиальной выстилки, сохраненный эндотелий резко уплощен, ядро вытянутое, гиперхромное.

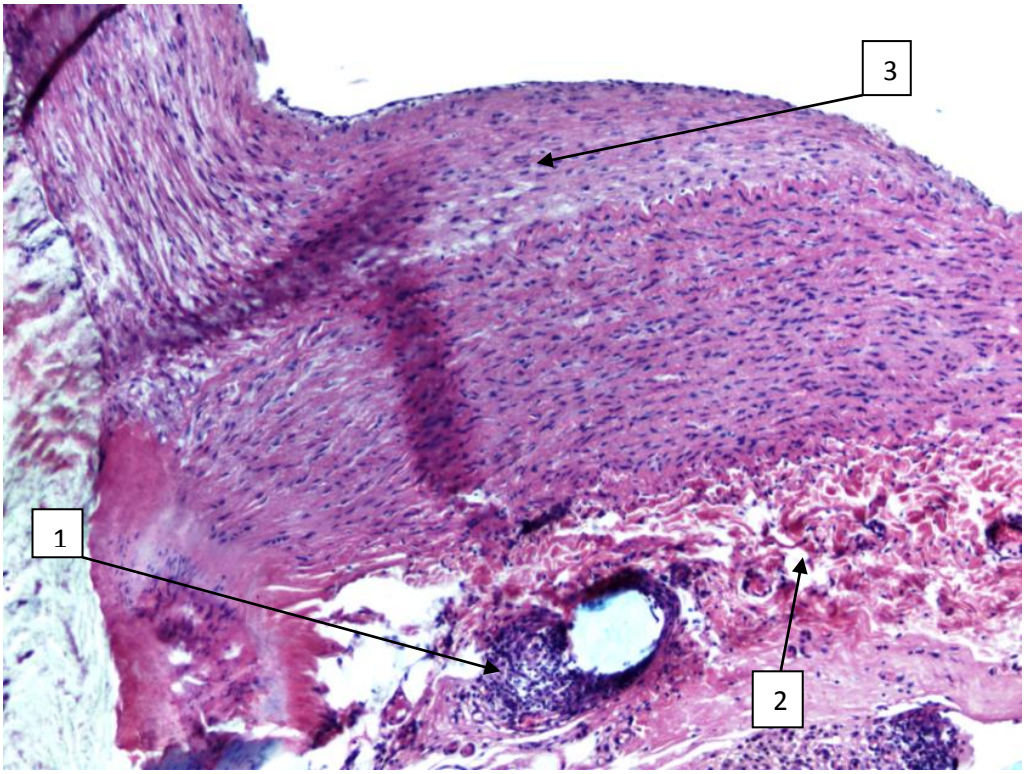


Рис. 27. Диффузная полиморфноклеточная инфильтрация с небольшим количеством клеток рассасывания, плазмоцитов (1). Разрыхление средней оболочки, очаговый межуточный отек (2). Признаки гиперплазии интимы, с резко уплощенным эндотелием (3). Окраска гематоксилином и эозином. Х 100

Местами, к лишенной эндотелиальной выстилки гиперплазированной интиме прилежат фрагменты тромботических масс. Внутренняя эластическая мембрана сформирована, прерывиста, очагово утолщена и базофильна.

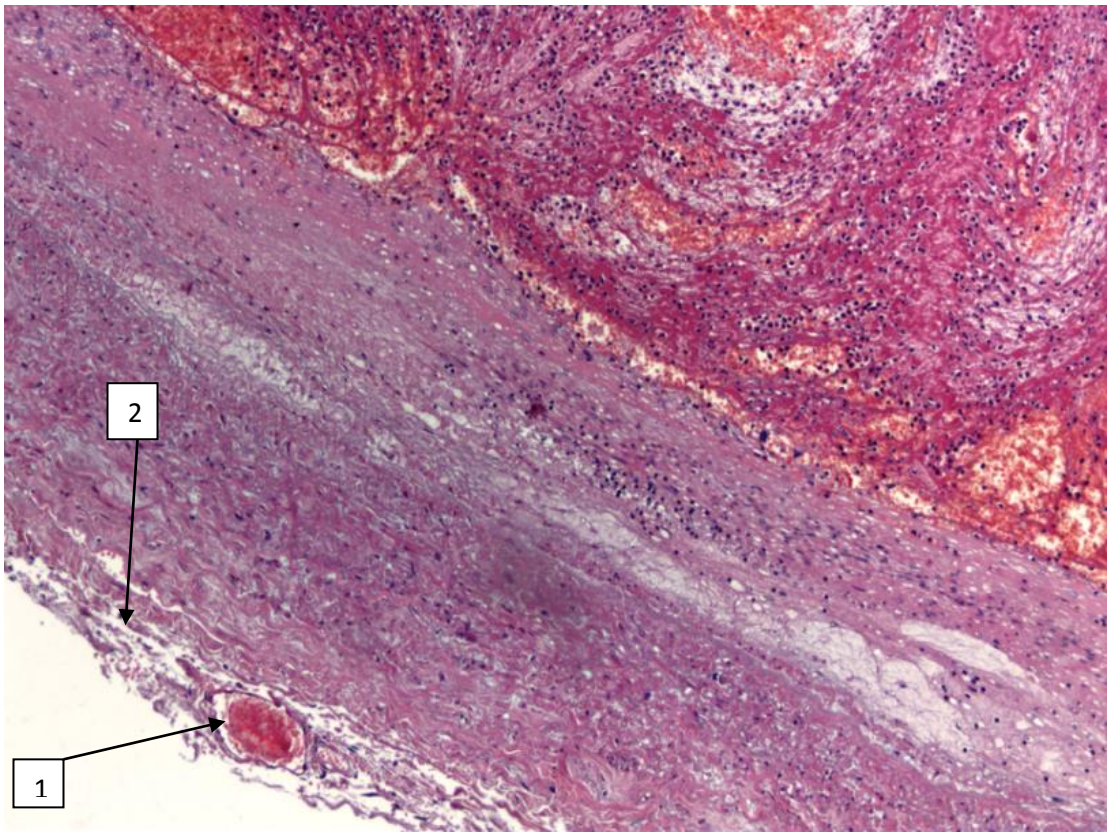


Рис. 28. Фрагменты смешанного тромба, прилежащие к гиперплазированной интиме (1). Поля десквамации уплощенного эндотелия (2). Окраска гематоксилином и эозином. Х100

В опытных группах, характер морфологических изменений не зависит от характера использованного синтетического материала. Не выявлено различий в тканевых реакциях и специфичности изменений при использовании дакрона и PTFE

Опытная группа 1 (Розувастатин).

Адвентициальная оболочка плотная, сосуды преимущественно расширены, местами полнокровны, эндотелий плотный, ядра четкие, базофильные. В адвентиции, как в участках прилежащих к протезу, так и на всем протяжении, умеренно выраженная очаговая инфильтрация преимущественно мононуклеарными лейкоцитами. Клеточная реакция на ткань протеза умеренно выраженная, в основном проявляющаяся распределением полиморфноклеточного экссудата по ходу волокон основного вещества и вокруг собственных сосудов

адвентиции. Клетки инородных тел практически не встречается. Ткань протеза окутывается нежными каркасом из фиброзной ткани, без явления реакции на протез, проявляющегося продуктивным воспалением.

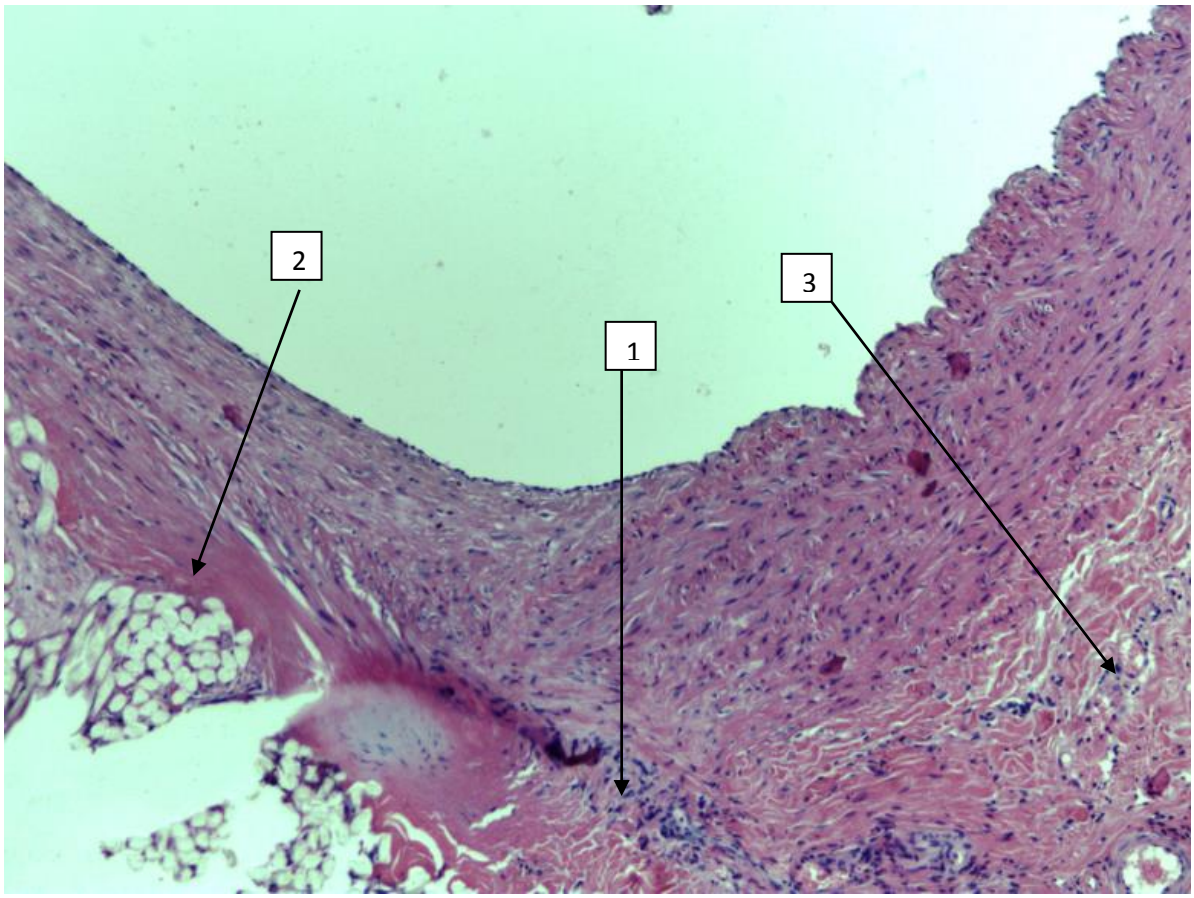


Рис. 29. В участках прилежащих к протезу, умеренно выраженная очаговая инфильтрация мононуклеарами (1). Ткань протеза окутывается нежными каркасом из фиброзной ткани (2), без явления реакции на протез, скудная лимфогистиоцитарная инфильтрация адвентиции (3). Окраска гематоксилином и эозином. Х 100

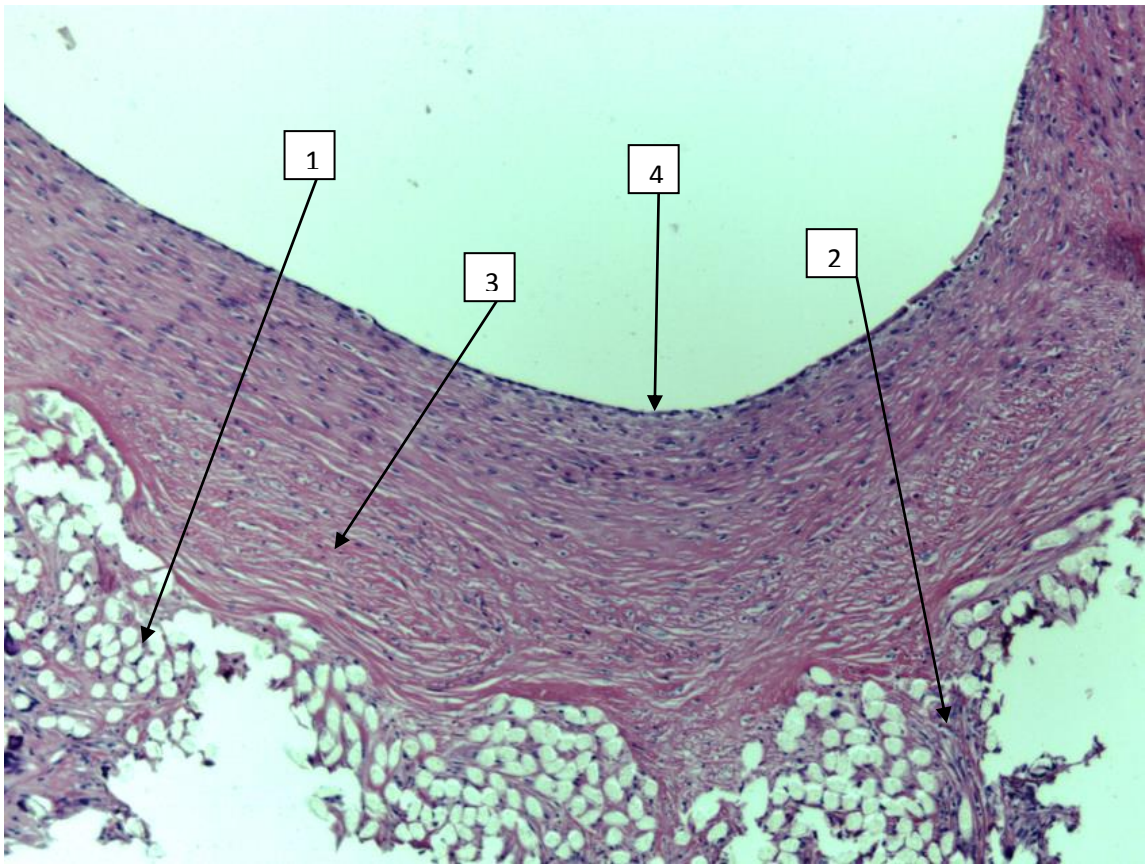


Рис. 30. Ткань протеза с каркасом из фиброзной ткани, без воспалительной реакции на протез (1), скудная лимфогистиоцитарная инфильтрация адвентиции (2). Медия и интима образована однонаправленными волокнами, формирующие волоконный каркас (3), эндотелий уплощенный (4). Окраска гематоксилином и эозином. Х 100

В месте прилежания ткани протеза к меди и интиме, четко определяется умеренно выраженная очагово гиперплазированная интима. Внутренняя эластическая мембрана извита, фуксинофильная, складчатость ее умеренная, не определяется фигур фрагментации.

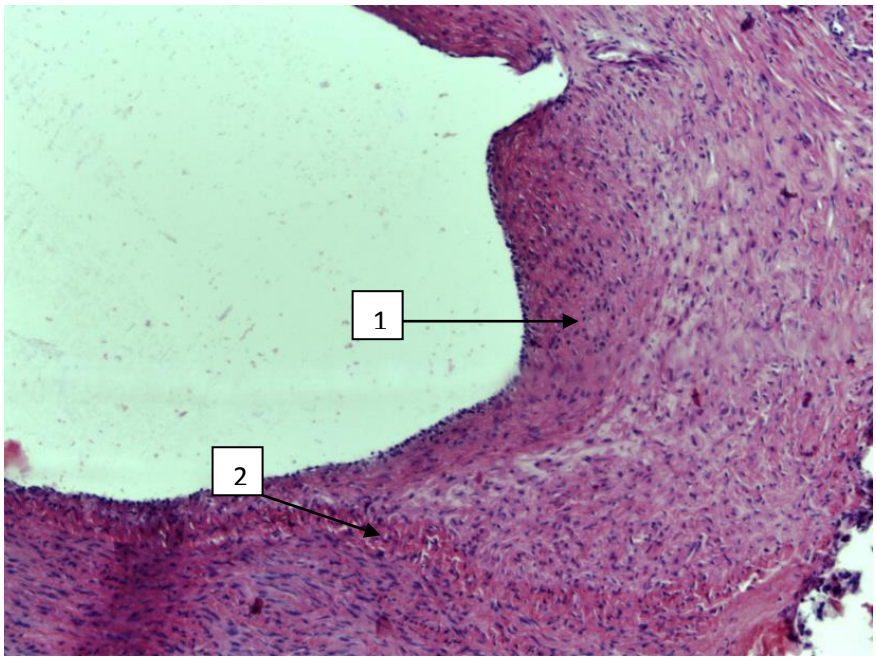


Рис. 31. Умеренно выраженная очагово гиперплазированная интима (1), эндотелий уплощенный (2). Окраска гематоксилином и эозином. Х 100

Определяются небольшие участки отслоения гиперплазированной интимы от средней оболочки, но данный феномен мало выражен.

Медиа плотная, широкая, местами с очагами разряжения, очаговая базофилия и межуточный отек. Волокна, в основном однонаправленные, местами прерывистые.

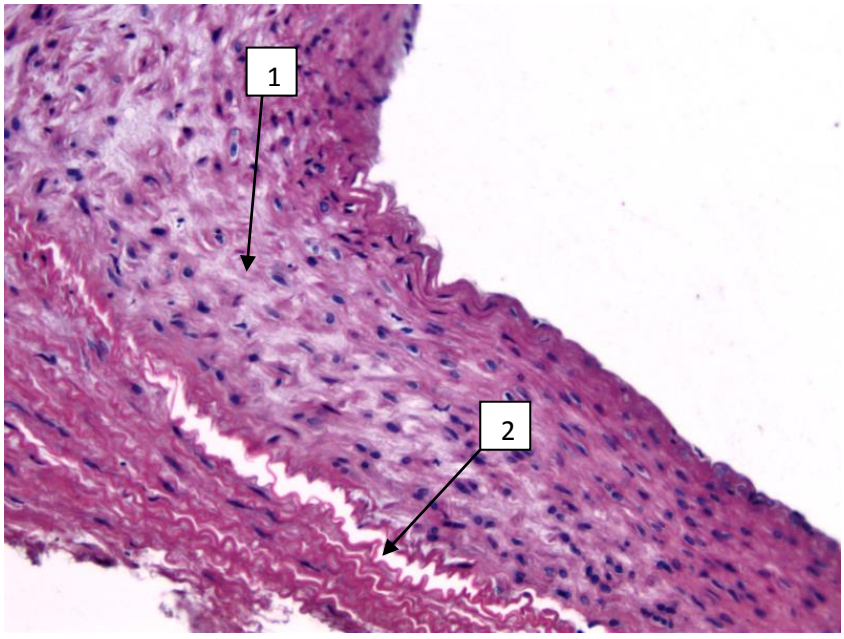


Рис. 32. Плотная медиа, широкая, с фокусами разряжения (1), межуточный отек (2).Окраска гематоксилином и эозином. Х 200

Адвентиция с расширенными сосудами, периваскулярной полиморфноклеточной инфильтрацией, местами капилляры лишены просвета, узкие, эндотелий уплощенный, ядро не контурируется.

Опытная группа 2 (Розувастатин + Аргинин).

В препарате стенка артерии, в которой четко определяются все слои. В адвентиции и средней оболочке воспалительной инфильтрации не обнаруживается, отмечаются единично полнокровные сосуды адвентиции. В зоне протезирования, определяется очаговая макрофагально-плазмоцитарная инфильтрация. Редко встречаются клетки инородных тел.

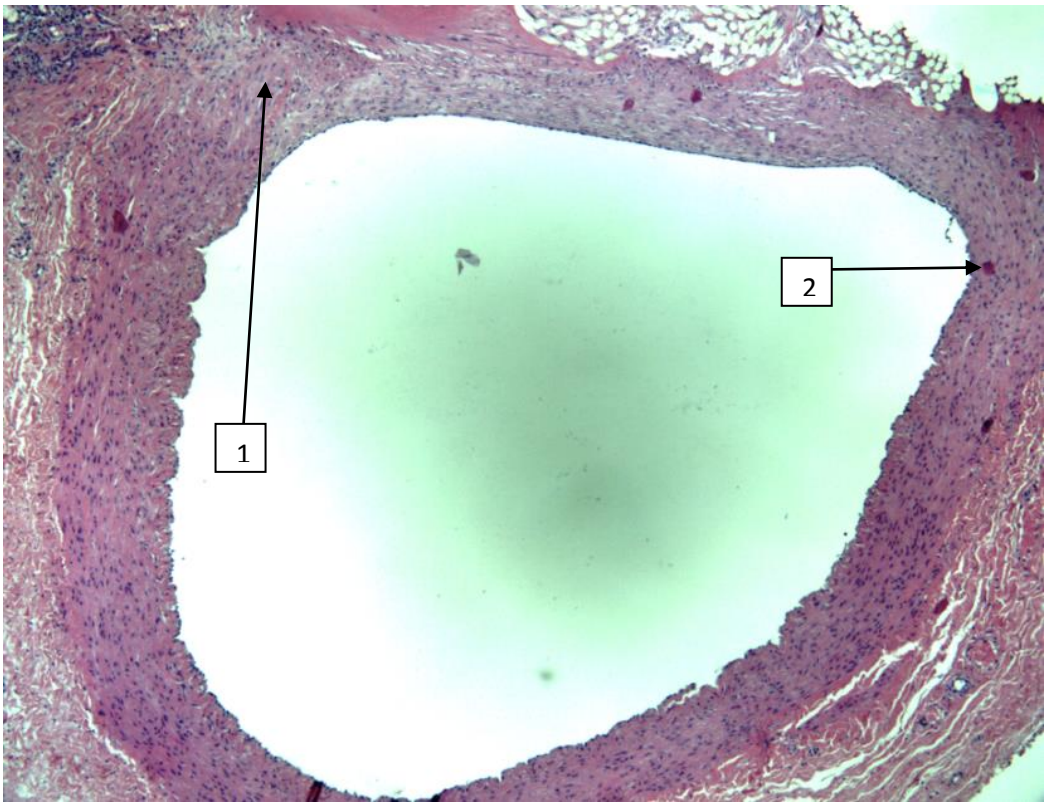


Рис. 33. Поперечный срез артериального сосуда с отсутствием в средней оболочке воспалительной инфильтрации (1); единично полнокровные сосуды адвентиции (2). Окраска гематоксилином и эозином. Х 50

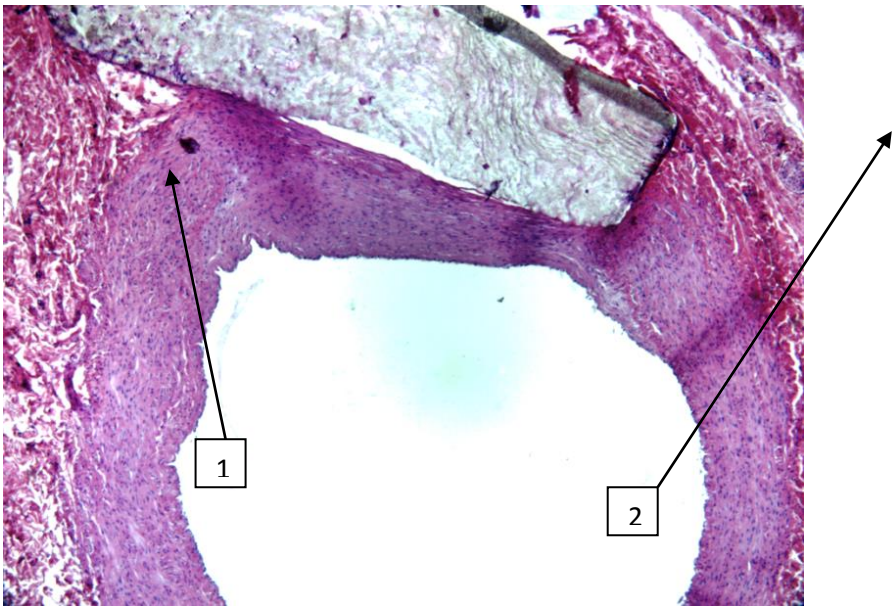


Рис. 34. Поперечный срез артериального сосуда с элементами ткани протеза с очаговой умеренной макрофагальной инфильтрацией (1) в зоне протеза и единично полнокровными сосудами адвентиции (2). Окраска гематоксилином и эозином. Х 50

Внутренняя эластическая мембрана бледная, с очагами базофилии, на некоторых участках гомогенезирована. Средняя оболочка с нежной базофилией.

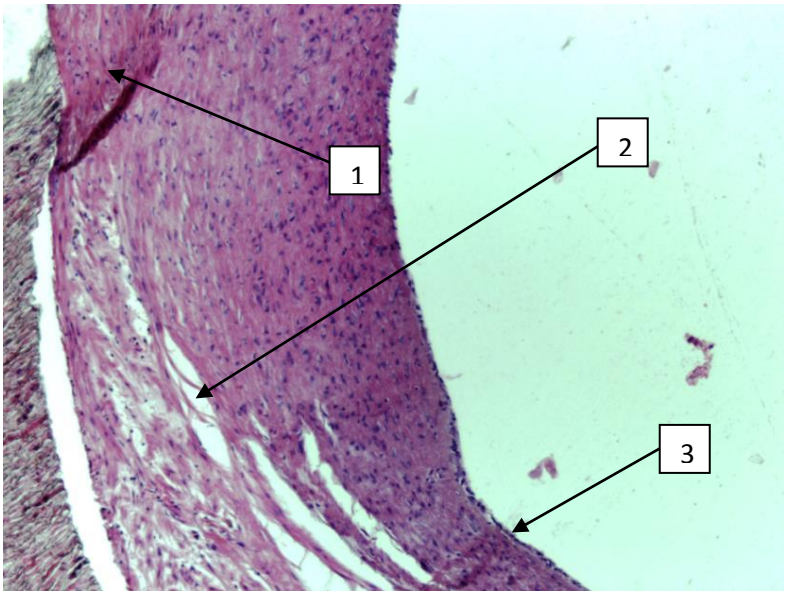


Рис. 35. Очаги базофилии эластической мембраны (1), ее умеренный отек, разволокнение (2). В области ткани протеза без деструктивных изменений. Интима с уплощенными эндотелиоцитами (3). Окраска гематоксилином и эозином. Х 100

Интима, как в области прилежащей к протезу, так и на всем протяжении сосуда ровная, гладкая, плотная, явления отека не обнаруживается. Признаки гиперплазии не выражены. Интима покрыта на всем протяжении эндотелием, эндотелиоциты уплощенные, ядро базофильное, цитоплазма тонкая, с нежной эозинофилией.

Опытная группа 3 (Мелоксикам).

Адвентициальная оболочка с признаками отека и нарушения кровообращения, собственные сосуды преимущественно расширены, местами полнокровны, эндотелий плотный, ядра четкие, базофильные. В адвентиции, как в участках прилежащих к протезу, так и на всем протяжении, умеренно выраженная диффузно-очаговая инфильтрация преимущественно мононуклеарными лейкоцитами и макрофагами. Клеточная реакция на ткань протеза умеренно выраженная, в основном проявляющаяся распределением полиморфноклеточного экссудата по прилежащему краю протеза и вокруг собственных сосудов адвентиции. Клетки инородных тел встречаются редко, распределение их гнездное.

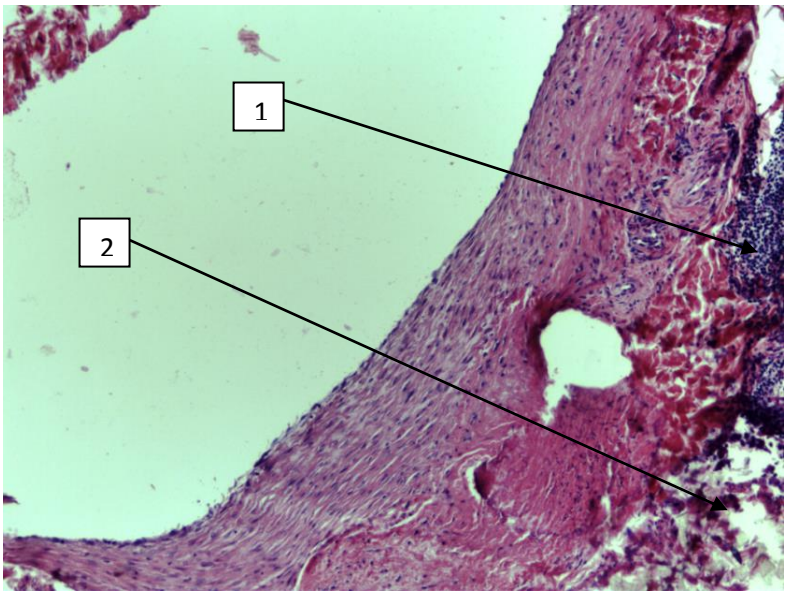


Рис. 36. В адвентиции и местах прилежащих к протезу, умеренно выраженная диффузно-очаговая инфильтрация лейкоцитами и макрофагами (1). Экссудативно-клеточная реакция на ткань протеза (2). Окраска гематоксилином и эозином. Х 100

В месте прилежания ткани протеза к медии и интиме, четко определяется умеренно выраженная гиперплазированная интима. Волокна в интиме рыхло расположены, внутренняя эластическая мембрана сформирована, местами утолщена. Волокна, ее образующие разнонаправленные, местами истончены

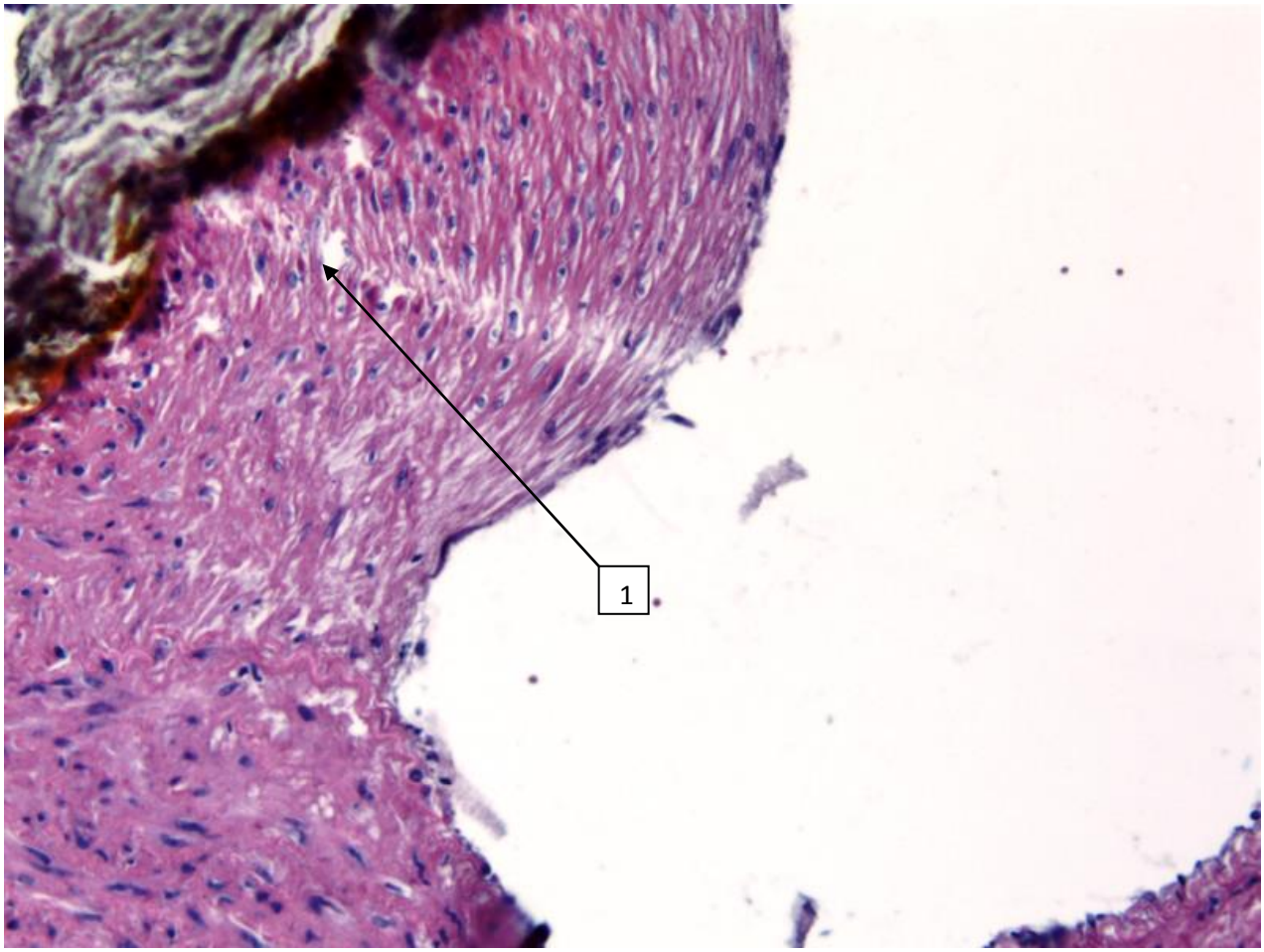


Рис. 37. Фрагмент гиперплазированной интимы; утолщение и местами разволокнение внутренней эластической мембраны (1). Окраска гематоксилином и эозином. Х 200

Внутренняя эластическая мембрана извита, просматривается не везде, что создает эффект прерывания мембраны.

В средней оболочке очаговая деструкция гладких миоцитов. Коллагеновые волокна и фибробласты порой формируют концентрические вихреобразные структуры. Определяются очаги гиалиноза и формирование пучков неактивных фиброцитов с вытянутым ядром и узкой цитоплазмой.

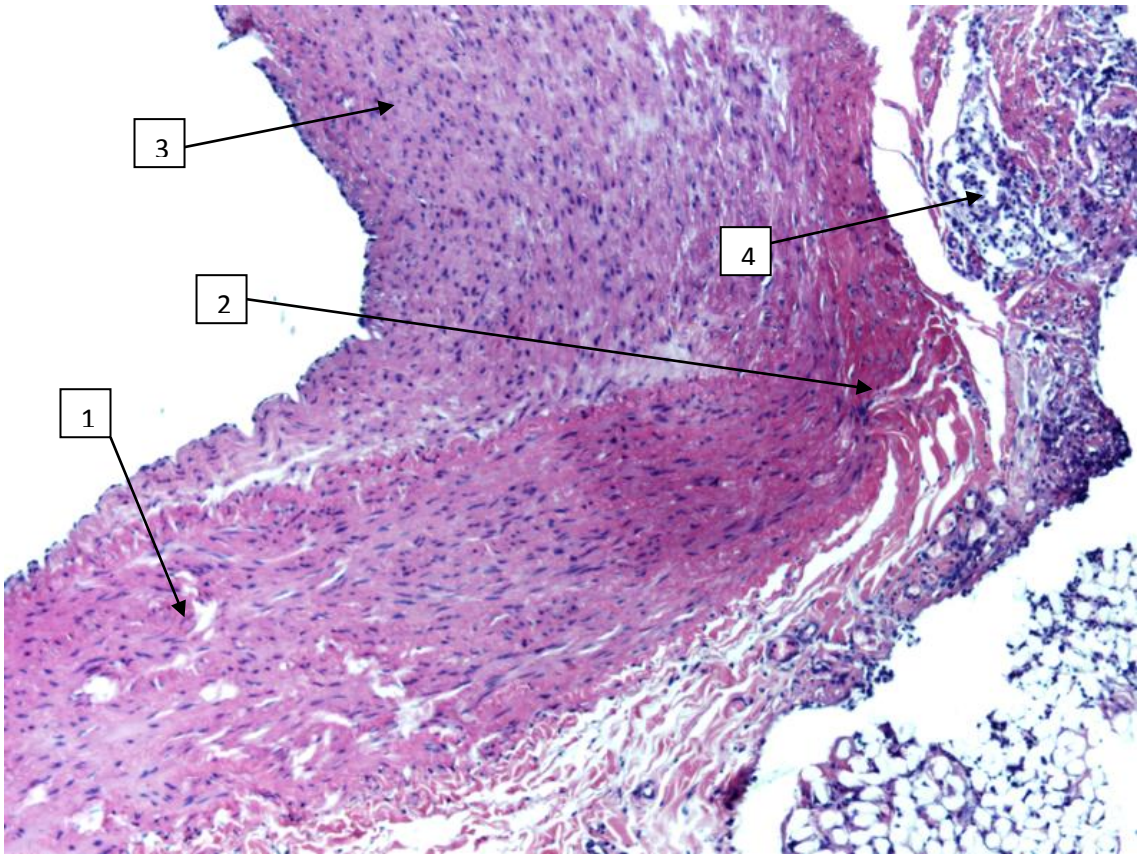


Рис. 38. Очаги деструкции гладких миоцитов средней оболочки (1), формирование концентрических вихреобразных структур (2). Очаговая гиперплазия интимы (3). Умеренно выраженное воспаление в адвентиции рядом с ткань протеза (4). Окраска гематоксилином и эозином. Х 100

Местами в данной группе определяется следующий феномен: на фоне умеренно гиперплазированной интимы, определяются колбовидные утолщения интимы, покрытые уряженным слоем эндотелия, которые вдаются в просвет сосуда. Создается впечатление «паппиломатоза интимы».

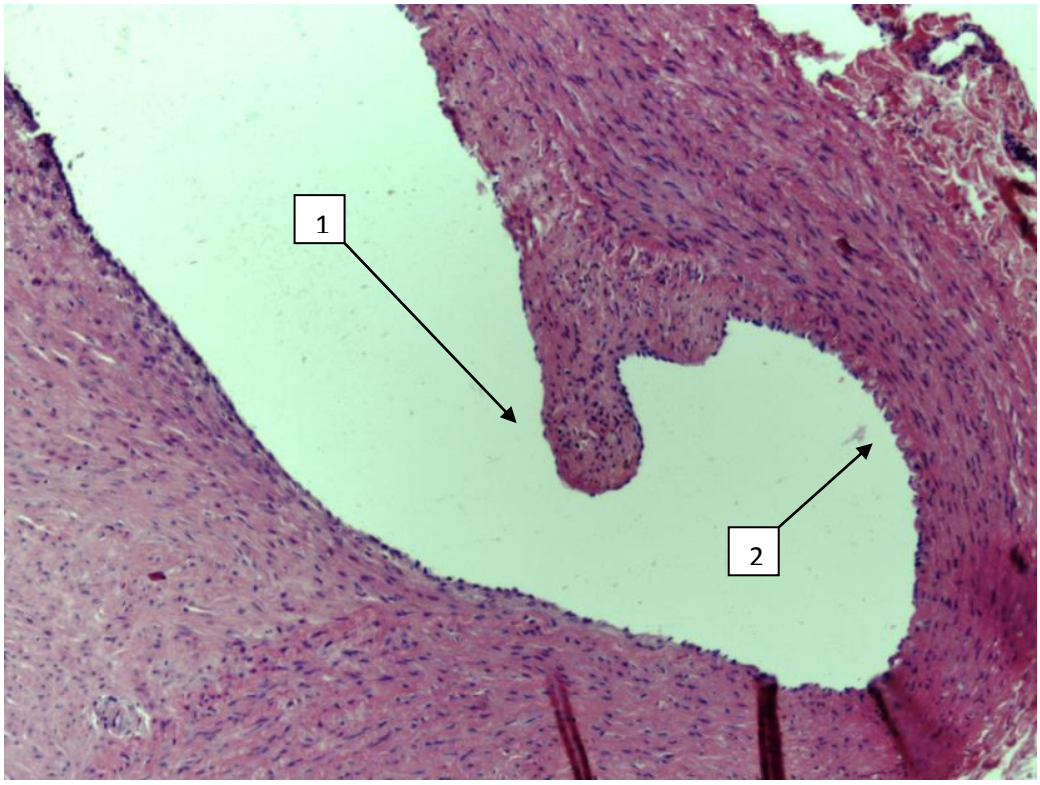


Рис. 39. Очаги «папилломатоза» интимы (1). Интимы покрыта прерывистым слоем эндотелия (2), средняя оболочка и адвентиция без выраженных изменений. Окраска гематоксилином и эозином. Х 50

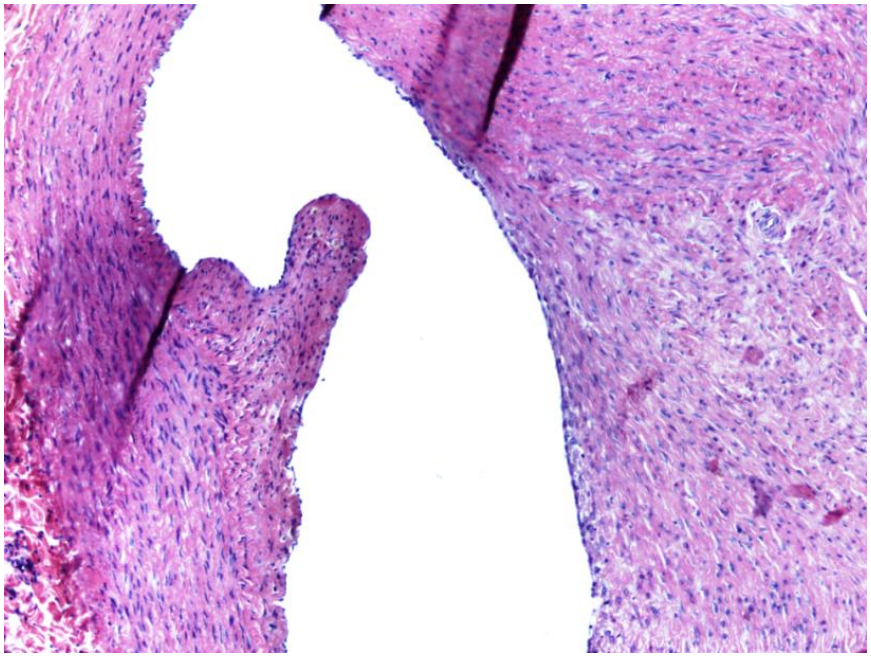


Рис. 40. Вдающиеся в просвет сосуда колбовидные утолщения интимы, покрытые уряженным слоем эндотелия. Окраска гематоксилином и эозином. Х 50

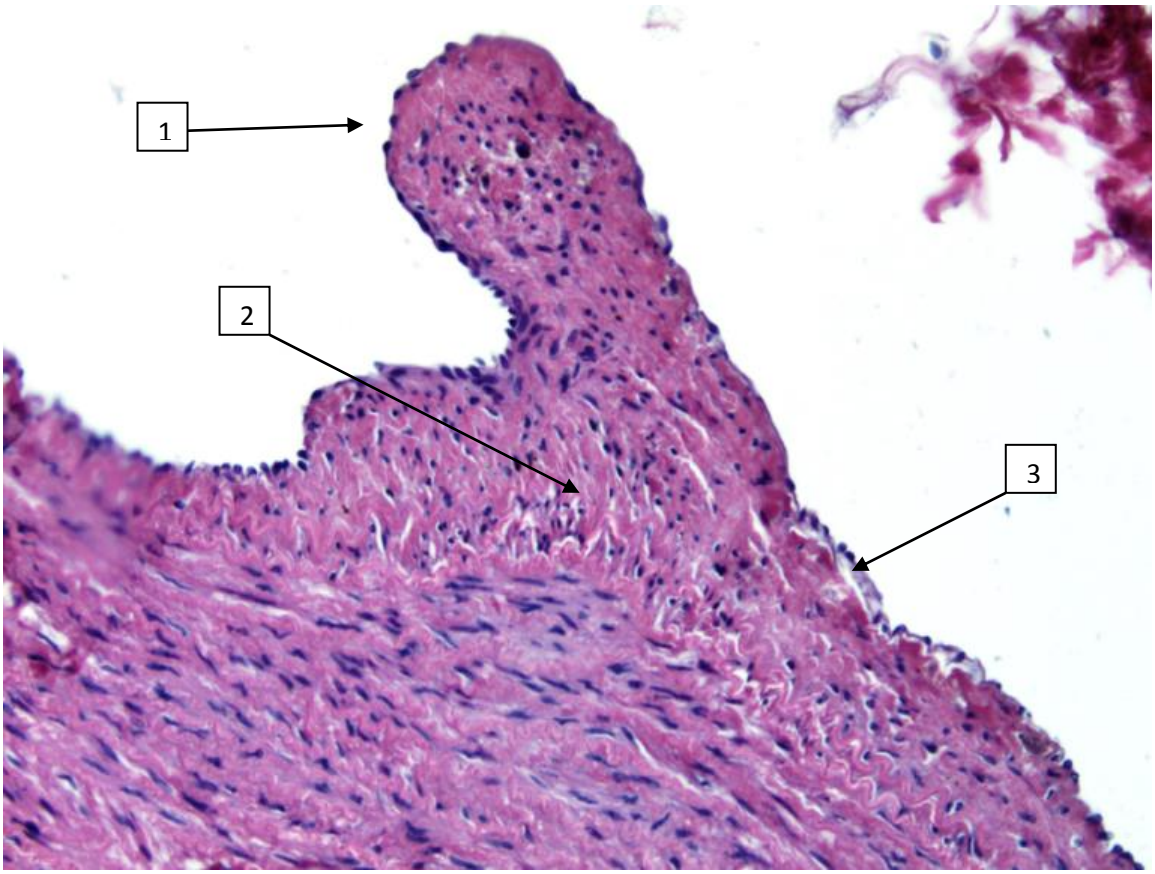


Рис. 41. Колбовидные утолщения интимы (1), с окончатым расположением гладкомышечных волокон (2). Эндотелий в виде плоских клеточных тяжей (3), выстилает внутреннюю поверхность сосуда.Окраска гематоксилином и эозином. Х 200

В очагово гиперплазированной интиме волокна располагаются таким образом, что создается впечатление окончатости. Ближе к средней оболочке, интима имеет слабовыраженный сосудистый рисунок. Сосуды капиллярного типа с тонкой стенкой, эндотелий с уплощенным ядром.

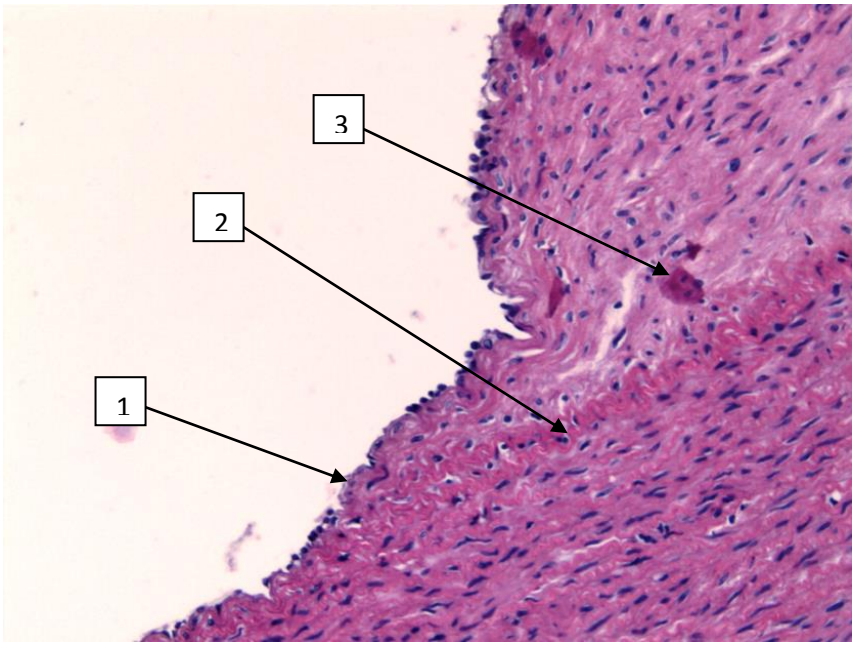


Рис. 42. Очагово гиперплазированная интима (1) с утолщением внутренней эластической мембраны (2) и ее пикринофилия (3).Окраска гематоксилином и эозином. Х 200

В данной группе также имеется отслоение гиперплазированной интимы от средней оболочки, при этом медиа складчатая, неравномерной толщины с гомогенизацией, внутренняя эластическая мембрана стерта. Местами медиа истончена, с диапедезными кровоизлияниями. Эластические волокна тонкие, прерывистые.

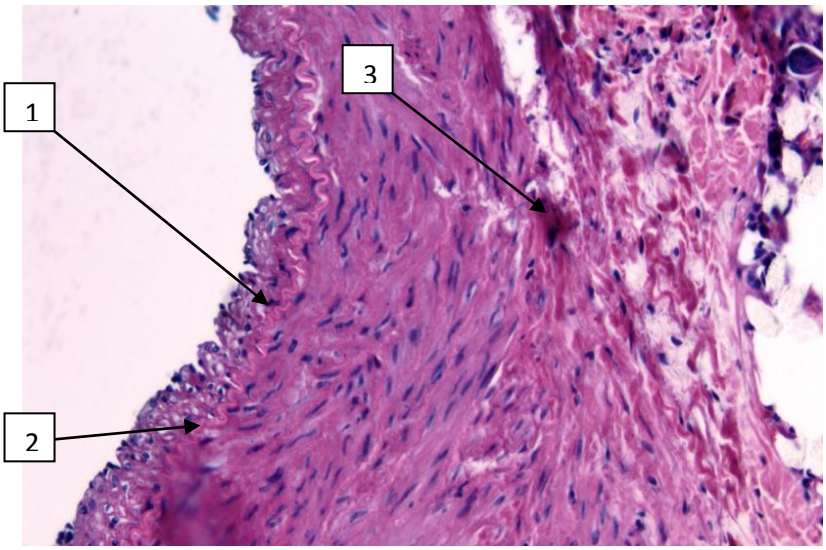


Рис. 43. Складчатая и местами истонченная медиа (1), внутренняя эластическая мембрана неравномерной толщины с гомогенизацией (2). Диапедезные кровоизлияния (3). Окраска гематоксилином и эозином. Х 200

Таблица 4.

Морфометрические показатели толщины оболочек сосуда
в экспериментальных группах (мкм)

Оболочка сосуда	**контрольная группа**	**Розувастатин**	**Розувастатин + L аргинин**	**Мелоксикам**
Средняя толщина интимы	87,8±3,1	79,3±3,5*	72,1±3,7*	80,8±6,2**
Средняя толщина медии	242,3±11,8	209,2±28,1**	206,3±16,9*	218,6±11,3*
Средняя толщина адвентиции	128,5±16,6	125,7±23,5**	122,6±18,7**	126,3±11,3**

Примечание: * - значимое отличие от уровня контрольной группы ($p<0,05$);

** - различия недостоверны в сравнении с уровнем контрольной группы ($p>0,05$)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В общей структуре сердечно-сосудистых заболеваний окклюзионно-стенотические поражения артериального русла нижних конечностей занимают одно из ведущих мест.

Наиболее действенным методом помощи больным с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей является оперативное вмешательство. Одним из наиболее распространенных послеоперационных осложнений является появление стеноза реконструированных артерий. Как известно, основной причиной развития стеноза сосудистых анастомозов в послеоперационном периоде является гиперплазия интимы (ГИ) и субинтимальных компонентов артериальной стенки в зоне сосудистого имплантата.

В настоящее время не вызывает сомнений роль эндотелиальная дисфункция (ЭД) в качестве основной причины развития гиперплазии интимы. Эндотелиальная дисфункция – это сложный многогранный процесс, основным проявлением которого являются: нарушение биодоступности NO (II), подавление эндотелиальной NO-синтазы (NOS) и снижение синтеза NO.

Доказано, что эндотелиальная дисфункция является неотъемлемым компонентом в патогенезе практически всех заболеваний сердечно-сосудистой системы, таких как артериальная гипертензия, нарушение мозгового кровообращения, ишемическая болезнь сердца и т.д.

Многочисленные исследования последних лет направлены на изучение вопроса ранней диагностики нарушенного функционального состояния эндотелия и разработку целенаправленных патогенетически обоснованных путей коррекции данного состояния, и как следствие, улучшение отдаленных результатов реконструктивно-восстановительных операций на магистральных артериях.

С учетом вышеизложенного были разработаны цель, задачи и дизайн настоящего экспериментального исследования. Работа проведена в рамках научного плана ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.

Исследование проведено на 72 беспородных кошках массой 3-4 кг. Животные были разделены на 4 группы: 1 контрольная и 3 опытных. Для моделирования эндотелиальной дисфункции у всех животных использовали N-нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME), который вводили ежедневно один раз в сутки внутрибрюшинно в дозе 25 мг/кг в течение 7 дней. На 10 день от начала эксперимента под наркозом выполнялось оперативное вмешательство – аллопластика брюшного отдела аорты. В пределах группы (n=16) животным в качестве материала для аллопластики использовались заплаты из дакрона (n=8) и политетрафторэтилена (ПТФЭ) (n=8). В различные сроки эксперимента (у интактных животных, после постановки модели, на 8-10 день, 1, 3, 6 месяцев послеоперационного периода) проводили забор крови для определения ряда биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние эндотелия: уровень стабильных метаболитов оксида азота (нитратов и нитритов), индуцибельной NO-синтазы (iNOS), супероксиддисмутазы (СОД), малонового диальдегида (МДА), С-реактивного белка (СРБ). Животным контрольной группы эндотелиотропная терапия не проводилась. В первой опытной группе в качестве эндотелиотропной терапии применялся розувастатин (крестор, «AstraZeneca», Великобритания) в дозе 0,4 мг/кг 1 р/д энтерально начиная с 1 суток послеоперационного периода. В второй опытной группе в качестве эндотелиотропной терапии применялась комбинация L-аргинина (вазотон, «Алтайвитамины», Россия) в дозе 25 мг/кг с розувастатином (крестор, «AstraZeneca», Великобритания) в дозе 0,4 1 р/д энтерально начиная с 1 суток послеоперационного периода. В качестве эндотелиотропной терапии в третьей опытной группе применялся мелоксикам (мовалис, «Boehringer Ingelheim», Германия) в доз 0,125 мг/кг 1 р/д энтерально в течение первых 10 дней послеоперационного периода. Через 6 месяцев проводилась эвтаназия животного, с последующим забором участка аорты в зоне оперативного вмешательства для проведения морфологического исследования.

На фоне введения препарата L-NAME (неселективного ингибитора NO-синтаз) во всех группах (контрольной и экспериментальной) отмечается достоверное

снижение уровня стабильных метаболитов оксида азота (II), индуцибельной NO-синтазы, при этом имеет место рост уровня малонового диальдегида, супероксиддисмутазы, С-реактивного белка. Выше представленные данные доказывают нарушение функционального состояния эндотелия, и как следствие, достоверно свидетельствуют о постановке модели L-NAME-индуцированной эндотелиальной дисфункции, которая дополнена оперативным вмешательством – аллопластика брюшного отдела аорты.

В послеоперационном периоде следует отметить стойкое снижение уровня оксида (II) в течение всего периода наблюдения, что говорит о выраженном угнетении функционального состояния эндотелия. Отмечается рост концентрации малонового диальдегида, как одного из маркеров активности системы перекисного окисления липидов, в ответ на операционную травму и снижение концентрации NO. Уровень СОД, являющийся показателем активности антиоксидантной системы организма, по-видимому, компенсаторно повышается, в ответ на активацию системы ПОЛ. Имеет место повышение концентрации СРБ, в ответ на операционную травму, значение которого превышает дооперационный уровень в 2 раза. Кроме этого стоит отметить возрастание активности iNOS, с максимумом к 1 мес. На фоне роста содержания iNOS – наиболее активного представителя NO-синтаз, отмечено стойкое снижение уровня оксида азота (II). Данное явление можно объяснить тем, что на фоне оксидативного стресса наиболее выражено протекает реакция между NO и активными формами кислородных радикалов с образованием пероксинитрита ($ONOO^-$). Значение маркеров ЭД позволяет сделать вывод о том, что их уровень достоверно не отличается в группах животных, которым выполнена аллопластика брюшного отдела аорты различными синтетическими заплатами.

В первой опытной группе, где в качестве эндотелиопротектора использовался розувастатин, в послеоперационном периоде отмечается тенденция к росту уровня NO, значение которого максимально через 6 мес. относительно постановки модели, при этом значение NO выше в группе, где материалом

пластики был дакрон (16,71±3,24 мкмоль/мл и 13,69±1,08 мкмоль/мл соответственно), однако значения показателя недостоверны.

На фоне приема препарата отмечается прогрессирующий достоверный рост уровня СОД, который достигает максимального уровня к 3 месяцу (дакрон – 0,84±0,02 у.е. мг Hb; PTFE – 0,87±0,03 у.е. мг Hb) и лишь незначительно снижается к 6 месяцам (рис. 14).

Концентрация малонового диальдегида в раннем послеоперационном периоде (8-10 сутки) повышается до 26,35±0,54 нмоль/г Hb, однако уже к первому месяцу отмечено падение концентрации МДА, что свидетельствует о снижении активности перекисного окисления липидов. В сроки до 6 месяцев уровень показателя достигает значении на момент постановки модели.

Уровень iNOS после постановки модели резко возрастает к 8-10 суткам наблюдения (дакрон – 24,56±1,19 пг/мл и PTFE – 25,14 пг/мл), при этом за весь период наблюдения отсутствует достоверное снижение данного маркера ЭД относительно значения на момент постановки модели.

С-реактивный белок резко возрастает в ответ на введение L-NAME и операционную травму и сохраняет стабильно высокое значение на протяжении всего периода наблюдения, что говорит об отсутствии противовоспалительного эффекта со стороны розувастатина. Во второй опытной группе, коррекция эндотелиальной дисфункции проводилась комбинацией розувастатина с L-аргинином (экзогенным субстратом NO-синтаз в синтезе оксида азота (II)). Общие тенденции изменения биохимических показателей сходны с предыдущей опытной группой, однако следует отметить некоторые особенности. Стоит отметить что уже к 1 месяцу уровень NO превышает значение показателя у интактных животных (17,01±2,48 мкмоль/мл и 15,96±2,11 мкмоль/мл). Значение NO в послеоперационном периоде увеличивается в течение всего периода наблюдения и достигает максимума к 6 месяцам (19,26±2,37 мкмоль/мл), что превышает аналогично значение в группе, где проводилась монотерапия ЭД розувастатином, однако отличие показателей недостоверно. По-видимому, данное явление связано с комбинированным эндотелиопротективным действием комбинации препаратов,

выражающееся в стимуляции выработки NO. Отмечен достоверный рост уровня СОД уже к 8-10 суткам (0,54±0,01 у.е. мг Hb), максимальное значение показатель достигает к третьему месяцу наблюдения, сохраняя свое значение до окончания эксперимента. Вышеизложенное говорит о стимуляции антиоксидантной системы организма на фоне комбинированной терапии. Одновременно с ростом СОД снижается уровень МДА в течение всего периода наблюдения, свидетельствующий об ингибировании системы ПОЛ. Значение индуцибельной NO-синтазы в раннем послеоперационном увеличивается, достигая к 1 мес. - 28,7±0,98 пг/мл, в дальнейшем уровень маркера постепенно достоверно снижается к 6 мес. – 23,74±,63 пг/мл. На фоне снижения уровня iNOS после 1 мес. параллельно происходит рост метаболитов оксида азота (II), что свидетельствует о превалировании синтеза NO за счет eNOS. Значение СРБ увеличивается в послеоперационном периоде и сохраняет свое значение на протяжении всего эксперимента. Достоверных различий между биохимическими показателями у животных с различным материалом пластики не выявлено.

В третьей опытной группе, для коррекции нарушенного функционального состояния эндотелия использовался селективный НПВС – мелоксикам. Стоит отметить, что после постановки модели уровень NO остается стабильно низким и не достигает уровня значений интактного животного. Значения NO на различных сроках наблюдения сопоставимы с уровнем NO контрольной группы и достоверно не отличаются, что свидетельствует об отсутствии эндотелиопротективного эффекта со стороны мелоксикама. Увеличение СОД в после постановки модели (8-10 дней – 0,46±0,01 у.е. / мг Hb; 3 мес. – 0,76±0,02 у.е. / мг Hb), по видимому, связано с компенсаторной реакцией на действие L-NAME и операционную травму. Значение МДА возрастает в раннем послеоперационном периоде, имея максимум к 1 мес. – 27,38±0,38 нмоль/г Hb, в дальнейшем уровень его снижается, однако уровеня постановки модели не достигает (6 мес. – 24,09±0,62 нмоль/г Hb). iNOS резко возрастает уже к 8-10 суткам (30,81±0,97 пг/мл) и сохраняет свое значение в течение всего эксперимента. По-видимому, тот незначительный рост NO в данной группе

можно связать именно с активацией iNOS. Уровень СРБ, как интегральный индикатор воспаления, незначительно возрастает относительно постановки модели (30,55±2,88 мг/л и 28,67±3,48 мг/л) и сохраняет относительно низкое значение на протяжении всего эксперимента (1 мес. – 32,63±3,11 мг/л: 6 мес. – 33,06±3,61 мг/л). При этом уровень СРБ достоверно отличается от аналогичных значений в контрольной и опытных группах, что свидетельствует о выраженном противовоспалительном действии мелоксикама.

Таблица 5.

Маркеры ЭД в процессе эксперимента в группах лабораторных животных

Биомаркер	Период наблюдения	Группа лабораторных животных			
		Контроль	Розувастатин	Розувастатин+ L-аргинин	Мелоксикам
NO, мкмоль/л	постановка модели	10,91±2,36	10,76±1,54	11,2±1,85	10,91±1,24
	8-10 дней	9,05±1,89*	12,07±2,11*	13,97±2,23*	12,19±1,73*
	1 месяц	9,94±2,25**	13,49±1,72*	17,01±2,48*	13,71±1,52*
	3 месяца	10,54±2,82**	14,03±2,55*	19,02±3,19*	14,53±1,55*
	6 месяцев	11,04±2,18**	15,20±2,8*	19,26±2,37*	14,78±1,54*
СОД, у.е. мг Hb	постановка модели	0,35±0,02	0,35±0,01	0,33±0,01	0,33±0,01
	8-10 дней	0,51±0,02*	0,47±0,02*	0,54±0,01*	0,46±0,01*
	1 месяц	0,59±0,02*	0,75±0,02*	0,81±0,02*	0,67±0,01*
	3 месяца	0,69±0,02*	0,85±0,02*	0,98±0,02*	0,76±0,02*
	6 месяцев	0,72±0,04*	0,82±0,01*	0,98±0,02*	0,76±0,01*
МДА, нмоль/г Hb	постановка модели	22,05±0,72	22,8±0,62	22,12±0,56	23,33±0,61
	8-10 дней	26,61±0,69*	26,35±0,54*	25,55±0,42*	26,02±0,66*
	1 месяц	28,17±0,37*	24,01±0,5*	22,68±0,56**	27,38±0,38*
	3 месяца	27,84±0,45*	23,59±0,44**	20,93±0,41*	25,62±0,43*
	6 месяцев	25,47±0,65*	22,14±0,66**	20,38±0,58*	24,09±0,62**
iNOS, пг/мл	постановка модели	9,95±0,47	9,92±0,41	8,82±0,3	9,22±0,42
	8-10 дней	29,3±0,78*	24,85±0,81*	26,16±0,89*	30,81±0,97*
	1 месяц	30,77±0,95*	23,91±0,58*	28,7±0,98*	32,49±1,06*
	3 месяца	30,23±0,97*	23,77±0,35*	27,59±0,87*	32,34±0,81*
	6 месяцев	26,68±1,52*	23,79±0,56*	23,74±0,63*	31,35±0,75*
СРБ, мг/л	постановка модели	28,14±3,78	28,16±2,64	27,72±2,89	28,67±3,48
	8-10 дней	48,07±3,71*	46,91±5,56*	49,75±4,86*	30,55±2,88*
	1 месяц	58,46±4,31*	54,2±4,85*	55,83±4,25*	31,80±2,87*
	3 месяца	55,67±4,55*	52,54±3,29*	56,23±2,81*	32,63±3,11*
	6 месяцев	50,48±4,82*	50,32±3,5*	55,15±3,68*	33,06±3,61*

Примечание: * - значимое отличие от уровня постановки модели ($p<0,05$);
** - различия недостоверны в сравнении с уровнем постановки модели($p>0,05$)

При проведении морфологического исследования были получены следующие результаты. В контрольной группе стенка сосуда утолщена в результате интерстициального отека всех слоев, определяется истончение эндотелия, сморщивание эндотелиоцитов. Интима рельефная, неравномерно утолщена, с явлениями гиперплазии, с выраженными дистрофическими изменениями и наличием разволокнения волоконного каркаса, что создает наличие оптически пустых ячеек, признаки плазморрагии. Эндотелий неравномерно расположенный, с набуханием отдельных клеток (средняя толщина интимы 87,8±3,1 мкм). Внутренняя эластическая мембрана сформирована, прерывиста, очагово утолщена и базофильна. Клеточная реакция на протез со стороны адвентиции выраженная, проявляющаяся в основном в выраженной диффузной полиморфноклеточной инфильтрацией с минимальным количеством клеток рассасывания и макрофагов. В опытных группах, где проводилась эндотелиотропная терапия (розувастатин и розувастатин+L-аргинин), все слои артериальной стенки четко дифференцируются. Интима, как в области прилежащей к протезу, так и на всем протяжении сосуда ровная, гладкая, плотная, явления отека не обнаруживается. Признаки гиперплазии не выражены. Интима покрыта на всем протяжении эндотелием, эндотелиоциты уплощенные, ядро базофильное, цитоплазма тонкая, с нежной эозинофилией. Средняя толщина интимы в этих группах достоверно снижается по сравнению с группой контроля (розувастатин – 79,3±3,5 мкм и розувастатин+L-аргинин 72,1±3,7 мкм). В адвентиции и средней оболочке воспалительной инфильтрации не обнаруживается, отмечаются единично полнокровные сосуды адвентиции. В зоне протезирования, определяется очаговая макрофагально-плазмоцитарная инфильтрация. Редко встречаются клетки инородных тел. В группе, где препаратом коррекции эндотелиальной дисфункции выступал мелоксикам, в месте прилежания ткани протеза к меди и интиме, четко определяется умеренно выраженная гиперплазированная интима (средняя толщина интимы – 80,8±6,2 мкм). В данной группе определяется следующий феномен: на фоне умеренно гиперплазированной интимы, определяются

колбовидные утолщения интимы, покрытые уряженным слоем эндотелия, которые вдаются в просвет сосуда. Создается впечатление «паппиломатоза интимы». В очагово гиперплазированной интиме волокна располагаются таким образом, что создается впечатление окончатости. Клеточная реакция на ткань протеза умеренно выраженная, в основном проявляющаяся распределением полиморфноклеточного экссудата по прилежащему краю протеза и вокруг собственных сосудов адвентиции. Следует отметить, что характер морфологических изменений артериальной стенки не зависит от характера использованного синтетического материала (дакрон или политетрафторэтилен). Также было выявлено достоверных различий в тканевых реакциях и специфичности изменений при использовании данных материалов.

ВЫВОДЫ

1. Использование комбинации лекарственных препаратов (розувастатин + L-аргинин) с целью коррекции эндотелиальной дисфункции более эффективно, чем монотерапия розувастатином и приводит к достоверному увеличению уровня стабильных метаболитов оксида азота (II), уменьшению толщины гиперплазированной интимы в зоне реконструктивной операции и как следствие к снижению частоты рестеноза.
2. Применение селективного НПВС (мелоксикама) ассоциируется с низким уровнем стабильных метаболитов оксида азота (II),С-реактивного белка, повышением значения СОД, МДА и iNOS, что свидетельствует об отсутствии эндотелиопротективных свойств у препарата.
3. Характер морфологических изменений артериальной стенки не зависит от характера использованного синтетического материала (дакрон или политетрафторэтилен).
4. Развитие гиперплазии интимы в зоне артериальной реконструкции ассоциируется с повышенным уровнем СОД, МДА, iNOS, СРБ и низким уровнем стабильных метаболитов оксида азота (II) в биохимическом статусе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью профилактики развития гиперплазии интимы в зоне артериальной реконструкции в послеоперационном периоде в сроки до 6 месяцев предпочтительно использование комбинации эндотелиотропных препаратов розувастатин + L-аргинин.
2. Показано применение селективного НПВС мелоксикама в раннем послеоперационном периоде после выполнения реконструктивно-восстановительных операций на магистральных артериях с целью купирования системного воспалительного ответа.
3. Учитывая отсутствие достоверных различий в биохимическом статусе маркеров ЭД и морфологической картины зоны артериальной реконструкции при использовании разных синтетических заплат (дакрон и политетрафторэтилен), равнозначно использование данных материалов в реконструктивно-восстановительной хирургии магистральных артерии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акентьева, Т.Н. Аспекты выбора и модификации хирургического шовного материала [Текст] / Т.Н. Акентьева, Ю.А. Кудрявцева // Медицина в Кузбассе. – 2014. – Т.13, №2. – с.3-7.
2. Александров, Ю.В. Зависимость состояния оперированной артерии от вида и длины заплаты [Текст] / Ю.В. Александров [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2003. - №3. – прил. - с.8.
3. Аметов, А.С. Метформин - основа терапии пациентов с метаболическим синдромом [Текст] / А.С. Аметов, Л.В. Кондратьева // Рус. мед. журн. - 2006. - №26. - С.1905.
4. Арзамасцев, Д.Д. Чрезкожная ангиопластика, провоспалительные факторы и эндотелиальная дисфункция в эффективности реваскуляризации нижних конечностей: автореф. дис. … канд. мед. наук [Текст] / Д.Д. Арзамасцев. – Новосибирск. – 2012. – 23 с.
5. Артюшкова, Е.Б. Принципы фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции препаратами с различными механизмами действия (экспериментальное исследование): дис…докт. биол. наук [Текст] / Е.Б. Артюшкова. – Курск. – 2008. – 264 с.
6. Барбараш, Л.С. Метаболические и хирургические предикторы рестенозов и тромбозов биопротезов в инфраингвинальной позиции [Текст] / Л.С. Барбараш [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2011. – Т.17. – с.29-34.
7. Барбараш, Л.С. Сравнительный анализ применения биопротезов артерий с различной антиттромботической модификацией [Текст] / Л.С. Барбараш [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2012. - №2. – с.21-25.
8. Белов, Ю.В. Повторные реконструктивные операции на аорте и магистральных артериях [Текст] / Ю.В. Белов, А.Б. Степаненко. – М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – с.176.

9. Белоусов, Ю.В. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции [Текст] / Ю.В. Белоусов, Ж.Н. Намсараев // Фарматека. – 2006. – №6. – С.12–15.

10. Бурков, Н.Н. Роль медикаментозной терапии в коррекции метаболических факторов риска, влияющих на отдаленные результаты артериальных реконструкций [Текст] / Н.Н. Бурков, И.Ю Журавлева // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – Т.19, №2. – с.43-44.

11. Вавилов, В.Н. Протезы кровеносных сосудов. – 4-е изд., перераб. и доп. [Текст] / В.Н. Вавилов [и др.]. – СПб.: «Адмиралтейство», 2001. - 294 с.

12. Важенин, А.В. Дистанционная гамма-терапия в сосудистой хирургии для профилактики рестенозов оперированных артерий [Текст] / А.В. Важенин [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – Екатеринбург. – 2007. - №3. – с.70-74.

13. Вачёв, А.Н. Профилактика развития рестеноза зоны реконструкции после операций у больных с хронической критической ишемией нижних конечностей [Текст] / А.Н. Вачёв, М.С. Михайлов, О.В. Терёшина // Материалы 16-й Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов «Новое в ангиологии и сосудистой хирургии». – М., 2005. – с.68-69.

14. Воробьева, Е.Н. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе болезней системы кровообращения [Текст] / Е.Н Воробьева, Р.И. Воробьев // Вестник СО РАМН. – 2005. - №4. – с.24-30.

15. Воробьева, Е.Н. Дисфункция эндотелия – ключевое звено в патогенезе атеросклероза [Текст] / Е.Н. Воробьева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2010. - №2. – с.84-91.

16. Гланц, С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. [Текст] / С. Гланц; под ред. Н.Е. Бузикашвили, Д.В. Самойлова. – М.: Практика, 1999. – 459 с.: ил.

17. Граник, В.Г. Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств [Текст] / В.Г. Граник, Н.Б. Григорьев. – М.: Вузовская книга, 2004. – 360 с.: ил.

18. Гублер, Е.В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях [Текст] / Е.В. Гублер, А.А. Генкин. – Л.: Медицина, 1973. – 142 с.

19. Долженкова, Т.В. Эндотелиопротективные, кардиопротективные эффекты аторсвастатина и его комбинации с L-аргинином и резвератролом в эксперименте [Текст] / Т.В. Долженкова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. - №7. – 2010. – с.61-65.

20. Драпкина, О.М. Коррекция эндотелиальной дисфункции: акцент на липидоснижающую терапию [Текст] / О.М. Драпкина, О.Н. Дикур // Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. – М.: Медиа Медика, 2010. - №1. – с.49-53.

21. Закирова, А.Н. Влияние β-адреноблокаторов на ремоделирование миокарда, иммуновоспалительные реакции и дисфункцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью [Текст] / А.Н.Закирова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. - №4. – с.19-24.

22. Замечник, Т.В. Гипоксия как пусковой фактор развития эндотелиальной дисфункции воспаления сосудистой стенки (обзор литературы) [Текст] / Т.В. Замечник, Л.Н. Рогова // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т.19, №2. – с.393-394.

23. Зублевич, Т. Клеточное повреждение в сосудистой хирургии. Интимальный гиперпластический ответ [Текст] / Т. Зублевич [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 1999. - №2. – с.17-24.

24. Иванов, С.В. Применение биопротезов, обработанных диэпоксидом, в хирургии периферических артерий: автореф. дис. … докт. мед.наук [Текст] / С.В. Иванов. – Кемерово. – 2005. – 48 с.

25. Иванов, С,Н. Роль эндотелиальной дисфункции в генезе сердечно-сосудистой патологии [Текст] / С.Н. Иванов [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – Т.22, №1. – с.99-104.

26. Иванова, О.В. Эндотелиальная дисфункция – важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов (обзор литературы) [Текст] / О.В. Иванова, Г.Н. Соболева, Ю.А. Карпов // Терапевтический архив. – 1997. - №6. – с.75-78.

27. Инжутова, А.И. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии [Текст] / А.И. Инжутова, М.М. Петрова // Проблемы женского здоровья. – 2011. – том 6, №1. – с.59-66.

28. Иноятова, Ф.Х. Коррекция сульфапорином эндотелиальной дисфункции у кроликов с гиперхолестеринемией [Текст] / Ф.Х. Иноятова, С.Ш. Рашидова, Г.М. Кутликова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. - №1. – с. 36-40.

29. Казак, М.В. Влияние эндотелиальной дисфункции и перекисного окисления липидов на течение заболевания после интервенционных вмешательств у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией [Текст] / М.В. Казак [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т.18, №3. – с.55-59.

30. Калинин, Р.Е. Проблема перекисного окисления липидов в сосудистой хирургии (обзор литературы) [Текст] / Р.Е. Калинин // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2006. - №3. – с.84-90.

31. Калинин, Р.Е. Некоторые компоненты ответной реакции организма при различных методах хирургического лечения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей [Текст] / Р.Е. Калинин, П.Г. Швальб // Казанский медицинский журнал. – 2008. – Т.89, №6. – с.781-784.

32. Калинин, Р.Е. Комплексная оценка функционального состояния эндотелия у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей при различных методах оперативного лечения: дис. …д-ра мед.наук [Текст] / Р.Е. Калинин. – Рязань. – 2008. – 250 с.

33. Калинин, Р.Е. Фотоколориметрический метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови [Текст] / Р.Е. Калинин [и др.] // Астраханский мед.журн. – 2010. – Т.5, №1 (Прил.) – С. 188-189. – (Прил. к журн.: Материалы 7-й Междунар. науч. - практ. конф. «Достижения фундаментальных наук в решении актуальных проблем медицины» (Астрахань, 2010)).

34. Калинин, Р.Е. Эндотелиальная дисфункция: роль в хирургии атеросклероза артерий нижних конечностей [Текст] / Р.Е. Калинин. – Saarbrucken (Deutschland): LambertAcad. Publ., 2011. – 241 с.

35. Калинин, Р.Е. Причины неудовлетворительных результатов реконструктивных операций при облитерирующим атеросклерозе артерий нижних конечностей [Текст] / Р.Е.Калинин, И.А.Сучков // Образование. Наука. Научные кадры. – 2011. - №4. - С. 323-327.

36. Калинин, Р.Е. Морфологические аспекты рестеноза зоны сосудистого анастомоза [Текст] / Р.Е.Калинин [и др.] // Сборник научных трудов научной конференции «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии». – М.: 2012. – С.78-80.

37. Калинин, Р.Е. Лекарственная профилактика рестеноза после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей [Текст] / Р.Е.Калинин [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа, Ставрополь. - 2013. - Том 8. №1. - с.33-35.

38. Калинин, Р.Е. Эффективность L-аргинина в лечении атеросклероза артерий нижних конечностей и профилактике рестеноза зоны реконструкции [Текст] / Р.Е.Калинин [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2013.- Том 18, №2. - с.18-21.

39. Калинин, Р.Е. Медикаментозная коррекция функционального состояния эндотелия у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей [Текст] / Р.Е.Калинин [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2013. - Том 94. - №2. - С.181-185.

40. Калинин, Р.Е. Особенности морфологической картины в зоне сосудистого анастомоза в различные сроки после реконструктивных операций на артериях

нижних конечностей [Текст] / Р.Е.Калинин [и др.] // Морфологические ведомости. – 2013. - №1. - С. 21-27.

41. Каменский, А.В. Математическое моделирование поведения бифуркации сонной артерии человека на различных стадиях атеросклеротического поражения и после операционного вмешательства: дис. ... канд. физико-математических наук [Текст] / А.В. Каменский. – Саратов, 2007. – 170 с.
42. Каминный, А.И. Антиоксидантный статус и рестеноз после стентирования коронарных артерий [Текст] / А.И. Каминный [и др.] // Кардиология. – 2009. – Т.49.ю №4. – с.14-18.
43. Камышова, Т.В. Связь различных факторов риска с состоянием эндотелиальной функции [Текст] / Т.В. Камышова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – Т.2, №2. – с.23-27.
44. Карпов, Ю.А. Воспаление и атеросклероз: состояние проблемы и нерешенные вопросы [Текст] / Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин, О.А. Фомичева // Сердце. Журнал для практикующих врачей. – 2003. – Т.2, №4. – С. 190-192.
45. Карпов, Ю.А. Воспаление и атеросклероз – состояние проблемы и нерешенные вопросы [Текст] / Ю.А.Карпов, Е.В.Сорокин, О.А.Фомичева // Сердце. – 2003. - №6. – с.94.
46. Карпов, Ю.А. Статины в профилактике и лечении связанных с атеросклерозом заболеваний: эффективность и безопасность [Текст] / Ю.А. Карпов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2005. - №2. – с.48-53.
47. Карпенко, А.А. Непосредственные и отдаленные результаты различных методов реконструкции каротидной бифуркации [Текст] / А.А. Карпенко [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2013. - №1. – с.21-24
48. Кательницкий, И.И. Эндотелиальная дисфункция и её коррекция при хирургическом лечении окклюзионных поражений артерий нижних конечностей [Текст] / И.И. Кательницкий, В.Г. Айдинов //Сердечно-сосудистые заболевания: бюл. НЦССХ им. акад. А.Н. Бакулева РАМН. – 2003. – Т.4, №6. – С. 272.
49. Киричук, В.Ф. Дисфункция эндотелия [Текст] / В.Ф. Киричук, А.И. Глыбочко. – Саратов: Изд-во СГМУ, 2008. – 110 с.

50. Кок, Б.Б. Факторы связанные с развитием рестеноза после реконструктивных операций на артериях [Текст] / Б.Б. Кок [и др.] // Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова. – 2013. – с.108-111.

51. Коробейникова, Э.Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой [Текст] / Э.Н. Коробейникова // Лабораторное дело. – 1989. – № 2. – С. 8-9.

52. Костюк, В.А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина [Текст] / В.А. Костюк, А.И. Потапович, Ж.В. Ковалёва // Вопросы медицинской химии. – 1990. – Т. 36, № 2. – С. 88-91.

53. Костюк, С.В. Увеличение экспрессии iNOS в эндотелиальных клетках человека при длительном культивировании с фрагментами внеклеточной ДНК / С.В. Костюк [и др.] // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – Т.149, №2. – с.151-155.

54. Куватов, А.В. Сравнительные результаты использования заплаты из большой подкожной вены и политетрафторэтилена при каротидной эндартерэктомии: дис….канд. мед. наук [Текст] / А.В. Куватов. – Челябинск. – 2014. – 112 с.

55. Кузнецов, М.Р. Современное состояние проблемы реокклюзии после реконструктивных операций на артериях таза и нижних конечностей [Текст] / М.Р. Кузнецов, П.Ю. Туркин // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2009. - Т.15. – с.145-149.

56. Курьянов, П.С. Гиперплазия интимы в зоне сосудистого анастомоза [Текст] / П.С. Курьянов, А.С. Разуваев, В.Н. Вавилов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. - №14 (4). – с.146-151.

57. Лагута, П.С. Аспирин и первичная профилактика ишемической болезни сердца [Текст] / П.С. Лагута // Артериальная гипертензия. – 2005. – Т.11, №2. – с.25-28.

58. Лазаренко, В.А. Морфофункциональные аспекты течения репаративных процессов в сосудистой стенке после реконструктивных операций [Текст] / В.А. Лазаренко, А.И. Бежин, Е.А. Бобровская // VII Ежегодная сессия НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – Москва. – 2003. – с.84.

59. Лазаренко, В.А. Морфофункциональные аспекты стеноза анастомозов после реконструктивных вмешательств на аорто-подвздошно-бедренном артериальном сегменте [Текст] / В.А. Лазаренко [и др.] // Сердечно-сосудистые заболевания: бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН (Содерж. журн.: Материалы 11-й ежегодной сессии науч. центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с Всерос. конф. молодых учёных). – 2007. – Т.8, №3. – С. 134.

60. Лазаренко, В.А. Морфологические причины стенотических реокклюзий при артериальных реконструкциях аорты и магистральных артерий нижних конечностей [Текст] / В.А. Лазаренко [и др.] Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2008. - №4. – 61-66.

61. Ланкин, В.З. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях: пособие для врачей / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Ю.Н. Беленков; НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК МЗ РФ. – 2-е изд., испр. и доп. – М., 2001.– 78 с.

62. Лызиков, А.А. Применение искусственных протезов в реконструкциях сосудов [Текст] / А.А. Лызиков // Новости хирургии. – 2010. – Т.18,№4. – с.135-145.

63. Лямина, С.В. Эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса (по материалам научного симпозиума) [Текст] / Хирургия: приложение к журналу Consilium Medicum. – М.: Медиа Медика, 2008. - №1. – с.3-11.

64. Малкоч, А.В. Физиологическая роль оксида азота (Часть I) [Текст] / А.В. Малкоч, В.Г. Майданник, Э.Г. Курбатова // Нефрология и гемодиализ. – 2000. – Т. 2, №1-2. – С. 27-30.

65. Малышев, И.Ю. Стресс, адаптация и оксид азота [Текст] / И.Ю. Малышев, Е.Б. Манухина // Биохимия. – 1998. – Т. 63, №7. – С. 992-1006.

66. Марков, Х.М. О биорегуляторной системе L-аргинин – оксид азота [Текст] / Х.М. Марков // Патологическая физиология. – 1996. – №1. – С. 34-39.

67. Марков, Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия [Текст] / Х.М. Марков // Кардиология. – 2005. – №12. – С. 62-72.

68. Марков, Х. М. Оксидантный стресс и дисфункция эндотелия [Текст] / Х.М. Марков // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2005. - № 4. - с. 5–9.

69. Марков, Х.М. L-аргинин-оксид азота в терапии болезней сердца и сосудов [Текст] / Х.М. Марков // Кардиология. – 2005. - №6. – с.87-95.

70. Марков, Х.М. Сосудистые эффекты липопротеинов и оксид азота: клеточные и молекулярные механизмы [Текст] / Х.М. Марков // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2006. - №3. – с.2-7.

71. Марков, Х.М. Оксид азота и атеросклероз. Оксид азота, дисфункция сосудистого эндотелия и патогенез атеросклероза [Текст] / Х.М. Марков // Кардиология. – 2009. - №11. – с.64-74.

72. Метельская, В.А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке [Текст] / В.А. Метельская, Н.Г. Гуманова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 6. – С. 15-18.

73. Милютина, О.В. Прогностическая роль С-реактвиного белка в развитии риска кардиальных событий [Текст] / О.В. Милютина // Российский кардиологический журнал. – 2011. - №1. – с.71-73.

74. Мохов, Е.М. Этапы разработки новых биологически активных шовных материалов и результаты их применения в экстренной абдоминальной хирургии [Текст] / Е.М. Мохов // Вестник хирургии им. И.И.Грекова. – 2009. - №6 – с.25-28.

75. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – Т.19, №2. Приложение. – 68 с.

76. Недоспаев, А.А. Биогенный NO в конкурентных отношениях [Текст] / А.А. Недоспаев // Биохимия. – 1998. – Т.63, №7. – С. 881-904.

77. Новиков, Ю.В. Особенности изменений сосудистой стенки при рестенозах магистральных артерий нижних конечностей [Текст] / Ю.В. Новиков [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – Т.19, №2. – с.282-284.

78. Обухов, А.А. Влияние аторвастатина на маркеры системной воспалительной реакции при амбулаторном применении у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей [Текст] / А.А. Обухов [и др.] // Сердечно-сосудистые заболевания: бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2007. – Т.8, №3. – с.137.

79. Орехов, А.Н. Клеточные механизмы атеросклероза: роль субэндотелиальных клеток интимы [Текст] / А.Н. Орехов, Е.Р. Андреева // Ангиология и сосудистая хирургия (приложение). – 1999. - №5. – с.96-136.

80. Орехова, Н.М. Морфология бедренных артерий в области постоперационной реокклюзии дистального анастомоза и атеросклеротических поражений [Текст] / Н.М. Орехова [и др.] // Вестник хирургии им. Грекова. – 1990. – Т.145, №11. – 59-61.

81. Островский, Н.В. Использование компьютерных технологий для сравнительной оценки материалов заплат применяемых при каротидной эндартертромбэктомии [Текст] / Н.В. Островский [и др.] // Бюл. Волгоградского науч. центра РАМН и администрации Волгоградской области. – 2006. – № 2. – С. 50.

82. Пальцев, М.А. Межклеточные взаимодействия [Текст] / М.А. Пальцев, А.А. Иванов, С.Е. Северин. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2003. – 288 с.

83. Першуков, И.В. Причины развития рестеноза внутри стента [Текст] / И.В. Першуков [и др.] // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2004. - №6. – С. 23-27.

84. Петрищев, Н.Н. Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции [Текст] / Н.Н. Петрищев; под ред. Н.Н. Петрищева. – СПб.: ИИЦ ВМА, 2007. – 296 с.: ил.

85. Печенкин, А.А. Анализ морфометрических изменений при применении различного вида заплатного материала на артериальном русле [Текст] /

А.А.Печенкин [и др.] // Материалы VIII Международной научно-практической конференции, посвященной памяти профессора А.П. Солодкова «Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования». – Витебск. – 2014. – с. 89-91.

86. Пирцхалаишвили, З.К. Сравнительная оценка результатов каротидной эндартерэктомии в зависимости от методов пластики [Текст] / З.К. Пирцхалаишвили [и др.] // Анналы хирургии. – 2002. - №5. – с.66-70.

87. Полянцев, А.А. Влияние активности воспаления сосудистой стенки на отдаленные результаты реконструктивных операций у пациентов, страдающих облитерирующим атеросклерозом [Текст] / А.А. Полянцев [и др.] // www.Medline.ru. – 2011. – Т12. – с.343-351.

88. Полянцев, А.А. Выбор метода послеоперационной терапии больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, в зависимости от прогнозируемой степени риска тромботической реокклюзии [Текст] / А.А. Полянцев [и др.] // www.Medline.ru. – 2011. – Т12. – с.575-584.

89. Полянцев, А.А. Эффективность патогенетического лечения атеросклероза с коррекцией тромбофилических состояний у пациентов с гибридными операциями на артериях нижних конечностей [Текст] / А.А. Полянцев [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2011. – Т.38, №2. – с.23-27.

90. Попова, А.А. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования [Текст] / А.А. Попова [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. - №4. – с.7-11.

91. Протопопов, А.В. Динамика морфологических изменений в сосудистой стенке и этапы формирования неоинтимы после имплантации стента [Текст] / А.В. Протопопов, Т.А. Кочкина. - Сосудистое и внутриорганное стентирование: руководство под ред. Л.С. Кокова. - М.: Издат. дом «Грааль», 2003. – С. 24-32.

92. Пшенников, А.С. Эндотелиотропная терапия в комплексном лечении облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей: автореф. дис…канд. мед.наук [Текст] / А.С. Пшенников. – Рязань. – 2011. – 121 с.

93. Реутов, В.П. Роль оксида азота в регуляции работы миокарда. Цикл оксид азота и NO-синтазные системы в миокарде [Текст] / В.П. Реутов [и др.] // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2007. - №4. – с.89-112.

94. Реутов, В.П. NO-синтазная и нитритредуктазная компоненты цикла оксида азота [Текст] / В.П. Реутов, Е.Г. Сорокина // Биохимия. – 1998. – Т.63, №7. – С. 1029-1040.

95. Романов, Ю.А. Совместное культивирование эндотелиальных и гладкомышечных клеток аорты человека: функциональная гетерогенность эндотелия в зонах с различной предрасположенностью к атеросклерозу [Текст] / Ю.А. Романов, Н.В. Кабаева // Цитология. – 1999. - №8. – С. 716-720.

96. Руда, М.М. Предшественники эндотелиальных клеток: роль в восстановлении функции эндотелия и перспективы терапевтического применения [Текст] / М.М. Руда, Е.В. Парфенова, Ю.А. Карпов // Кардиология. – 2008. – Т.48, №1. – с.66-73.

97. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новыхфар макологических веществ под ред. Р.У. Хабриева. М.: ОАО «Издательство «Медицина». 2005; 832 с.

98. Самко, А.Н. Рестеноз: причины и механизмы развития при различных видах эндоваскулярного лечения [Текст] / А.Н. Самко [и др.] // Атеросклероз и дислипидемия. – 2014. - №1. – с.5-30.

99. Самодай, В.Г. Нестандартная хирургия критической ишемии нижних конечностей [Текст] / В.Г. Самодай, Ю.А. Пархисенко, А.А. Иванов. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2009. – 240 с.

100. Сандриков, В.А. Оценка состояния эндотелиальной системы у пациентов с хронической артериальной недостаточностью [Текст] / В.А. Сандриков [и др.] // Сердечно-сосудистые заболевания: бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН (Содерж. журн.: Тез. докл. Четырнадцатого Всерос. съезда сердечно-сосудистых хирургов). – 2008. – Т.9., №6. – С. 144.

101. Седов, В.М. Возможности эндотелизации сосудистых протезов [Текст] / В.М. Седов [и др.] // Учёные записки С.-Петерб. гос. мед.ун-та им. акад. И.П.Павлова. – 2001. – Т.8, №2. – С. 104-109.

102. Седов, В.М. Оценка эффективности эндартерэктомии в отдаленные сроки наблюдения [Текст] / В.М. Седов [и др.] // Актуальные проблемы современной хирургии. – М., 2003. – с.160.

103. Староверов, И.Н. Особенности морфологических изменений сосудистой стенки при рестенозе [Текст] / И.Н. Староверов, А.В. Кораблев, О.М. Лончакова // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2014. - №1. – с.26-31.

104. Суковатых, Б.С. Сравнительная характеристика раневого процесса в артериальной стенке после имплантации синтетического и биологического эндопротезов [Текст] / Б.С. Суковатых, Ю.И. Веденев, А.О. Родионов // Новости хирургии. – 2013. - №3. – с.9-15.

105. Сучков, И.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции: современное состояние проблемы (обзор литературы) [Текст] / И.А.Сучков // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2012. - №4. - с.151-157.

106. Сучков, И.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции в комплексном лечении больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей: дис….док.мед.наук [Текст] / И.А. Сучков – Рязань. – 2013. – 327 с.

107. Табардин, А.С. Реваскуляризирующие операции у больных с атеросклеротическим поражением поверхностной бедренной артерии [Текст] / А.С. Табардин, А.В. Чупин // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2011. – Т.17, №1. – с.151-159.

108. Тюкачев, В.Е. Морфологические особенности сосудистой стенки при ложных аневризмах анастомозов в аортобедренном сегменте [Текст] / В.Е. Тюкачев, А.А. Бутылкин, И.В. Морозов // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2000. - №5. – С. 57-62.

109. Тюренков, И.Н. Основные методические приёмы изучения эндотелиальной функции в эксперименте [Текст] / И.Н. Тюренков [и др.] // Сердечно-сосудистые заболевания: бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН (Содерж. журн.: Тез. докл. Четырнадцатого Всерос. съезда сердечно-сосудистых хирургов). – 2008. – Т.9, №6. – С. 156.

110. Тюренков, И.Н. Эндотелиопротекторы – новый класс фармакологических препаратов [Текст] / И.Н. Тюренков [и др.] // Вестник РАМН. – 2012. - №7. – с.50-57.

111. Фитилёва, Е.Б. Роль реперфузионного синдрома в механизме развития рестенозов [Текст] / Е.Б. Фитилёва, Р.А. Серов, Л.А. Юрпольская // Ангиология и сосудистая хирургия. – 1998. – Т.4, №4. – С. 143-148.

112. Фокин, А.А. Применение дистанционной гамма-терапии для профилактики рестенозов в хирургии ветвей аорты [Текст] / А.А. Фокин [и др.] // Материалы 8-го Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – Москва, 2002. – С. 130.

113. Цепелев, В.Ю. Эндотелиопротективные эффекты ацетилсалициловой кислоты [Текст] / В.Ю. Цепелев, А.В. Бабко / «Фармация из века в век»: труды научно-практической конференции - СПб., 2008. - Ч. 5: Синтез биологически активных веществ для создания фармацевтических субстанций. Фармакологические исследования. - С. 180-183.

114. Цепелев, В.Ю. Роль антиагрегантных препаратов в коррекции эндотелиальной дисфункции [Текст] / В.Ю. Цепелев [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. - №4. – с.149-153.

115. Чернявский, А.М. Результаты использования различных видов заплат в хирургии сонных артерий [Текст] / А.М. Чернявский [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2009. – Т.15, №1. – с.103-105.

116. Шагинян, А.Р. Отдаленные результаты хирургического лечения синдрома Лериша [Текст] / А.Р. Шагинян // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2007. – Т.1,№1. – с.53-59.

117. Швальб, П.Г. Гиперплазия интимы как причина рестеноза после реконструктивных и эндоваскулярных операций на артериях нижних конечностей [Текст] / П.Г. Швальб [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2007. - №4. – с.144-147.

118. Швальб, П.Г. Рестеноз в реконструктивной хирургии магистральных артерий (клинико-морфологическое исследование) [Текст] / П.Г. Швальб [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2008. - №4. – с.52-55.

119. Швальб, П.Г. Сравнительная оценка влияния открытых артериальных реконструкций и эндоваскулярных вмешательств на функциональное состояние эндотелия [Текст] / П.Г. Швальб, Р.Е. Калинин // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2008. – Т.1. – с.44-47.

120. Швальб, П.Г. Консервативное лечение заболеваний периферических сосудов [Текст] / П.Г. Швальб, Р.Е. Калинин, А.Е. Качинский; под ред. П.Г. Швальба, Д.Р. Ракиты. – Рязань: Полиграф. комбинат «Тигель», 2008. – 91 с.

121. Швальб, П.Г. Сравнение отдаленных результатов реконструктивных и эндоваскулярных операций у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей [Текст] / П.Г. Швальб, Р.Е. Калинин, Ю.В. Алферов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – Т.15. – с.362-363.

122. Швальб, П.Г. Системная воспалительная реакция у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, с позиции развития послеоперационной гиперплазии интимы [Текст] / П.Г. Швальб, Р.Е. Калинин, А.А. Никифоров // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П.Павлова. – 2008. – Т.1.- с.75-79.

123. Швальб, П.Г. Возможные пути стимуляции выработки оксида азота, как основного индуктора эндотелиальной дисфункции, кардиотропными лекарственными средствами у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей [Текст] / П.Г. Швальб, Р.Е. Калинин, А.С.Пшенников // Российский медико-биологический вестник им.акад. И.П.Павлова. – 2011. - №2. – с. 52-57

124. Швальб, П.Г. Перспективы применения перемежающейся пневмокомпрессии у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей [Текст] / П.Г. Швальб, Р.Е. Калинин, А.С. Пшенников // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2011. – Т.4, №5. – с.37-39.

125. Шехонин, Б.В. Рестенозы анастомозов после аортобедренных реконструкций и их иммуноморфологические особенности [Текст] / Б.В. Шехонин [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 1995. - №3. – С. 90-101.

126. Шехонин, Б.В. Фенотип гладкомышечных клеток в интимальных утолщениях при рестенозе дистального анастомоза после аорто-феморального шунтирования [Текст] / Б.В. Шехонин [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2001. – Т.7, №4. – С. 32-43.

127. Шляхто, Е.В. Клеточные и молекулярно-генетические аспекты эндотелиальной дисфункции [Текст] / Е.В. Шляхто, О.А. Беркович, О.М. Маисеева // Вестник РАМН. – 2004. - №6. – 50-52.

128. Шляхто, Е.В. Клеточные и молекулярно-генетические аспекты эндотелиальной дисфункции [Текст] / Е.В. Шляхто, О.А. Беркович, О.М. Моисеева // Вестник РАМН. – 2010. – №10. – С. 50-52.

129. Шмелёва, В.М. Оксидантный стресс – основа эндотелиальной дисфункции при гипергомоцистеинемии [Текст] / В.М. Шмелёва, А.А. Гуржий, Л.П. Рыбакова // Клиническая гемостазиология и реология в сердечно-сосудистой хирургии: сб. материалов III Всероссийской научн. конф. – М., 2007. – с.262-263.

130. Эндотелий: функция и дисфункция [Текст] / З.А. Лупинская [и др.]. – Б.: Изд-во КРСУ, 2008. – 373 с.: ил.

131. Юдаев, С.С. Влияние эндотелиальной дисфункции на результаты хирургического лечения стенозирующего поражения сонных артерий: дис…канд. мед.наук [Текст] / С.С. Юдаев. – Москва. – 2010. – 84 с.

132. Юдаев, С.С. Роль генетических факторов в развитии рестенозов после каротидной эндартерэктомии [Текст] / С.С. Юдаев // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – Т.19, №2. – с.455-456.

133. Abdelhamid, M.F. Carotid artery pseudoaneurysm after carotid endarterectomy: case series and a review of the literature [Text] / M.F. Abdelhamid, M.L. Wall, R.K. Vohra // Vasc. Endovascular. Surg. – 2009. – Vol. 43, № 6. – P. 571-577.

134. Aburahma, A.F. Prospective randomized trial of ACUSEAL (Gore-Tex) vs Finesse (Hemashield) patching during carotid endarterectomy: long-term outcome [Text] / A.F. Aburahma [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2008. – Vol. 48, № 1. – P. 99-103.

135. Aburahma, A.F. Prospective controlled study of carotid endarterectomy with hemashield patch: is it thrombogenic? [Text] / A.F. AbuRahma [et al.] // Vasc. Surg. – 2001. – Vol. 35, №3. – P. 167-174.

136. Adams, M.A. Atherogenic lipids and endothelial dysfunction: mechanisms in the genesis of ischemic syndromes [Text] / M.A. Adams [et al.] // Ann. Rev. Med. – 2000. – Vol.51. – P. 149-167.

137. Ali, T. Sequential cohort study of Dacron patch closure following carotid endarterectomy [Text] / T. Ali [et al.] // Br. J. Surg. – 2005. – Vol. 92, № 3. – P. 316-321.

138. Antoniades C. Rapid, direct effects of statin treatment on arterial redox state and nitric oxide bioavailability in human atherosclerosis via tetrahydrobiopterin-mediated endothelial nitric oxide synthase coupling [Text] / C. Antoniades [et al.] // Circulation. – 2011. - Jul 19; 124 (3):335-45.

139. Archie, J.P. Carotid endarterectomy outcome with vein or Dacron graft patch angioplasty and internal carotid artery shortening [Text] / J.P. Archie // J. Vasc. Surg. – 1999. – Vol. 29, № 4. – P. 654-664.

140. Archie, J.P. Jr. Restenosis after carotid endarterectomy in patients with paired vein and Dacron patch reconstruction [Text] / JP Jr. Archie // Vasc. Surg. – 2001. – Vol. 35, № 6. – P. 419-427.

141. Bahcivan, M. Inhibition of vein graft intimal hyperplasia by periadventitial application of hyaluronic acid-carboxymethyl cellulose: an experimental study [Text] / M. Bahcivan [et al.] // Scand. Cardiovasc. J. -2008. - Vol.42, №2.- P. 161-165.

142. Ballyk, P.D. Compliance mismatch may promote graft-artery intimal hyperplasia by altering suture-line stresses [Text] / P.D. Ballyk [et al.] // J. Biomech. – 1998. – V.31,№3. – P.229-237.

143. Becker, B.F. Endothelial function and hemostasis [Text] / B.F. Becker [et al.] // Z. Kardiol. – 2000. – Vol.89, №3. – P.160-167.

144. Bermann, S.S. Impact of nonpenetrating clips on intimal hyperplasia of vascular anastomoses [Text] / S.S.Berman [et al.] // Cardiovasc Surg.- 2001, Dec.- Vol.9, №6.- P. 540-547.

145. Bohm, F. The endothelin-1 receptor antagonist bosentan protects against ischaemia/reperfusion-induced endothelial dysfunction in humans [Text] / F. Bohm [et al.] // Clin. Sci. – 2005. – Vol.108, №4. – P/357-363.

146. Bond, R. Patches of different types for carotid patch angioplasty [Text] / R. Bond [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – № 3. – CD000071.

147. Brasselet, C. Effect of local heating on restenosis and in-stent neointimal hyperplasia in the atherosclerotic rabbit model: a dose-ranging study [Text] / C.Brasselet [et al.] // Eur. Heart J.- 2008.- Vol.29, №3.- P. 402-412.

148. Brevetti, G. Endothelial dysfunction: a key to the pathophysiology and natural history of peripheral arterial disease? [Text] / G. Brevetti, V. Schiano, M. Chiariello // Athrosclerosis. – 2008. – Vol.197. – P.1-11.

149. Budu-Grajdeanu, P. A mathematical model of venous neointimal hyperplasia formation [Text] / P. Budu-Grajdeanu [et al.] // Theor. Biol. Med. Model. – 2008. – Vol.5. – P.2.

150. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: Analysis of amputation free and overall survival by treatment received [Text] / A.W. Bradbury [et al.] // Journal of Vascular Surgery. – 2010. - Vol. 51 (Suppl.S).- P. 18S-31S.

151. Canonico M. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study [Text] / M. Canonico et al.] //Circulation. — 2007. — Vol. 115. — P. 840—845.

152. Carrel, A. Anastomosis of blood vessels by the patching method and transplantation of the kidney [Text] / A. Carrel, CC. Guthrie // JAMA. – 1906. – Vol. 47, №4. – P. 1648

153. Chakraborty, K. Inhibition of human blood platelet aggregation and the stimulation of nitric oxide synthesis by aspirin [Text] / K. Chakraborty [et al.] // J. Platelets. – 2003. - V.14 (7-8). – P.421-427.

154. Chen, X. Antioxidant effects of vitamins C and E are associated with altered activation of vascular NADPH oxidase and superoxide dismutase in stroke prone SHR [Text] / X. Chen [et al.] // Hypertension. – 2001. – Vol.38, №1. – P.606-611.

155. Chen, G.L. Effect and mechanism of total saponin of dioscorea on animal experimental hyperuricemia [Text] / G.L. Chen, W. Wei and S.Y. Xu // Am. J. Chin. Med. – 2006. – Vol.34, №1. – P. 77-85.

156. Cooke, J. P. Does ADMA cause endothelial dysfunction [Text] / J. P. Cooke // Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol. – 2000. – 20: 2032-2037.

157. Cordes, K. R. miR-145 and miR-143 regulate smooth muscle cell fate and plasticity [Text] / K. R. Cordes [et al.] // Nature. – 2009. – Vol.460. – P.705-710.

158. Cordelier, P. Regulation of eNOS activity by somatostatin analog releasing nitric oxide [Text] / P. Cordelier [et al.] // J/ Biol. – 2006. - 281:19156-19171.

159. Danikas, D. Double-layer everted saphenous vein patch angioplasty for carotid endarterectomy [Text] / D. Danikas [et al.] // Vasc. Surg. – 2001. – Vol. 35, № 4. – P. 259-261.

160. Deanfield, J.E. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance [Text] / J.E. Deanfield, J.P. Halcox, T.J. Rabelink // Circulation. - 2007. - Vol. 115, № 10.- P.1285-1295.

161. Devarai, M.A. Direct demonstration of an anti-inflammatory effect of simvastatin [Text] / M.A. Devarai // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. - 91:4489—4496

162. Dever, G. NO-donating pravastatin derivative, NCX6550 reduces thrombocyte and monocyte adhesion and reactive oxygen species in atherosclerosis [Text] / G. Dever [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2007. - 320:419-426.

163. Drexler, H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans [Text] / H. Drexler // Cardiovasc. Res. – 1999. – Vol. 43, issue 3. – P. 572-579.

164. Eberhardt, R.T. Endothelial dysfunction in a murine model of hyperhomocysteinemia [Text] / R. T. Eberhardt [et al.] // J. Clin. Invest. – 2000. – 106: 483-491.

165. Endermann, H.D. Endothelial dysfunction [Text] / H.D. Endermann, E.L. Schiffrin // J. Am. Soc. Nephrol. – 2004. – Vol.15, №8. – P. 1983-1992.

166. Forgione, M.A. Cellular glutathione peroxidase deficiency and endothelial dysfunction[Text] / M.A. Forgione [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2002. – Vol. 282, Issue 4. – P. H1255-H1261.

167. Forstermann, U. Nitric oxide synthase isozymes, characterization, purification, molecular cloning and function [Text] / U. Forstermann [et al.] // Hypertension.- 1994.- Vol.23.- P.1121-1131.

168. Gao, Y. Nebivolol: an endothelium-friendly selective β1-adrenoceptor blocker [Text] / Y. Gao, P.M. Vanhoutte // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 2012.- Vol.59,№ 1.- P. 16-21.

169. Gilroy, D.W. New insights into the anti-inflammatory actions of aspirin-induction of nitric oxide through the generation of epi-lipoxins [Text] / D. W. Gilroy // J. Med. Inst. Oswaldo Cruz. – 2005. – V.100. - №1. – P.49-54.

170. Glagov, S. Intimal hyperplasia, vascular modeling, and the restenosis problem [Text] / S. Glagov // Circulation. - 1994. -№119. – P. 1072-1078.

171. Göncü, T. Inhibitory effects of ticlopidine and clopidogrel on the intimal hyperplastic response after arterial injury [Text] / T. Göncü [et al.] // Anadolu. Kardiyol. Derg.- 2010.- Vol.10, № 1.- P. 11-16.

172. Gonçalves da Silva, Cleide Mechanism of Purinergic Activation of Endothelial Nitric Oxide Synthase in Endothelial Cells [Text] / Cleide Gonçalves da Silva [et al.] // Circulation. - 2009.- Vol.119.- P.871-879.

173. Griffith, O.M. Nitric oxide synthases: properties and catalytic mechanisms [Text] / O.M. Griffith, D.J. Stuehr // Ann. Rev. Physiol. – 1995. – Vol.57. – P.707-736.

174. Grosser, N. Heme oxygenase-1 induction may explain the antioxidant profile of aspirin [Text] / N. Grosser, A. Abate, S. Oberle // J. Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2003. – V.308 (4). – P.956-960.

175. Harrison, G.J. Patch variability following carotid endarterectomy: a survey of Great Britain and Ireland [Text] / G.J. Harrison [et al.] // Ann. R. CollSurg. Engl. – 2012. – Vol. 94, № 6. – P.411-415

176. Haruguchi, H. Intimal hyperplasia and hemodynamic factors in arterial bypass and arteriovenous grafts: a review [Text] / H. Haruguchi, S. Teraoka // J. Artif. Organs. – 2003. – Vol.6, №4. - P. 227-235.

177. Hayes, P.D. Randomized trial of vein versus Dacron patching during carotid endarterectomy: influence of patch type on postoperative embolization [Text] / P.D. Hayes [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2001. – Vol. 33, № 5. – P. 994-1000.

178. Heitzer, T. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary disease [Text] / T. Heitzer [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol.104, issue 22. – P. 2673–2678.

179. Heitzer, T. Clopidogrel improves systemic endothelial nitric oxide bioavailability in patients with coronary artery disease evidence for antioxidant and antiinflammatory effect [Text] / T. Heitzer, V. Rudolph, E. Schwedhelm // J. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2006. – V.26 (7). – P.1648-1652.

180. Hellings, W.E. Atherosclerotic plaque composition and occurrence of restenosis after carotid endarterectomy [Text] / W.E. Hellings [et al.] // JAMA. – 2008. – Vol. 299, № 5. – P. 547-554.

181. Hui, D.Y. Intimal hyperplasia in murine models [Text] / D.Y. Hui // Curr. Drug. Targets. - 2008. - Vol.9, №3.- P. 251-260.

182. Imparato, A.M. Intimal and neointimal fibrous proliferation causing failure of arterial reconstructions [Text] / A.M. Imparato [et al.] // Surgery. - 1972. – Vol.12, №6. – P. 1007-17.

183. Jakubowski, A. Endothelial action of thienopyridines and thienopyrimidinones in the isolated guinea pig heart [Text] / A. Jakubowski, S. Chlopicki, R. Olszanecki // J. Prostaglandins eukot. Essent. Fatty Acids. – 2005. – V.72 (2). – P.139-145.

184. Jantzen F. Isoprenoid depletion by statins antagonizes cytokine-induced down-regulation of endothelial nitric oxide expression and increases NO synthase activity in human umbilical vein endothelial cells [Text] / F. Jantzen [et al.] // J. Physiol. Pharmacol. – 2007. – Sep; 58 (3): 503-14

185. Kamenskiy, A.V. Hemodynamically motivated choice of patch angioplasty for the performance of carotid endarterectomy [Text] / A.V. Kamenskiy [et al.] // Ann. Biomed. Eng. – 2013. – Vol. 41, №2. – P. 263-278.

186. Kamp, O. Nebivolol: haemodynamic effects and clinical significance of combined beta-blockade and nitric oxide release [Text] / O. Kamp [et al.] // Drugs. – 2010. - Vol. 70, № 1.- P. 41-56.

187. Kantsic, Z.S. Tetrahydrobiopterin mediator of endothelial protection [Text] / Z.S. Kantsic, L.V. d'Vscio // Arterioscler. Thromb. Vasc. Diol. – 2004.- 24:377-398.

188. Kawashima, S. Dysfunction of endothelial nitric synthase and atherosclerosis [Text] / S. Kawashima, M. Yokoyama // Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2004. – Vol.24. – P.998-1015.

189. Khosla, U.M. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction [Text] / U.M. Khosla [et al.] // Kidney Int. – 2005. – 67 :1739-1742.

190. Kumagi, Y. Molecular basis for arsenic induced alteration in nitric oxide production and oxidative stress. Implication of endothelial dysfunction [Text] / Y. Kumagi, J. Pi // Toxicol. Applied Pharmacol. – 2004. – Vol. 198, Issue 3. – P. 450-457.

191. Keynton, R.S. Intimal hyperplasia - and wall shear in arterial bypass graft distal anastomoses: an in vivo model study [Text] / R.S. Keynton [et al.] // J. Biomech. Eng. – 2001. – Vol.123, №5. – P. 464-473.

192. Kornowski, R. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia [Text] / R. Kornowski [et al.] // Arterioscler. Thromb. – 2002. – Vol.22, №3. – P. 450-455.

193. Kwak, B. Statins as a newly recognized type of immunosuppressor [Text] / B.Kwak [et al.] // Nature Med. – 2000. - №6. – P. 1399-1402.

194. Landmesser, U. Statin induced improvemen of endothelial progenitor cell mobilization, myocardial neovascularizatior and ventricular function after myocardial infarction requires eNOS [Text] / U. Landmesser, N. Engberding, F.N. Bahlman // Circulation. – 2004. - 110:1933— 1934.

195. Lavi, S. The interaction between coronary endothelial dysfunction, local oxidative stress, and endogenous nitric oxide in humans [Text] / S. Lavi // Hypertension. – 2008. – Vol.51, issue 1. – P. 127-133.

196. Lentz, S.R. Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction and cardiovascular risk, the potential role of ADMA [Text] / S.R. Lentz, R.N. Rodionov, S. Dayal // Atherosclerosis. – 2003. - №4. – P.61-65.

197. Li, H. Oxidative stress in vascular disease and its pharmacological prevention [Text] / H. Li, S. Horke, U. Förstermann // Trends Pharmacol. Sci.- 2013.- Vol.34,№ 6.- P. 313-319.

198. Li, H. Uncoupling of endothelial NO synthase in atherosclerosis and vascular disease [Text] / H. Li, U. Förstermann // Curr. Opin. Pharmacol. – 2013. - Vol.13,№2.- P. 161-167.

199. Liu, X. A necessary role of miR-221 and miR-222 in vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia [Text] / X. Liu [et al.] // Circ. Res. – 2009. – Vol.104. – P.476-487.

200. Lucher, T.F. Biology of the endothelium [Text] / T.F. Lucher, M. Barton // Clin. Cardiol. – 1997. – Vol.10 (Suppl. 1). –P. 3-10.

201. Madajka, M. Effect of aspirin on constitutive nitric oxide synthase and the bioavailability of NO [Text] / M. Madajka [et al.] // J. Thromb. Res. – 2003. – V.110 (5-6). – P.317-321.

202. Marien, B.J. Bovine pericardium vsdacron for patch angioplasty after carotid endarterectomy: a prospective randomized study [Text] / B.J. Marien [et al.] // Arch. Surg. – 2002. – Vol. 137, № 7. – P. 785-788.

203. McGawn, C.C. Beneficial effects of statins on the microcirculation: the role of nitric oxide [Text] / C.C. McGawn, Z.L.S. Brookes // Br. J. Anaesth. - 2007. - 98:163-175.

204. Meerwaldt, R. Prospective randomized study of carotid endarterectomy with Fluoropassiv thin wall carotid patch versus venous patch [Text] / R. Meerwaldt [et al.] // Eur J VascEndovasc Surg. – 2008. – Vol. 36, №1. – P. 45-52.

205. Molero, L. Effect of clopidogrel on the expression of inflammatory markers in rabbit ischemic coronary artery [Text] / L. Molero, A. Lopez-Farre, P.J. Mateos-Caceres // British Journal of Pharmacology. – 2005. – V.146. – P.419-424.

206. Momboli, J.-V. Endothelial Dysfunction: From Physiology to Therapy [Text] / J.-V. Momboli, P.M. Vanhoutte // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1999. – Vol.31, №1. – P. 61-74.

207. Munford, R.S. Statins and the acute-phase response [Text] / R.S. Munford // N. Engl. J. Med. – 2001. - №344. – P. 2016-2018.

208. Muto, A. Patches for carotid artery endarterectomy: current materials and prospects [Text] / A. Muto [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2009. – Vol. 50, № 1. – P. 206-213.

209. Napoli, C. Nitric oxide and atherosclerosis [Text] / C. Napoli, L.J. Ignarro // Nitric Oxide. - 2001.- Vol.5.- P.88-97.

210. Nitric oxide [Text] // Methods in enzymology. Part D / eds.: E. Cadenas, L. Packer. – San Diego (USA): Academic Press, 2002. – Vol. 359. - 514 p.

211. Neuhauser, B. Polyester vs. bovine pericardial patching during carotid endarterectomy: early neurologic events and incidence of restenosis [Text] / B. Neuhauser, W.A. Oldenburg // Cardiovasc. Surg. – 2003. – Vol. 11, № 6. – P. 465-470.

212. Nussmeier, N.A. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery [Text] / N.A. Nussmeier [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2005. - 352 (11):1071-80.

213. Orlando, G. Inhibition of postoperative intimal hyperplasia with defibrotide [Text] / G. Orlando [et al.] // Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery (Cont.: Abstracts for European Society for Cardiovascular Surgery 55th International Congress). – 2006. - №5 (Suppl.1). – P. 85.

214. Pacher, P. Nitric oxide and peroxinitrite in health and disease [Text] / P. Pacher, J.S. Beckman, L. Liaudet // Physiol. Rev. – 2007. – Vol.87, №1. – P.315-424.

215. Paganelli, M.O. Acute administration of nicotine impairs the hypotensive responses to bradykinin in rats [Text] / M.O. Paganelli, J.E. Tanus-Santos, J.C. Toledo, J.F. Doprado [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2001. – Vol. 413, № 2-3. – P. 241-246.

216. Paul-Clark, M.J. 15-epi-lipoxin A4-mediated induction of nitric oxide explains how aspirin inhibits acute inflammation [Text] / M.J. Paul-Clark, T. Van Cao, N. Moradi-Bidhendi // J. Exp. Med. – 2004. – V.200 (1). - P.69-78.

217. Pitchai, B. Experimental models for vascular endothelial dysfunction [Text] / B. Pitchai [et al.] // Trends in Medical Research. – 2007. – Vol. 2, issue 1. – P. 12-20.

218. Pitchai, B. Pharmacological Interventions to Prevent Vascular Endotelial Dysfunction: Future Direction [Text] / B. Pitchai [et al.] // J. of Health Science. – 2008. – Vol.54. – P.1-8.

219. Rajagopalan, S. Angiotensin II-mediated hypertension in the rats increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations in the vasomotor tone [Text] / S. Rajagopalan [et al.] // J. Clin. Invest. – 1997. – 97: 1916-1923.

220. Ritter, J.C. Carotid endarterectomy: where do we stand at present? [Text] / J.C. Ritter, M.R. Tyrrell // Curr. Opin. Cardiol. – 2013. – Vol. 28, №6. – P. 619-624.

221. Ross, R. Atherosclerosis – an inflammatory disease [Text] / R. Ross // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol.340, №2. – P.115-126.

222. Sculz, E. Oxidative stress, antioxidants and endothelial function [Text] / E. Sculz, E. Anter, J.F. Keaney // Curr. Med. Chem. - 2004. - 11:1093-1104.

223. Shah, D.I. Effect of bis-maltolato-oxovanadium on experimental vascular endothelial dysfunction [Text] / D.I. Shah, M. Singh // Naun. Schmie. Arch. Pharmacol. – 2006. – Vol. 373, Issue 3. – P. 221-229.

224. Shah, D.I. Possible role of Akt to imrove vascular endothelial dysfunction in diabetic and hyperhomocysteinemic rats [Text] / D.I. Shah, M. Singh // Mol. Cell. Biochem. – 2007. – Vol. 295, № 1-2. – P. 65-74.

225. Solomon, S.D. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention [Text] / S.D. Solomon [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2005. - 352 (11):1071-80.

226. Solzbach, U. Vitamin C improves endothelial disfunction of epicardial coronary arteries in hypertensive patients [Text] / U. Solzbach [et al.] // Circulation. - 1997. - Vol.96.-P.1513-1519.

227. Sumpio, B.E. Cells in focus: endothelial cell [Text] / B.E. Sumpio, J.T. Riley, A. Dardik // Int. J. Biochem. Cell. Biol. – 2002. – Vol.34, №12. – P. 1508-1512.

228. Tayor-Mc Cable, K.J. Bradykinin metabolism in the isolated perfused rabbit heart. [Text] / K.J. Tayor-Mc Cable, C. Erasahin, IV H. Simmons // J. Hypertens. - 2001. - 19:1295—1299.

229. Van der Harst, P. Rosuvastatin attenuates angiotensin II-induced neointimal formation after stent implantation in the rat [Text] / P. Van der Harst [et al.] // Coron. Artery Dis. – 2008. - Vol.19,№1.- P. 47-53.

230. Verhoeven, B.A. Closure of the arteriotomy after carotid endarterectomy: patch type is related to intraoperative microemboli and restenosis rate [Text] / B.A. Verhoeven [et al.] // J Vasc Surg. – 2005. – Vol. 42, № 6. – P. 1082-1088.

231. Virdis, A. Effects of antihypertensive treatment on endothelial function [Text] / A. Virdis, L. Ghiadoni, S. Taddei // Curr. Hypertens Rep. – 2011. - Vol.13,№ 4.- P. 276-281.

232. Walker, H.A. The phytoestrogen genistein produces acute nitric oxide dependent dilatation of human forearm vasculature with similar potency to 17-β-estradiol [Text] / H.A. Walker [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 103, Issue 3. – P. 258-262.

233. Walpotha, B.H. Prevention of neointimal proliferation by immunosuppression in synthetic vascular grafts [Text] / B.H. Walpotha [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2001. – V.19. – P.487-492.

234. Wang, Y. Nitric oxide synthases: biochemical and molecular regulation [Text] / Y. Wang, P.A. Marsden // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. - 1995. - Vol.4.- P.12-22.

235. Wassmann, S. Cellular antioxidant effects of atrovastatin in vitro and in vivo [Text] / S. Wassmann [et al.] // Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol. - 2002.- Vol.22.- P. 300-305.

236. Welch, G. Homocysteine and atherosclerosis [Text] / G. Welch, J. Loscolzo // N. Engl. J. Med. - 1998. - Vol.338, №15.- P.1042-1050.

237. Welt, F.G. Neutrophil, not macrophage, infiltration precedes neointimal thickening in balloon-injured arteries [Text] / F. G. Welt [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 2000. – Vol.20, №12. – P. 2553-2558.

238. Willem-Jan, Flu. Timing of pre-operative beta-blocker treatment in vascular surgery patients [Text] / Flu. Willem-Jan [et al.] // J. Am Coll. Cardiol. – 2010. – 56 (23). – 1922-9.

239. Witting P.K. Probucol protects against hypochlorite induced endothelial dysfunction: identification of a novel pathway of probucol oxidation to a biologically active intermediate [Text] / P.K. Witting, B.J. Wu, M. Raftery, P. Southwell-Keely [et al.] // J. Biol. Chem. – 2005. – Vol. 280, Issue 16 . – P. 15612-15618.

240. Wong, G. Inhibition of experimental neointimal hyperplasia by recombinant human thrombomodulin coated ePTFE stent grafts [Text] / G. Wong [et al.] // J. Vasc. Surg. - 2008.- Vol.47,№3.- P. 608-615.

241. Yang, Y.P. Combination of fluvastatin and losartan relieves atherosclerosis and macrophage infiltration in atherosclerotic plaques in rabbits [Text] / Y.P. Yang [et al.] // Acta. Pharmacol. Sin. – 2011.- Vol.32,№ 10.- P. 1259-1265.

242. Yi, I. Enhanced effect of losartan and rosuvastatin on neointima hyperplasia [Text] / I. Yi [et al.] // Arch. Pharm. Res.- 2010.- Vol.33,№ 4.- P. 593-600.

243. Young, J.S. Endothelial dependent and independent responses in the thoracic aorta during endotoxic shock [Text] / J.S. Young, J.P. Headrick, R.M. Berne // Circ. Shock. – 1991. – Vol. 35, № 1. – P. 25-30.

244. Zilla, P. Constrictive external nitinol meshes inhibit vein graft intimal hyperplasia in nonhuman primates [Text] / P.Zilla [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2008. – V.136. – P.717-725.

245. Zulli, A. High methionine and cholesterol diet abolishes endothelial relaxation [Text] / A. Zulli, R.E. Widdop, D.L. Hare, B.F. Buxton [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – Vol. 23, Issue 8. – P. 1358-1363.

Приложение.

Сравнение средних двух нормальных генеральных совокупностей.

§ 1. Построение доверительного интервала для генеральной средней при малой выборке.

Пусть из генеральной совокупности объема N отобрана случайная выборка X_1, X_2, …, X_n. В качестве оценки для генеральной средней возьмем выборочную среднюю:

$$\bar{X} = \frac{1}{n}\sum_{k=1}^{n} X_k \qquad (1.1)$$

Задача построения доверительного интервала для генеральной средней может быть решена, если в генеральной совокупности рассматриваемый признак имеет нормальное (гауссовское) распределение.

Теорема. Если случайная величина X имеет нормальный закон распределения с математическим ожиданием

$$M[X] = m$$

и дисперсией $D[X] = \sigma^2$, т.е. $X \sim N(m, \sigma^2)$,

то выборочная средняя (1.1)

$$\bar{X} = \frac{1}{n}\sum_{k=1}^{n} X_k$$

при любом n (а не только при $n \to +\infty$) имеет нормальный закон распределения с математическим ожиданием

$$M\left[\bar{X}\right] = m \qquad (1.2)$$

и дисперсией

$$D[\bar{X}] = \frac{\sigma^2}{n} \quad . \tag{1.3}$$

Заметим, что если в случае большой выборки (при $n \to +\infty$) из **любой** генеральной совокупности нормальность распределения величины (1)

$$\bar{X} = \frac{1}{n}\sum_{k=1}^{n} X_k$$

обусловлена суммированием большого числа одинаково распределенных случайных величин (теорема Ляпунова; [1, с. 231]), то в случае **малых** выборок, полученных из нормальной генеральной совокупности, гауссовость распределения $\bar{X}$ вытекает из того, что распределение суммы любого числа нормально распределенных случайных величин имеет нормальное (гауссовское) распределение [1, § 5.8]. Там же выведены формулы (2) и (3) числовых характеристик для $\bar{X}$.

Таким образом, если бы была известна генеральная дисперсия σ, доверительный интервал для математического ожидания при малых выборках выглядел бы так же, как и для больших, исходя из того, что нормированное отклонение выборочной средней

$$T = T = \frac{\bar{X} - M[\bar{X}]}{\sqrt{D[\bar{X}]}} = \frac{\bar{X} - m}{\sigma / \sqrt{n}} = \frac{\bar{X} - m}{\sigma}\sqrt{n} \tag{1.4}$$

имеет стандартное нормальное распределение N (0,1).

Однако на практике генеральная дисперсия σ^2 (как, впрочем, и оцениваемая генеральная средняя m) неизвестна. Если заменить σ^2 её «наилучшей» оценкой по выборке, а именно исправленной выборочной дисперсией

$$S^2 = \frac{1}{n-1}\sum_{k=1}^{n}(X_k - \bar{X})^2, \tag{1.5}$$

то большой интерес представляет распределение статистки

$$T_{n-1} = \frac{\bar{X} - m}{S}\sqrt{n} = \frac{\bar{X} - m}{\sqrt{\frac{1}{n-1}\sum_{k=1}^{n}(X_k - \bar{X})^2}\,/\sqrt{n}} = \frac{\bar{X} - m}{\sqrt{\frac{1}{n}\sum_{k=1}^{n}(X_k - \bar{X})^2}\,/\sqrt{n-1}} = \frac{\bar{X} - m}{\tilde{S}/\sqrt{n-1}},$$

где

$$\tilde{S} = \sqrt{\frac{1}{n}\sum_{k=1}^{n}(X_k - \bar{X})^2}\ .$$

Представим статистику T_{n-1} в виде

$$T_{n-1} = \frac{(\bar{X} - m)/\sigma}{\sqrt{\frac{\tilde{S}^2}{n-1}}/\sigma} = \frac{(\bar{X} - m)/(\sigma/\sqrt{n})}{\sqrt{\frac{1}{n-1}\frac{n\tilde{S}^2}{\sigma^2}}}$$

При этом числитель имеет стандартное нормальное распределение N (0,1), а случайная величина

$$\frac{n\tilde{S}^2}{\sigma^2} = \sum_{k=1}^{n}\left(\frac{X_k - \bar{X}}{\sigma}\right)^2$$

имеет распределение χ^2 (хи-квадрат) с k=n-1 степенями свободы. Следовательно, статистика T_{n-1} имеет распределение Стьюдента с k=n-1 степенями свободы. Указанное распределение не зависит от неизвестных параметров случайной величины X, а зависит лишь от числа k, называемого числом степеней свободы.

Число степеней свободы k определяется как общее число n наблюдений (вариантов) случайной величины X минус число уравнений l, связывающих эти наблюдения, т.е. k=n-l.

Так, например, для распределения статистики

$$T = \frac{\bar{X} - m}{\tilde{S}}\sqrt{n-1}$$

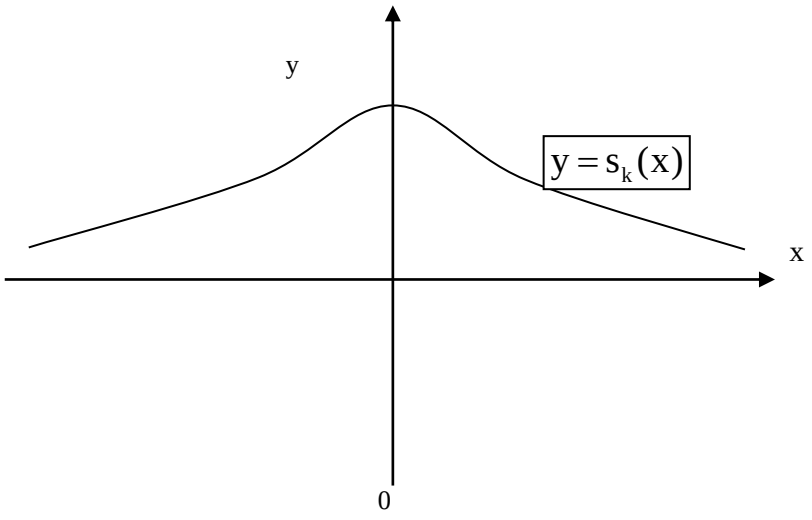
число степеней свободы k=n-1, так как одна степень свободы «теряется» при определении выборочной средней $\bar{X}$ (n наблюдений связаны одним уравнением, $\sum_{k=1}^{n} X_k = n\bar{X}$). Плотность вероятности распределения Стьюдента с k степенями свободы имеет вид [1 - 4].

$$s_k(x) = \frac{\Gamma\left(\frac{k+1}{2}\right)}{\sqrt{\pi k}\ \Gamma\left(\frac{k}{2}\right)}\left(1+\frac{x^2}{k}\right)^{-\frac{k+1}{2}},$$

где

$$\Gamma(z) = \int_0^{+\infty} t^{z-1}e^{-t}dt \text{ - гамма-функция Эйлера.}$$

График плотности распределения Стьюдента приведен на рис.1



Заметим, что как и стандартная кривая Гаусса, график функции плотности t-распределения Стьюдента симметричен относительно оси ординат (так как $s_k(x)$ - функция четная), но по сравнения с ним более пологая.

Математическое ожидание случайной величины t, имеющей распределение Стьюдента, в силу симметрии её кривой распределения равно нулю:

$$M[t] = 0,$$

а дисперсия

$$D[t] = \frac{k}{k-2}$$

При $k \to \infty$ t-распределение приближается к нормальномуN(0,1) и при n=30 эти кривые практически совпадают.

В частности, при k=n-1 плотность распределения Стьюдента с (n-1) степенями свободы

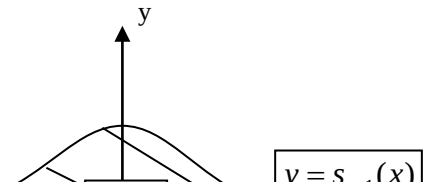
$$s_{n-1}(x) = \frac{\Gamma\left(\frac{n}{2}\right)}{\sqrt{\pi(n-1)}\ \Gamma\left(\frac{n-1}{2}\right)}\left(1+\frac{x^2}{n-1}\right)^{-\frac{n}{2}} \qquad (1.6)$$

Переходим к определению доверительного интервала для математического ожидания.

Напомним, что статистика $T_{n-1} = \frac{\bar{X} - m}{S/\sqrt{n}}$ имеет распределение Стьюдента с (n-1) степенями свободы. Следовательно, вероятность события $\{|T_{n-1}| < \varepsilon\}$

$$P\{|T_{n-1}| < \varepsilon\} = \int_{-\varepsilon}^{\varepsilon} s_{n-1}(x)\,dx = \gamma \qquad (1.7)$$

(см. рис. 2).



x

0

Рис. 2 (Двусторонняя) критическая область распределения Стьюдента.

Рассмотрим последнее равенство в выражении (7)

$$\int_{-\varepsilon}^{\varepsilon} s_{n-1}(x)\,dx = \gamma\ , \qquad (1.8)$$

в котором надежность γ $(0<\gamma<1)$ – число, назначенное исследователем. Единственным неизвестным в этом уравнении оказывается значение ε, которое можно найти как решение уравнения (8).

Это решение зависит от надежности γ и количества степеней свободы (n-1) в распределении Стьюдента. Обозначив еще $\varepsilon = t_{\gamma,n-1}$, в силу симметрии кривой Стьюдента получаем

$$2\int_{0}^{t_{\gamma,n-1}} s_{n-1}(x)\,dx = \gamma\,. \qquad (1.9)$$

Определив из этого уравнения величину $t_{\gamma,n-1}$, построим доверительный интервал для математического ожидания.

Так как $T_{n-1} = \dfrac{\bar{X} - m}{S/\sqrt{n}}$, то

$$\left|T_{n-1}\right| < \varepsilon \Leftrightarrow -\varepsilon < T_{n-1} < \varepsilon \Leftrightarrow -\varepsilon < \frac{\bar{X} - m}{S/\sqrt{n}} < \varepsilon \Leftrightarrow$$

$$\Leftrightarrow -\varepsilon\frac{S}{\sqrt{n}} < m - \bar{X} < \varepsilon\frac{S}{\sqrt{n}} \Leftrightarrow \bar{X} - \varepsilon\frac{S}{\sqrt{n}} < m < \bar{X} + \varepsilon\frac{S}{\sqrt{n}}.$$

Заменив в этом выражении ε на найденное конкретное значение $t_{\gamma,n-1}$, получаем, что с вероятностью γ

$$\bar{X} - t_{\gamma,n-1}\frac{S}{\sqrt{n}} < m < \bar{X} + t_{\gamma,n-1}\frac{S}{\sqrt{n}},$$

т.е. что с вероятностью γ математическое ожидание m лежит в интервале

$$\left(\bar{X} - t_{\gamma,n-1}\frac{S}{\sqrt{n}},\quad \bar{X} + t_{\gamma,n-1}\frac{S}{\sqrt{n}}\right)$$

или, что то же самое, $m = \bar{X} \pm t_{\gamma,n-1}\frac{S}{\sqrt{n}}$.

§ 2. Проверка гипотезы о равенстве неизвестной дисперсии конкретному значению.

Пусть генеральная совокупность X имеет нормальное распределение. Дисперсия генеральной совокупности неизвестна, но на основании дополнительной информации есть основания предполагать, что дисперсия равна определенному числу:

$$D[X] = \sigma_0^2.$$

Требуется проверить указанное предположение.

Проверять эту гипотезу будем по выборке $X_1, X_2, \ldots, X_n$ объема N, извлеченной из рассматриваемой генеральной совокупности X.

Вначале, исходя из выборки, ищем исправленную выборочную дисперсию

$$S^2 = \frac{1}{n-1}\sum_{k=1}^{n}(X_k - \bar{X})^2 \qquad (2.1)$$

где, как всегда, $X = \frac{1}{n}\sum_{k=1}^{n} X_k$.

Учитывая несмещенность S^2 как оценки $D[X]$, нулевую гипотезу запишем так:

$$H_0 : M\left[S^2\right] = \sigma_0^2 \tag{2.2}$$

В качестве критерия проверки представленной нулевой гипотезы возьмем статистику

$$\chi^2 = \frac{S^2}{\sigma_0^2}(n-1), \tag{2.3}$$

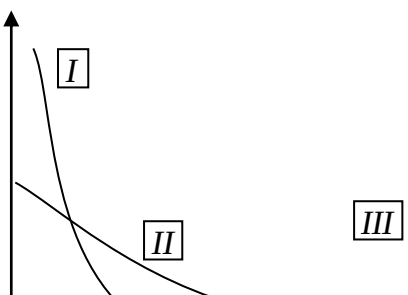
которая имеет распределение χ^2 с (n-1) степенями свободы [2, 3].

Плотность распределения $\chi^2 = \chi_k^2$ с k степенями свободы имеет вид

$$P_k(x) = \begin{cases} \dfrac{x^{\frac{k}{2}-1} e^{-\frac{x}{2}}}{2^{\frac{k}{2}}\Gamma\left(\dfrac{k}{2}\right)} & \text{при} \quad x > 0, \\ 0 & \text{при} \quad x < 0, \end{cases}$$

где $\Gamma(z) = \int_0^{+\infty} t^{z-1} e^{-t}\, dt$ - гамма-функция Эйлера.

Графики плотностей распределения χ_k^2 при различных значениях k приведены на рис. 2.1



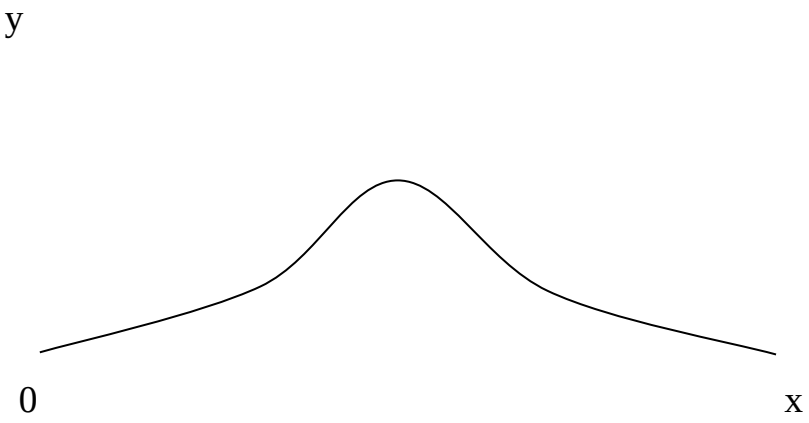


Рис. 2.1. Графики функции $y = p_k(x)$ при различных значениях k:

кривая I – при k=1, кривая II – при k=2, кривая III – при k≥3.

Построение критической области зависит от конкурирующей гипотезы, для которой возможны три случая: $D[X] > \sigma_0^2$; $D[X] < \sigma_0^2$; $D[X] = \sigma_0^2$.

Принадлежность значения $\chi^2_{\text{набл.}}$, найденного подставкой в (3) вместо S^2 конкретного значения исправленной выборочной дисперсии, области принятия гипотезы или критической области, решает вопрос: принять нулевую гипотезу или отвергнуть.

Рассмотрим все три возможных случая построения критической области.

1. **Правосторонняя критическая область.**

Пусть

$$H_o : D[X] = \sigma_0^2$$

$$H_1 : D[X] > \sigma_0^2$$

Тогда, исходя из вида конкурирующей гипотезы H_1 заключаем, что критическая область – правосторонняя и сосредоточена в одном интервале справа от критической точки (см. рис. 2.2)

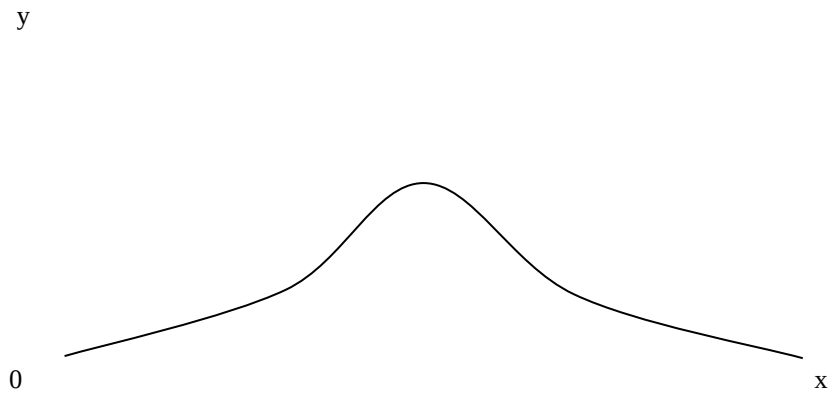


Рис. 2.2. Плотность распределения χ^2_{n-1} (n>3) с обозначением правосторонней критической области.

Вероятность попадания критерия χ^2 вида (3) в критическую область – это величина уровня значимости α:

$$P\left\{\chi^2 > \chi_{кр.п.}\right\} = \alpha .$$

Значение критической точки $\chi_{кр.п.} = \chi(\alpha)$ находим из таблицы распределения χ^2 по выбранному уровню значимости α и числу степеней свободы n-1. Тем самым очерчена критическая область и остается вычислить $\chi^2_{набл.}$ по формуле (3) и конкретным числом S^2, σ_0^2, n и сравнить найденные значения $\chi^2_{набл.}$ и $\chi^2_{кр.п.}$

Если $\chi^2_{набл.} < \chi^2_{кр.п.}$, то считается, что на данном уровне значимости наблюдаемые различия между S^2 и σ_0^2 вызваны случайными причинами и нулевая гипотеза принимается, т.е. можно считать, что

$$M\left[S^2\right] = \sigma_0^2 .$$

Если же $\chi^2_{набл.} > \chi^2_{кр.п.}$, то на данном уровне значимости считается, что различия между S^2 и σ_0^2 продиктованы действительно объективными причинами и нулевая гипотеза отвергается, а принимается конкурирующая H_1.

2. Левосторонняя критическая область.

Пусть $H_o : D[X] = \sigma_0^2$; $H_1 : D[X] < \sigma_0^2$.

Вид конкурирующей гипотезы предопределяет левостороннюю критическую область (см. рис.3)

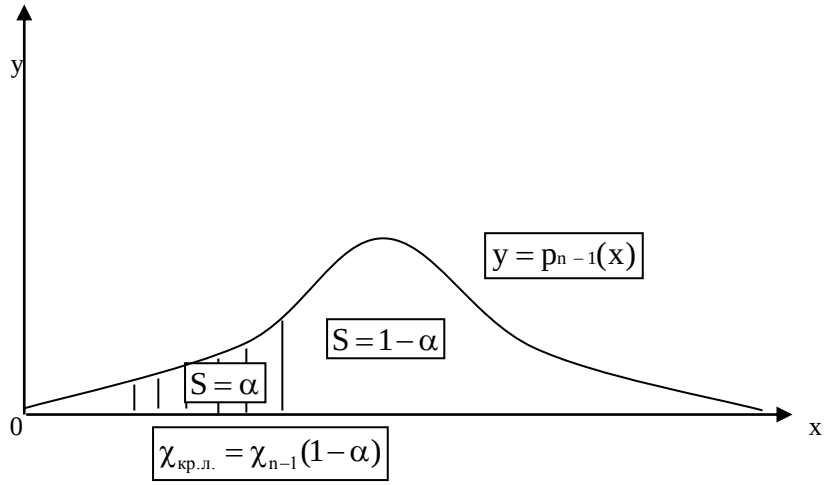


Рис. 2.3. Плотность распределения χ^2_{n-1} (n>3) с обозначением левосторонней критической области.

Уровень значимости α – вероятность попадания критерия χ^2 в интервал от 0 до $\chi_{кр.л.}$:

$$P\{\chi^2 < \chi_{кр.л.}\} = \alpha$$

При этом непосредственно воспользоваться таблицей 2.1а из [5] не удается, так как там представлены вероятности событий вида $P\{\chi^2 > \chi_{кр.п}\}$.

Но

$$P\{\chi^2 < \chi_{кр.л.}\} = 1 - P\{\chi^2 \geq \chi_{кр.л.}\} = 1 - P\{\chi^2 > \chi_{кр.л.}\} - P\{\chi^2 = \chi_{кр.л.}\},$$

откуда

$$\chi_{\text{кр.л.}} = \chi_{n-1}(1-\alpha).$$

Следовательно, в данном случае $\chi_{\text{кр.л.}}$ можно найти по таблице 2.1а из [5] из условия

$$P\left\{\chi^2 > \chi_{\text{кр.л.}}\right\} = 1-\alpha,$$

т.е.

$$\chi_{\text{кр.л.}} = \chi_{n-1}(1-\alpha).$$

Далее поступаем стандартно: вычисляем $\chi^2_{\text{набл.}}$ и сравниваем с $\chi_{\text{кр.л.}}$ Если $\chi^2_{\text{набл.}} < \chi_{\text{кр.л.}}$, то на данном уровне значимости α нулевая гипотеза отвергается и принимается конкурирующая. Если же $\chi^2_{\text{набл.}} > \chi_{\text{кр.л.}}$, то принимается именно нулевая гипотеза.

3. Двусторонняя критическая область.

Пусть

$$H_o : D[X] = \sigma_0^2;$$

$$H_1 : D[X] \neq \sigma_0^2.$$

При рассматриваемой конкурирующей гипотезе следует выбрать критическую область двусторонней (см. рис. 4)

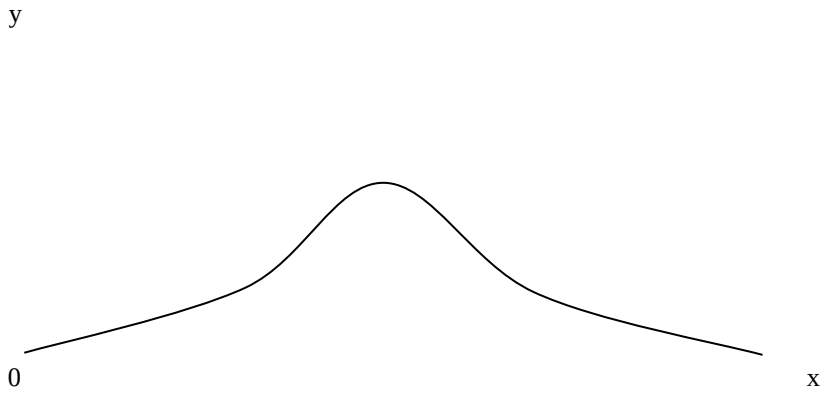


Рис. 4. Плотность распределения χ^2_{n-1} (n>3) с обозначением двусторонней критической области.

Вероятность попадания критерия в критическую область равна α, но поскольку критическая область состоит из двух непересекающихся интервалов, то и вероятность разбивается на сумму двух вероятностей:

$$P\left\{\chi^2 < \chi_{кр.л.}\right\} + P\left\{\chi^2 > \chi_{кр.п.}\right\} = \alpha .$$

Теория утверждает, что для обеспечения минимальной ошибки второго рода (т.е. для наибольшей мощности критерия) следует эти вероятности взять равными:

$$P\left\{\chi^2 < \chi_{кр.л.}\right\} = P\left\{\chi^2 > \chi_{кр.п.}\right\} = \frac{\alpha}{2}$$

Тогда критические точки $\chi_{кр.л.}$ и $\chi_{кр.п.}$, исходя из условий:

$$P\left\{\chi^2 > \chi_{кр.п.}\right\} = \frac{\alpha}{2} \quad \text{и} \quad P\left\{\chi^2 > \chi_{кр.л.}\right\} = 1 - P\left\{\chi^2 < \chi_{кр.л.}\right\} = 1 - \frac{\alpha}{2} .$$

Далее, найдя значения $\chi_{кр.п.} = \chi_{n-1}\left(\frac{\alpha}{2}\right)$ и $\chi_{кр.л.} = \chi_{n-1}\left(1 - \frac{\alpha}{2}\right)$, поступаем, как и раньше: вычисляем $\chi^2_{набл.}$ и в зависимости от того, попадает это значение в область принятия гипотезы

$$\chi_{кр.л.} < \chi^2_{набл.} < \chi_{кр.п.}$$

или в критическую область

$$(\chi^2_{\text{набл.}} < \chi_{\text{кр.л.}}) \cup (\chi^2_{\text{набл.}} > \chi_{\text{кр.п.}}),$$

на данном уровне значимости нулевую гипотезу либо принимаем, либо отвергаем, принимая конкурирующую.

§ 3. Сравнение средних двух нормальных генеральных совокупностей при известных дисперсиях.

Пусть имеются две нормальные генеральные совокупности X и Y. Исходя из выборочных данных, требуется сравнить математические ожидания $M[X]$ и $M[Y]$.

Данными для исследования будут служить две неизвестные выборки: $X_1, X_2, \ldots, X_n$ объема n и $Y_1, Y_2, \ldots, Y_m$ объема m.

Схема исследования – выдвижение нулевой и конкурирующей гипотез, и использование статистики определенного вида в качестве критерия.

Вначале ищем точечные оценки средних

$$\bar{X} = \frac{1}{n}\sum_{k=1}^{n} X_k \qquad (3.1)$$

и

$$Y = \frac{1}{m}\sum_{j=1}^{m} Y_j \qquad (3.2)$$

Нулевая гипотеза о равенстве математических ожиданий:

$$M[X] = M[Y]$$

равносильна гипотезе

$$H_0: \quad M\left[\bar{X}\right] = M\left[\bar{Y}\right]$$

так как

$$M\left[\overline{X}\right] = M[X]$$

и

$$M\left[\overline{Y}\right] = M[Y]$$

ввиду несмещенности оценок математического ожидания (1), (2).

Поскольку значения выборочных средних $\overline{X}$ и $\overline{Y}$, вообще говоря, различны, то необходимо проверить, значимо это различие (т.е. вызвано принципиальными соображениями), либо незначимо (т.е. вызвано случайными обстоятельствами, методами отбора именно этих, а не других элементов выборки, малым количеством наблюдений).

Критерием для проверки гипотезы H_0 может служить статистика

$$Z = \frac{\overline{X} - \overline{Y}}{\sqrt{D\left[\overline{X} - \overline{Y}\right]}} \qquad (3.3)$$

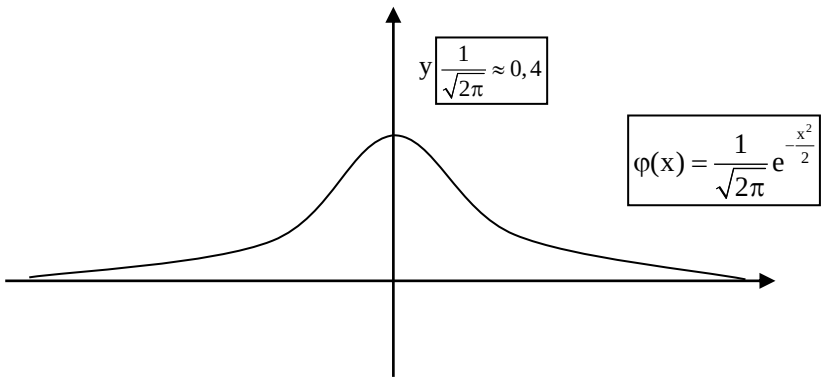
Известно, что статистика Z имеет нормальное распределение с нулевым математическим ожиданием и единичной дисперсией, т.е.

$$Z \sqcup N(0, 1).$$

График соответствующей плотности распределения

$$\varphi(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{x^2}{2}}$$

называется стандартной кривой Гаусса (см. рис. 3.1)



x

0

Рис.3.1. Стандартная кривая Гаусса

Следовательно, соответствующая функция распределения

$$F_z(x) = P\{Z < x\} = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{x} e^{-\frac{t^2}{2}} dt \equiv \Phi(x) \qquad (3.5)$$

(стандартное обозначение для функции Лапласа).

Функция Лапласа затабулировна; ее график приведен на рис. 3.2.

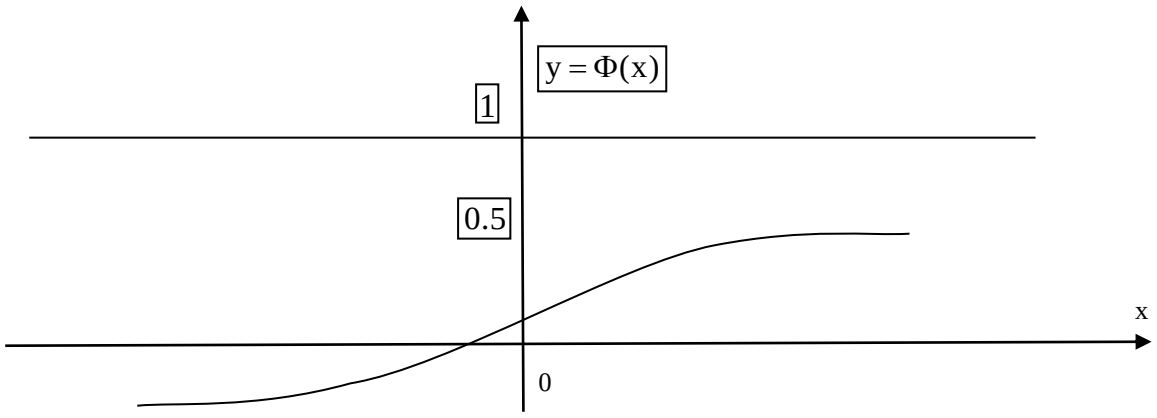


Рис. 3.2. Функция распределения стандартного нормального распределения.

Функция $\Phi(x)$ определена $\forall x \in R$ и строго монотонно возрастает на всей числовой прямой;

$$\lim_{x \to -\infty} \Phi(x) = 0; \qquad \lim_{x \to +\infty} \Phi(x) = 1; \qquad \Phi(x) + \Phi(-x) = 1.$$

В частности, $\Phi(0) = 0,5$.

Далее, так как $P\{Z < b\} = \Phi(b)$, то

$$P\{Z > a\} = 1 - P\{Z < a\} = 1 - \Phi(a);$$

$$P\{a < Z < b\} = \Phi(b) - \Phi(a).$$

Напомним, что согласно (3) статистика

$$Z = \frac{\bar{X} - \bar{Y}}{\sqrt{D\left[\bar{X} - \bar{Y}\right]}}$$

Уточним это выражение, упростив знаменатель:

$$D\left[\bar{X} - \bar{Y}\right] = D\left[\bar{X}\right] + D\left[\bar{Y}\right] = \frac{D[X]}{n} + \frac{D[Y]}{m}$$ (см. §1 приложения).

Тем самым

$$Z = \frac{\left[\bar{X}\right] - \left[\bar{Y}\right]}{\sqrt{\frac{D[X]}{n} + \frac{D[Y]}{m}}} \qquad (3.4)$$

Вернемся к проверке выдвинутой нулевой гипотезе. Схема действий та же, что и в §2. В противовес H_0 выдвигается конкурирующая гипотеза H_1, и в зависимости от вида H_1 и уровня значимости α строится критическая область. Далее по выборочным значениям вычисляется величина $Z_{набл.}$, которая и определяет либо справедливость H_o (в случае попадания в область принятия гипотезы), либо H_1 (в случае попадания в критическую область).

Учитывая вышесказанное, приведем методику нахождения критических областей.

1. Пусть H_1: $M[X] < M[Y]$.

В этом случае критическая область – левосторонняя и, чтобы ее определить, достаточно для критерия Z найти одно граничное значение $Z_{кр.л.}$, соответствующее уровню значимости α (см. рис. 3.3)

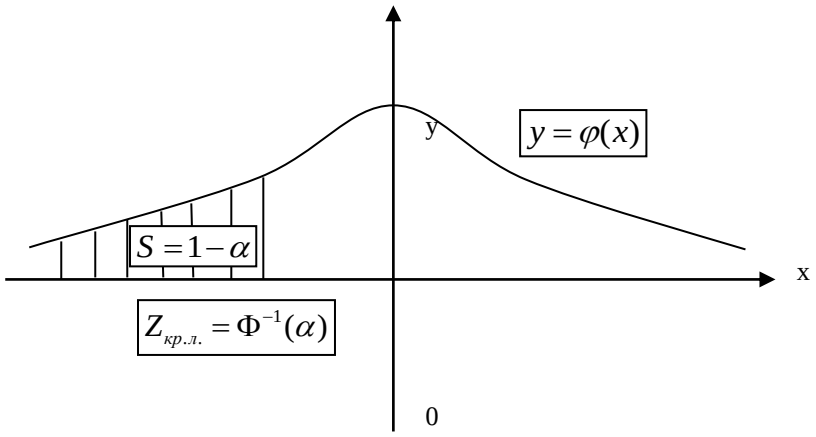


Рис.3.3. Левосторонняя критическая область

Так как $Z \sim N(0,1)$, то вероятность попадания критерия Z в критическую область равна $P\{Z < Z_{кр.л.}\} = \Phi(Z_{кр.л.})$, где $\Phi(\cdot)$ – функция Лапласа (5).

Найденная вероятность попадания Z в критическую область должна равняться уровню значимости α. Следовательно, получили уравнение

$$\Phi(Z_{кр.л.}) = \alpha .$$

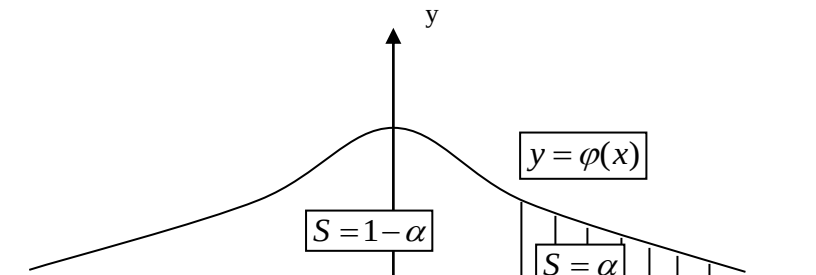
Далее находим его решение

$$Z_{кр.л.} = \Phi^{-1}(\alpha),$$

а значит, и критическую область: $(-\infty;\ Z_{кр.л.})$.

2. Пусть $H_1 : M[X] > M[Y]$

Тогда критическая область – правосторонняя и, чтобы ее определить, достаточно для критерия Z найти одно критическое значение $Z_{кр.п.}$, соответствующее уровню значимости α (см. рис.4)



x

0

Рис. 3.4. Правосторонняя критическая область

Учитывая, что $Z \square N(0,1)$, вероятность попадания Z в критическую область ищем так:

$$\mathrm{P}\{\mathrm{Z} > \mathrm{Z}_{\text{кр.п.}}\} = 1 - \mathrm{P}\{\mathrm{Z} \le \mathrm{Z}_{\text{кр.п.}}\} = 1 - \mathrm{P}\{\mathrm{Z} < \mathrm{Z}_{\text{кр.п.}}\} - \mathrm{P}\{\mathrm{Z} = \mathrm{Z}_{\text{кр.п.}}\} = 1 - \Phi(\mathrm{Z}_{\text{кр.п.}})$$

где $\Phi(\cdot)$ – функция Лапласа (5).

Данная величина должна равняться назначенному числу α (уровню значимости):

$$1 - \Phi(Z_{кр.п.}) = \alpha \Rightarrow \Phi(Z_{кр.п.}) = 1 - \alpha .$$

Находим конкретное значение

$$Z_{кр.п.} = \Phi^{-1}(1 - \alpha)$$

и, тем самым, критическую область $(Z_{кр.п.};\ \ +\infty)$

3. Пусть $H_1 : M[X] \neq M[Y]$,

следовательно, критическая область – двусторонняя, состоящая из объединения двух интервалов

$$(-\infty;\ \ Z_{кр.л.}) \cup (Z_{кр.п.};\ \ +\infty) \qquad \text{(см. рис. 3.5).}$$

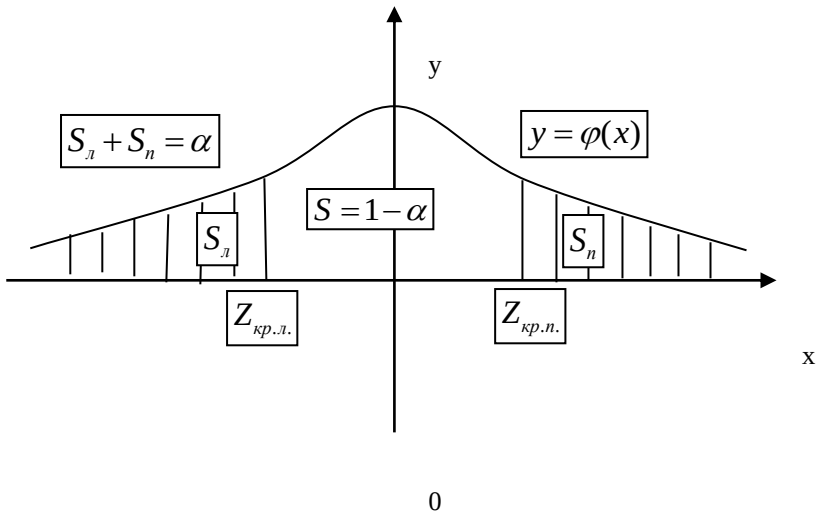


Рис.3.5. Двусторонняя критическая область.

Вероятность попадания критерия Z в критическую область равна уровню значимости α и равна сумме вероятностей попадания Z в каждый из двух указанных интервалов:

$$P\{Z < Z_{кр.л.}\} + P\{Z > Z_{кр.п.}\} = \alpha .$$

Поскольку представить выбранное число α в виде суммы двух положительных слагаемых (и тем самым разбить критическую область на два интервала) можно бесконечным числом способов, то критическая область определена вовсе не однозначно. Однако доказано, что наиболее мощный критерий будет, когда вероятности попадания Z в каждый из интервалов двусторонней области равны, т.е.

$$P\{Z < Z_{кр.л.}\} = P\{Z > Z_{кр.п.}\} = \frac{\alpha}{2} \qquad (3.6)$$

Более того, из равенства вероятностей в (6) и симметричности распределения Z следует, что критические точки $Z_{кр.л.}$ и $Z_{кр.п.}$ симметричны относительно нуля, что позволяет упростить обозначения критических точек:

$$Z_{кр.л.} = -Z_{кр.}; \quad Z_{кр.п.} = Z_{кр.} .$$

Таким образом, чтобы найти критическую область в случае наиболее мощного критерия, вычислять придется одно значение $z_{кр.}$ (см. рис. 3.6)

$$\frac{\alpha}{2} = P\{Z > Z_{кр.}\} = 1 - P\{Z < Z_{кр.}\} = 1 - \Phi(Z_{кр.}),$$

откуда $\Phi(Z_{кр.}) = 1 - \frac{\alpha}{2}$ и $Z_{кр.} = \Phi^{-1}\left(1 - \frac{\alpha}{2}\right)$.

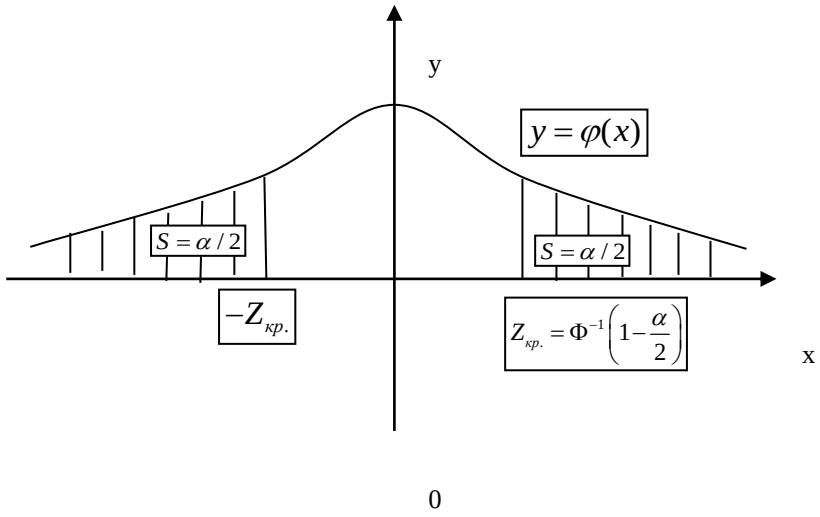


Рис.3.6 Двусторонняя симметричная критическая область

Конкретное значение $z_{кр.}$ находим по таблицам значений функции Лапласа; при этом вторая критическая точка ($-z_{кр.}$) появляется автоматически.

Расчёты.

4.1. Статистический анализ уровня стабильных метаболитов оксида азота (II) (мкмоль/мл) в различные сроки до и после операции

4.1.1. Розувастатин

4.1.1.1. Розувастатин / Дакрон

Вначале по исходным данным при n = 8 вычисляем точечные оценки математического ожидания

$$\bar{x} = \frac{1}{n}\sum_{k=1}^{n} x_k = \frac{1}{8}(x_1 + \ldots + x_8) = 10{,}325$$

и среднеквадратического отклонения

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n-1}\sum_{k=1}^{n}(x_k - \bar{x})^2} = \sqrt{\frac{1}{7}\sum_{k=1}^{8}(x_k - 10{,}325)^2} = 1{,}355.$$

По доказанному в §1 с вероятностью γ неизвестное математическое ожидание m лежит в интервале $\left(\bar{x} - t_{\gamma,n-1}\frac{\sigma}{\sqrt{n}};\quad \bar{x} + t_{\gamma,n-1}\frac{\sigma}{\sqrt{n}}\right)$, т.е. с вероятностью γ

$$\bar{x} - t_{\gamma,n-1}\frac{\sigma}{\sqrt{n}} < m < \bar{x} + t_{\gamma,n-1}\frac{\sigma}{\sqrt{n}}.$$

В частности, при $n = 8$ и γ=0,95 по таблицам находим $t_{0,95;7} = 2{,}365$, откуда

$$t_{\gamma,n-1}\frac{\sigma}{\sqrt{n}} = 2{,}365 \cdot \frac{1{,}355}{\sqrt{8}} = 1{,}133.$$

Следовательно, левая граница доверительного интервала (a, b) для среднего

$$a = \bar{x} - t_{\gamma,n-1}\frac{\sigma}{\sqrt{n}} = 10{,}325 - 1{,}133 = 9{,}192,$$

а правая

$$b = \bar{x} + t_{\gamma,n-1}\frac{\sigma}{\sqrt{n}} = 10{,}325 + 1{,}133 = 11{,}458.$$

Далее с помощью изложенной в §2 методики проверяем гипотезу о равенстве неизвестной дисперсии конкретному значению.
Напомним, что в качестве точечной оценки дисперсии мы взяли исправленную выборочную дисперсию

$$\sigma^2 = \frac{1}{n-1}\sum_{k=1}^{n}(x_k - \bar{x})^2 = 1{,}836.$$

Возьмем в качестве нулевой гипотезы

$$H_0:\ D[X] = 1,$$

а в качестве альтернативной

$$H_1:\ D[X] \neq 1.$$

Тем самым критическая область – двусторонняя (см. рис.1)

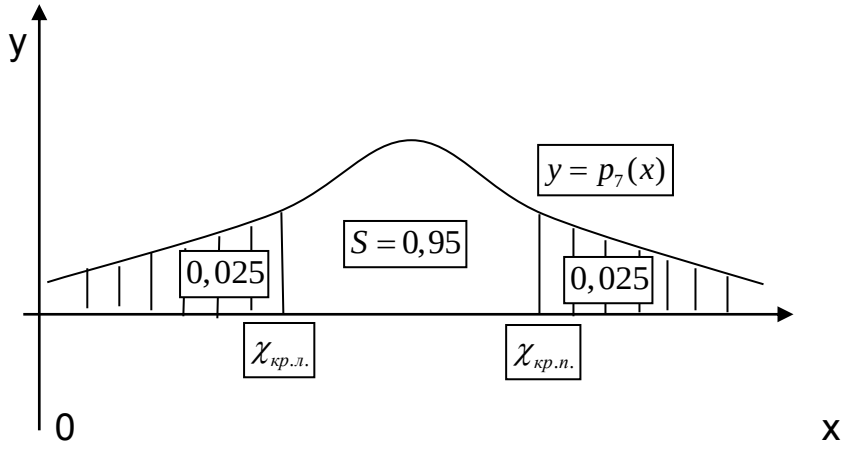


Рис.4.1. Двусторонняя 5% критическая область для распределения χ^2 с 7 степенями свободы

и при уровне значимости 95% (т.е. при α=0,05) и числе степеней свободы n – 1 = 7 её границы рассчитываются по таблицам:

$$\chi_{\text{кр.п.}}=\chi_{\text{n}-1}\left(\frac{\alpha}{2}\right)=\chi_{7}(0,025)=16;$$

$$\chi_{\text{кр.л.}}=\chi_{\text{n}-1}\left(1-\frac{\alpha}{2}\right)=\chi_{7}(0,975)=1,7.$$

Тем самым область принятой нулевой гипотезы имеет вид (1,7; 16).
Далее вычисляем

$$\chi^2_{\text{набл.}}=\frac{\sigma^2}{\text{D}[\text{X}]}(\text{n}-1)=\frac{1,836}{1,0}\cdot 7=12,9,$$

а так как это число попало в интервал (1,7; 16), то с вероятностью 95% можно считать, что в рассмотренном случае дисперсия $\text{D}[\text{X}]=1.$

Остальные расчеты проводятся аналогично. Расчётные данные представлены в виде таблицы 4.1.1.а

Таблица 4.1.1.1а. Розувастатин / Дакрон. Уровень стабильных метаболитов оксида азота (нитратов-нитритов): оценки исследуемых параметров (n = 8).

Доверительная вероятность 95%.

Область принятия гипотезы о равенстве неизвестной дисперсии конкретному значению: $1{,}7 < \chi^2_{\text{набл.}} < 16$.

№	Показатель / сроки	Точечная оценка мат. ожидания	Доверительный интервал для мат. ожидания	Точечная оценка дисперсии	Доверительный интервал для дисперсии	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{\text{набл.}}$	Принимается ли гипотеза
1	Постановка модели	10,33	(9,19; 11,46)	1,84	(0,80: 7,60)	1,0	12,9	Да
2	8-10 сутки	12,06	(9,83; 14,28)	7,10	(3,10; 29,40)	3,2	15,5	Да
3	1 месяц	14,06	(12,17; 15,95)	5,10	(2,23; 21,12)	2,3	15,5	Да
4	3 месяца	14,66	(12,45; 16,86)	6,96	(3,04; 28,81)	3,1	15,7	Да
5	6 месяцев	16,71	(14,01; 19,42)	10,47	(4,58; 43, 36)	4,6	15,9	Да

Переходим к сравнению средних показателей уровня стабильных метаболитов в различные сроки до и после операции.

1. Постановка модели – 8-10 суток

Пусть признак X означает данные «через 8-10 суток», а признак Y – «до операции».

Согласно предыдущим расчётам

$$\bar{x} = 12,06; \quad \bar{y} = 10,33;$$

$$D[X] = 3,2; \quad D[Y] = 1,0.$$

Напомним, что в качестве критерия проверки гипотезы о равенстве средних мы взяли статистику

$$Z = \frac{\bar{X} - \bar{Y}}{\sqrt{\frac{D[X]}{n} + \frac{D[Y]}{m}}}.$$

В частности, при m = n = 8

$$Z_{\text{набл.}} = \sqrt{8} \cdot \frac{12,06 - 10,33}{\sqrt{3,2 + 1}} = \sqrt{\frac{8}{4,2}} \cdot 1,73 = 2,39.$$

Будем проверять гипотезу

$$H_0 : M[X] = M[Y]$$

при конкурирующей гипотезе

$$H_1 : M[X] > M[Y].$$

В этом случае критическая область – правосторонняя: $\left(Z_{\text{кр.п.}}; \quad +\infty\right)$ (см. рис. 2)

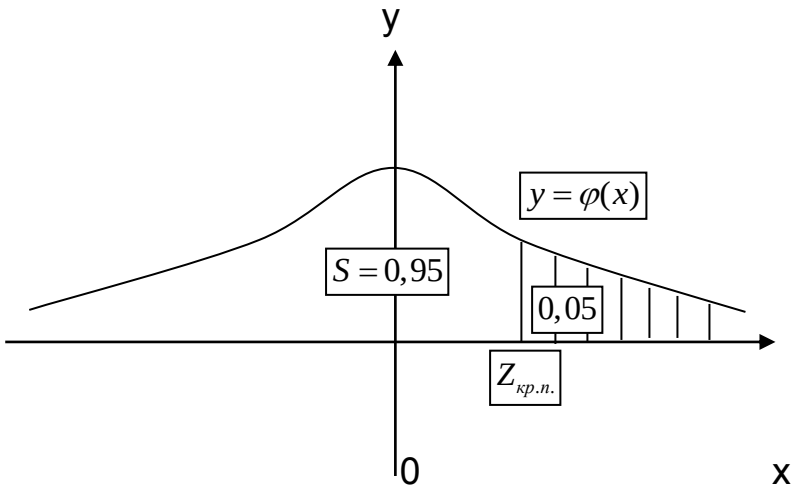


Рис. 4.2. 5% правосторонняя критическая область стандартного нормального распределения

и при уровне значимости 95% (т.е. при α=0,05) по таблицам находим:

$$Z_{\text{кр.п.}} = \varphi^{-1}(1 - \alpha) = \varphi^{-1}(0,95) = 1,65,$$

а так как

$$Z_{\text{набл.}} = 2,39 > 1,65,$$

то с вероятностью 95% средний уровень стабильных метаболитов через 8-10 суток после операции оказался больше по сравнению с тем же показателем при постановке модели.

Сравнение других средних во всех группах, кроме контрольной, проводится аналогично; расчётные данные представлены в виде таблицы 4.1.1.b

Таблица 4.1.1.1 b Розувастатин / Дакрон: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (1,04; +∞)

90% - критическая область (1,29; +∞)

95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	12,06	10,33	3,2	1,0	2,39	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	14,06	10,33	2,3	1,0	5,81	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	14,66	10,33	3,1	1,0	6,05	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	16,71	10,33	4,6	1,0	7,63	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	14,06	12,06	2,3	3,2	2,41	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	14,66	12,06	3,1	3,2	2,92	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	16,71	12,06	4,6	3,2	4,71	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	14,66	14,06	3,1	2,3	0,73	нет	нет	нет
9	6 месяцев	1 месяц	16,71	14,06	4,6	2,3	2,85	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	16,71	14,66	4,6	3,1	2,09	да	да	да

Таблица 4.1.1.2a. Розувастатин / PTFE. Уровень стабильных метаболитов оксида азота (нитратов-нитритов): оценки исследуемых параметров (n = 8).

Доверительная вероятность 95%.

Область принятия гипотезы о равенстве неизвестной дисперсии конкретному значению: $1,7 < \chi^2_{набл.} < 16$.

№	Показатель / сроки	Точечная оценка мат. ожидания	Доверительный интервал для мат. ожидания	Точечная оценка дисперсии	Доверительный интервал для дисперсии	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	Постановка модели	11,21	(9,82; 12,60)	2,77	(1,21; 11,47)	1,3	14,9	Да
2	8-10 сутки	12,08	(10,76; 13,40)	2,49	(1,09; 10,30)	1,1	15,8	Да
3	1 месяц	12,93	(12,33; 13,53)	0,51	(0,22; 2,13)	0,3	12,0	Да
4	3 месяца	13,40	(11,34; 15,47)	6,10	(2,67; 25,28)	2,7	15,8	Да
5	6 месяцев	13,69	(12,79; 14,60)	1,17	(0,51; 4,85)	0,6	13,7	Да

Таблица 4.1.1.2b Розувастатин / PTFE: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (1,04; +∞)

90% - критическая область (1,29; +∞)

95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	12,08	11,21	1,1	1,3	1,57	нет	да	да
2	1 месяц	постановка модели	12,93	11,21	0,3	1,3	3,83	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	13,40	11,21	2,7	1,3	3,10	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	13,69	11,21	0,6	1,3	5,09	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	12,93	12,08	0,3	1,1	2,03	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	13,40	12,08	2,7	1,1	1,91	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	13,69	12,08	0,6	1,1	3,49	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	13,40	12,93	2,7	0,3	0,77	нет	нет	нет
9	6 месяцев	1 месяц	13,69	12,93	0,6	0,3	2,77	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	13,69	13,40	0,6	2,7	0,45	нет	нет	нет

Таблица 4.1.1.3.а. Розувастатин по группе: оценки исследуемых параметров (n = 16).
Доверительная вероятность 95%.

Область принятия гипотезы о равенстве неизвестной дисперсии конкретному значению: $6,2 < \chi^2_{набл.} < 27,5$.

№	Показатель / сроки	Точечная оценка мат. ожидания	Доверительный интервал для мат. ожидания	Точечная оценка дисперсии	Доверительный интервал для дисперсии	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	Постановка модели	10,77	(9,95; 11,59)	2,36	(1,29; 5,65)	1,3	27,2	Да
2	8-10 сутки	12,07	(10,94; 13,20)	4,47	(2,44; 10,71)	2,5	26,8	Да
3	1 месяц	13,50	(12,58; 14,41)	2,96	(1,61; 7,09)	1,7	26,1	Да
4	3 месяца	14,03	(12,67; 15,39)	6,51	(3,55; 15,60)	3,6	27,1	Да
5	6 месяцев	15,20	(13,71; 16,70)	7,86	(4,29; 18,84)	4,3	27,4	Да

Таблица 4.1.1.3b Розувастатин по группе: сравнение различных средних (m=n=16).
85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	12,07	10,77	2,5	1,3	2,67	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	13,50	10,77	1,7	1,3	6,30	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	14,03	10,77	3,6	1,3	5,89	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	15,20	10,77	4,3	1,3	7,49	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	13,50	12,07	1,7	2,5	2,79	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	14,03	12,07	3,6	2,5	3,17	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	15,20	12,07	4,3	2,5	4,80	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	14,03	13,50	3,6	1,7	0,92	нет	нет	нет
9	6 месяцев	1 месяц	15,20	13,50	4,3	1,7	2,78	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	15,20	14,03	4,3	3,6	1,67	да	да	да

4.1.2 Контроль

Таблица 4.1.2.1a Контроль / PTFE. Оценки исследуемых параметров (n=8)
Доверительная вероятность 95%
Область принятия гипотезы о равенстве неизвестной дисперсии конкретному значению: $1,7 < \chi^2_{набл.} < 16$

№	Показатель / сроки	Точечная оценка мат.ожидания	Доверительный интервал для мат. ожидания	Точечная оценка дисперсии	Доверительный интервал для дисперсии	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	постановка модели	10,65	(9,036; 12,257)	3,710	(1,622; 15,370)	3,7	7,0	Да
2	8-10 сутки	8,68	(7,535; 9,825)	1,876	(0,820; 7,771)	1,8	7,3	Да
3	1 месяц	10,48	(9,113; 11,855)	2,688	(1,175; 11,164)	2,6	7,2	Да
4	3 месяца	10,49	(8,855; 12,110)	3,789	(1,656; 15,694)	3,7	7,2	Да
5	6 месяцев	10,62	(9,514; 11,731)	1,758	(0,769; 7,281)	1,7	7,2	Да

Таблица 4.1.2.1b Контроль / PTFE: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (-1,44; 1,44)

90% - критическая область (-1,64; 1,64)

95% - критическая область (-1,96; 1,96)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	8,68	10,65	1,8	3,7	-2,38	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	10,48	10,65	2,6	3,7	-0,19	нет	нет	нет
3	3 месяца	постановка модели	10,49	10,65	3,7	3,7	-0,17	нет	нет	нет
4	6 месяцев	постановка модели	10,62	10,65	1,7	3,7	-0,04	нет	нет	нет
5	1 месяц	8-10 сутки	10,48	8,68	2,6	1,8	2,43	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	10,49	8,68	3,7	1,8	2,18	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	10,62	8,68	1,7	1,8	2,93	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	10,49	10,48	3,7	2,6	0,01	нет	нет	нет
9	6 месяцев	1 месяц	10,62	10,48	1,7	2,6	0,19	нет	нет	нет
10	6 месяцев	3 месяца	10,62	10,49	1,7	3,7	0,16	нет	нет	нет

Сравнение средних показателей в различные сроки до и после операции в контрольной группе проводится немного иначе.

1. Сравнение средних показателей уровня стабильных метаболитов в группе «Контроль / PTFE»; постановка модели – 8-10 суток

Пусть признак X означает данные «через 8-10 суток», а признак Y – «до операции».

Согласно предыдущим расчётам

$$\bar{x} = 8,68; \quad \bar{y} = 10,48;$$

$$D[X] = 1.8; \quad D[Y] = 3,7.$$

Напомним, что в качестве критерия проверки гипотезы о равенстве средних мы взяли статистику

$$Z = \frac{\bar{X} - \bar{Y}}{\sqrt{\frac{D[X]}{n} + \frac{D[Y]}{m}}}$$

В частности, при m = n = 8

$$Z_{\text{набл.}} = \sqrt{8} \cdot \frac{8,68 - 10,65}{\sqrt{1.8 + 3,7}} = -\sqrt{\frac{8}{5,5}} \cdot 1,97 = -2,38.$$

Будем проверять гипотезу

$$H_0 : M[X] = M[Y]$$

при конкурирующей гипотезе

$$H_1 : M[X] \neq M[Y].$$

В этом случае критическая область – двусторонняя симметричная: $(-Z_{кр.};\ \ Z_{кр.})$,

где на уровне значимости α $Z_{кр.} = \Phi^{-1}\left(1 - \frac{\alpha}{2}\right)$ (см. рис. 3).

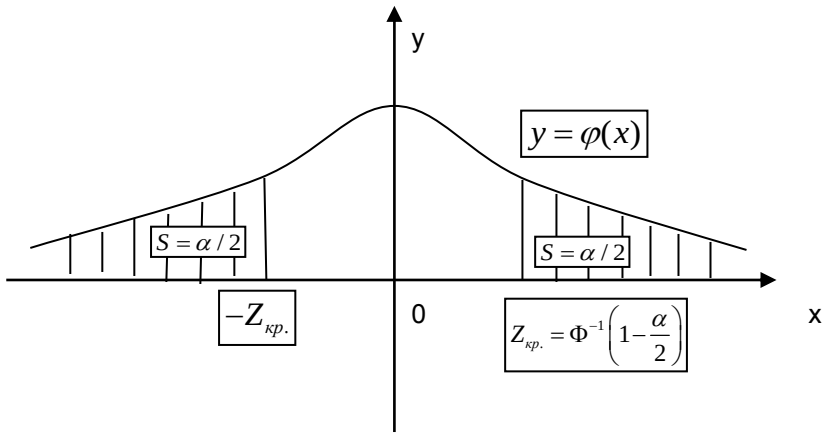


Рис.3.6 Двусторонняя симметричная критическая область

В частности, при уровне значимости 95% (т.е. при α = 0,05) по таблицам находим:

$$Z_{\text{кр.}} = \Phi^{-1}\left(1 - \frac{\alpha}{2}\right) = \Phi^{-1}(0,975) = 1,96,$$

а так как

$$Z_{\text{набл.}} = -2{,}38 < -1{,}96,$$

то с вероятностью 95% средний показатель уровня стабильных метаболитов через 8-10 суток после операции изменился по сравнению с тем же показателем при постановке модели.

Таблица 4.1.2.2a Контроль / Дакрон: оценки исследуемых параметров (n=8)

Доверительная вероятность 95%

Область принятия гипотезы о равенстве неизвестной дисперсии конкретному значению: $1,7 < \chi^2_{набл.} < 16$

№	Показатель / сроки	Точечная оценка мат.ожидания	Доверительный интервал для мат. ожидания	Точечная оценка дисперсии	Доверительный интервал для дисперсии	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	постановка модели	11,17	(8,797; 13,536)	8,032	(3,511; 33,27)	8,0	7,0	Да
2	8-10 сутки	9,43	(7,742; 11,385)	5,478	(2,395; 22,690)	5,4	7,1	Да
3	1 месяц	9,40	(7,110; 11,693)	7,513	(3,284; 31,119)	7,5	7,0	Да
4	3 месяца	10,60	(7,553; 13,652)	13,303	(5,815; 55,104)	13,3	7,0	Да
5	6 месяцев	11,47	(9,105; 13,840)	8,019	(3,506; 33,219)	8,0	7,0	Да

Таблица 4.1.2.2b Контроль / Дакрон: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (-1,44; 1,44)

90% - критическая область (-1,64; 1,64)

95% - критическая область (-1,96; 1,96)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	9,43	11,17	5,4	8,0	-1,34	нет	нет	нет
2	1 месяц	постановка модели	9,40	11,17	7,5	8,0	-1,27	нет	нет	нет
3	3 месяца	постановка модели	10,60	11,17	13,3	8,0	-0,35	нет	нет	нет
4	6 месяцев	постановка модели	11,47	11,17	8,0	8,0	0,21	нет	нет	нет
5	1 месяц	8-10 сутки	9,40	9,43	7,5	5,4	-0,02	нет	нет	нет
6	3 месяца	8-10 сутки	10,60	9,43	13,3	5,4	0,77	нет	нет	нет
7	6 месяцев	8-10 сутки	11,47	9,43	8,0	5,4	1,58	нет	нет	нет
8	3 месяца	1 месяц	10,60	9,40	13,3	7,5	0,74	нет	нет	нет
9	6 месяцев	1 месяц	11,47	9,40	8,0	7,5	1,49	нет	нет	нет
10	6 месяцев	3 месяца	11,47	10,60	8,0	13,3	0,63	нет	нет	нет

Таблица 4.1.2.3a Контроль по группе: Оценки исследуемых параметров (n=16)

Доверительная вероятность 95%

Область принятия гипотезы о равенстве неизвестной дисперсии конкретному значению: $6,2 < \chi^2_{набл.} < 27,5$

№	Показатель / сроки	Точечная оценка мат.ожидания	Доверительный интервал для мат. ожидания	Точечная оценка дисперсии	Доверительный интервал для дисперсии	Предполагаемое значение дисперсии	$\chi^2_{набл.}$	Принимается ли гипотеза
1	постановка модели	10,91	(9,651; 12,162)	5,55	(3,03; 13,30)	5,5	15,1	Да
2	8-10 сутки	9,05	(8,05; 10,06)	3,58	(1,95; 8,58)	3,5	15,3	Да
3	1 месяц	9,94	(8,74; 11,14)	5,07	(2,77; 12,15)	5,0	15,2	Да
4	3 месяца	10,54	(9,04; 12,05)	7,98	(4,35; 19,11)	7,9	15,2	Да
5	6 месяцев	11,05	(9,89; 12,21)	4,76	(2,60; 11,39)	4,7	15,2	Да

Таблица 4.1.2.3b Контроль по группе: сравнение различных средних (m=n=16)

85% - критическая область (-1,44; 1,44)

90% - критическая область (-1,64; 1,64)

95% - критическая область (-1,96; 1,96)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	9,05	10,91	3,5	5,5	-2,48	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	9,94	10,91	5,0	5,5	-1,20	нет	нет	нет
3	3 месяца	постановка модели	10,54	10,91	7,9	5,5	-0,40	нет	нет	нет
4	6 месяцев	постановка модели	11,05	10,91	4,7	5,5	0,18	нет	нет	нет
5	1 месяц	8-10 сутки	9,94	9,05	5,0	3,5	1,12	нет	нет	нет
6	3 месяца	8-10 сутки	10,54	9,05	7,9	3,5	1,77	нет	нет	нет
7	6 месяцев	8-10 сутки	11,05	9,05	4,7	3,5	2,79	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	10,54	9,94	7,9	5,0	0,67	нет	нет	нет
9	6 месяцев	1 месяц	11,05	9,94	4,7	5,0	1,43	нет	нет	нет
10	6 месяцев	3 месяца	11,05	10,54	4,7	7,9	0,57	нет	нет	нет

4.1.3 Розувастатин + L-аргинин

Таблица 4.1.3.1 Розувастатин+L-аргинин / PTFE: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	13,67	10,77	1,2	1,3	5,19	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	17,06	10,77	1,9	1,3	9,95	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	19,84	10,77	2,7	1,3	12,83	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	19,70	10,77	0,8	1,3	17,43	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	17,06	13,67	1,9	1,2	8,66	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	19,84	13,67	2,7	1,2	8,84	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	19,70	13,67	0,8	1,2	12,06	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	19,84	17,06	2,7	1,9	3,67	да	да	да
9	6 месяцев	1 месяц	19,70	17,06	0,8	1,9	4,54	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	19,70	19,84	0,8	2,7	-0,21	нет	нет	нет

Таблица 4.1.3.2 Розувастатин+L-аргинин / дакрон: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	14,26	11,63	3,5	1,8	3,23	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	16,96	11,63	4,0	1,8	6,30	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	18,21	11,63	6,3	1,8	6,54	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	18,82	11,63	4,3	1,8	8,23	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	16,96	14,26	4,0	3,5	2,79	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	18,21	14,26	6,3	3,5	3,57	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	18,82	14,26	4,3	3,5	4,62	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	18,21	16,96	6,3	4,0	1,10	нет	нет	да
9	6 месяцев	1 месяц	18,82	16,96	4,3	4,0	1,82	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	18,82	18,21	4,3	6,3	0,53	нет	нет	нет

Таблица 4.1.3.3 Розувастатин+L-аргинин по группе: сравнение различных средних (m=n=16)

85% - критическая область (1,04; +∞)

90% - критическая область (1,29; +∞)

95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	13,97	11,20	2,8	1,9	5,11	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	17,01	11,20	3,4	1,9	10,09	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	19,02	11,20	5,6	1,9	11,42	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	19,26	11,20	3,1	1,9	14,42	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	17,01	13,97	3,4	2,8	4,88	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	19,02	13,97	5,6	2,8	6,97	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	19,26	13,97	3,1	2,8	8,71	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	19,02	17,01	5,6	3,4	2,68	да	да	да
9	6 месяцев	1 месяц	19,26	17,01	3,1	3,4	3,53	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	19,26	19,02	3,1	5,6	0,33	нет	нет	нет

4.1.4 Мелоксикам

Таблица 4.1.4.1 Мелоксикам / PTFE: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	12,66	10,79	3,9	2,2	2,14	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	14,03	10,79	0,9	2,2	5,21	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	14,73	10,79	2,0	2,2	5,44	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	15,72	10,79	1,3	2,2	7,45	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	14,03	12,66	0,9	3,9	1,76	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	14,73	12,66	2,0	3,9	2,41	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	15,72	12,66	1,3	3,9	3,80	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	14,73	14,03	2,0	0,9	1,16	нет	нет	да
9	6 месяцев	1 месяц	15,72	14,03	1,3	0,9	3,22	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	15,72	14,73	1,3	0,9	1,89	да	да	да

Таблица 4.1.4.2 Мелоксикам / дакрон: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	11,75	11,04	1,9	1,0	1,18	нет	нет	да
2	1 месяц	постановка модели	13,39	11,04	3,7	1,0	3,07	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	14,33	11,04	2,9	1,0	4,71	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	13,85	11,04	1,7	1,0	4,84	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	13,39	11,75	3,7	1,9	1,96	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	14,33	11,75	2,9	1,9	3,33	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	13,85	11,75	1,7	1,9	3,13	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	14,33	13,39	2,9	3,7	1,03	нет	нет	нет
9	6 месяцев	1 месяц	13,85	13,39	1,7	3,7	0,56	нет	нет	нет
10	6 месяцев	3 месяца	13,85	14,33	1,7	2,9				

Таблица 4.1.4.3 Мелоксикам по группе: сравнение различных средних (m=n=16)

85% - критическая область (1,04; +∞)

90% - критическая область (1,29; +∞)

95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	12,21	10,91	3,0	1,5	2,45	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	13,71	10,91	2,3	1,5	5,75	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	14,53	10,91	2,3	1,5	7,43	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	14,78	10,91	2,3	1,5	7,94	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	13,71	12,21	2,3	3,0	2,61	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	14,53	12,21	2,3	3,0	4,03	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	14,78	12,21	2,3	3,0	4,47	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	14,53	13,71	2,3	2,3	1,53	нет	да	да
9	6 месяцев	1 месяц	14,78	13,71	2,3	2,3	2,0	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	14,78	14,53	2,3	2,3	0,47	нет	нет	нет

4.2. Статистический анализ уровня супероксиддисмутазы (у.е./мг Hb)в различные сроки до и после операции

4.2.1 Контроль. 4.2.1.1 Контроль / PTFE: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (-1,44; 1,44)
90% - критическая область (-1,64; 1,64)
95% - критическая область (-1,96; 1,96)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	0,48	0,30	0,005	0,012	3,90	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	0,60	0,30	0,008	0,012	6,0	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	0,73	0,30	0,006	0,012	9,07	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	0,76	0,30	0,033	0,012	6,13	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	0,60	0,48	0,008	0,005	2,98	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	0,73	0,48	0,006	0,005	6,74	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	0,76	0,48	0,033	0,005	4,06	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	0,73	0,60	0,006	0,008	3,11	да	да	да
9	6 месяцев	1 месяц	0,76	0,60	0,033	0,008	2,23	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	0,76	0,73	0,033	0,006	0,43	нет	нет	нет

4.2.1.2 Контроль / Дакрон: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (-1,44; 1,44)
90% - критическая область (-1,64; 1,64)
95% - критическая область (-1,96; 1,96)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	0,54	0,40	0,003	0,001	6,26	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	0,59	0,40	0,009	0,001	5,37	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	0,66	0,40	0,009	0,001	7,35	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	0,69	0,40	0,011	0,001	7,49	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	0,59	0,54	0,009	0,003	1,29	нет	нет	нет
6	3 месяца	8-10 сутки	0,66	0,54	0,009	0,003	3,09	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	0,69	0,54	0,011	0,003	3,59	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	0,66	0,59	0,009	0,009	1,48	нет	нет	нет
9	6 месяцев	1 месяц	0,69	0,59	0,011	0,009	2,0	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	0,69	0,66	0,011	0,009	0,6	нет	нет	нет

4.2.1.3 Контроль по группе: сравнение различных средних (m=n=16)

85% - критическая область (-1,44; 1,44)
90% - критическая область (-1,64; 1,64)
95% - критическая область (-1,96; 1,96)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	0,51	0,35	0,005	0,009	5,41	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	0,59	0,35	0,008	0,009	7,36	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	0,69	0,35	0,008	0,009	10,43	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	0,72	0,35	0,022	0,009	8,41	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	0,59	0,51	0,008	0,005	2,81	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	0,69	0,51	0,008	0,005	6,31	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	0,72	0,51	0,022	0,005	5,11	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	0,69	0,59	0,008	0,008	3,16	да	да	да
9	6 месяцев	1 месяц	0,72	0,59	0,022	0,008	3,0	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	0,72	0,69	0,022	0,008	0,69	нет	нет	нет

4.2.2 Розувастатин

4.2.2.1 Розувастатин / PTFE: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	0,46	0,36	0,004	0,002	3,65	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	0,77	0,36	0,002	0,002	18,34	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	0,87	0,36	0,004	0,002	18,62	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	0,82	0,36	0,002	0,002	20,57	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	0,77	0,46	0,002	0,004	11,32	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	0,87	0,46	0,004	0,004	12,97	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	0,82	0,46	0,002	0,004	13,15	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	0,87	0,77	0,004	0,002	3,65	да	да	да
9	6 месяцев	1 месяц	0,82	0,77	0,002	0,002	2,24	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	0,82	0,87	0,002	0,004	-1,83	да	да	да

4.2.2.2 Розувастатин / Дакрон: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	0,49	0,33	0,004	0,002	5,84	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	0,74	0,33	0,004	0,002	14,97	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	0,84	0,33	0,004	0,002	18,62	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	0,82	0,33	0,002	0,002	21,91	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	0,74	0,49	0,004	0,004	7,91	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	0,84	0,49	0,004	0,004	11,07	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	0,82	0,49	0,002	0,004	12,05	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	0,84	0,74	0,004	0,004	3,16	да	да	да
9	6 месяцев	1 месяц	0,82	0,74	0,002	0,004	2,92	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	0,82	0,84	0,002	0,004	-0,73	нет	нет	нет

4.2.2.3 Розувастатин по группе: сравнение различных средних (m=n=16)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	0,47	0,35	0,004	0,002	6,20	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	0,75	0,35	0,004	0,002	20,66	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	0,85	0,35	0,004	0,002	25,82	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	0,82	0,35	0,002	0,002	29,73	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	0,75	0,47	0,004	0,004	12,52	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	0,85	0,47	0,004	0,004	16,99	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	0,82	0,47	0,002	0,004	18,07	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	0,85	0,75	0,004	0,004	4,47	да	да	да
9	6 месяцев	1 месяц	0,82	0,75	0,002	0,004	3,61	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	0,82	0,85	0,002	0,004	-1,54	нет	нет	нет

4.2.3 Розувастатин + L-аргинин

4.2.3.1 Розувастатин + L-аргинин / PTFE: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	0,52	0,33	0,002	0,002	8,50	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	0,82	0,33	0,008	0,002	13,86	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	0,97	0,33	0,008	0,002	18,10	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	0,98	0,33	0,008	0,002	18,38	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	0,82	0,52	0,008	0,002	8,49	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	0,97	0,52	0,008	0,002	12,73	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	0,98	0,52	0,008	0,002	13,01	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	0,97	0,82	0,008	0,008	3,35	да	да	да
9	6 месяцев	1 месяц	0,98	0,82	0,008	0,008	3,58	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	0,98	0,97	0,008	0,008	0,22	нет	нет	нет

4.2.3.2 Розувастатин + L-аргинин / Дакрон: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	0,55	0,34	0,002	0,002	9,39	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	0,81	0,34	0,005	0,002	15,89	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	1,00	0,34	0,005	0,002	22,31	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	0,97	0,34	0,002	0,002	28,17	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	0,81	0,55	0,005	0,002	8,79	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	1,00	0,55	0,005	0,002	15,21	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	0,97	0,55	0,002	0,002	18,78	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	1,00	0,81	0,005	0,005	5,37	да	да	да
9	6 месяцев	1 месяц	0,97	0,81	0,002	0,005	5,41	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	0,97	1,00	0,002	0,005	-1,01	нет	нет	нет

4.2.3.3 Розувастатин + L-аргинин по группе: сравнение различных средних (m=n=16)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	0,54	0,33	0,003	0,002	11,88	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	0,81	0,33	0,006	0,002	21,47	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	0,983	0,33	0,008	0,002	26,12	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	0,978	0,33	0,006	0,002	28,98	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	0,81	0,54	0,006	0,003	11,38	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	0,983	0,54	0,008	0,003	16,90	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	0,978	0,54	0,006	0,003	18,47	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	0,983	0,81	0,008	0,006	5,85	да	да	да
9	6 месяцев	1 месяц	0,978	0,81	0,006	0,006	6,13	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	0,978	0,983	0,006	0,008	-0,17	нет	нет	нет

4.2.4 Мелоксикам

4.2.4.1 Мелоксикам / PTFE: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	0,460	0,321	0,002	0,002	6,22	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	0,686	0,321	0,001	0,002	18,85	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	0,763	0,321	0,001	0,002	22,82	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	0,779	0,321	0,001	0,002	23,65	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	0,686	0,460	0,001	0,002	11,67	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	0,763	0,460	0,001	0,002	15,65	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	0,779	0,460	0,001	0,002	16,47	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	0,763	0,686	0,001	0,001	4,87	да	да	да
9	6 месяцев	1 месяц	0,779	0,686	0,001	0,001	5,88	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	0,779	0,763	0,001	0,001	1,01	нет	нет	нет

4.2.4.2 Мелоксикам / Дакрон: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	0,469	0,329	0,001	0,004	5,6	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	0,645	0,329	0,002	0,004	11,54	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	0,748	0,329	0,008	0,004	10,82	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	0,748	0,329	0,002	0,004	15,30	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	0,645	0,469	0,002	0,001	9,09	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	0,748	0,469	0,008	0,001	8,32	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	0,748	0,469	0,002	0,001	14,41	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	0,748	0,645	0,008	0,002	2,91	да	да	да
9	6 месяцев	1 месяц	0,748	0,645	0,002	0,002	4,61	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	0,748	0,748	0,002	0,008	0	нет	нет	нет

4.2.4.3 Мелоксикам по группе: сравнение различных средних (m=n=16)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	0,464	0,325	0,002	0,002	8,79	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	0,666	0,325	0,002	0,002	21,57	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	0,755	0,325	0,005	0,002	20,56	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	0,763	0,325	0,002	0,002	27,70	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	0,666	0,464	0,002	0,002	12,78	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	0,755	0,464	0,005	0,002	13,91	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	0,763	0,464	0,002	0,002	18,91	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	0,755	0,666	0,005	0,002	4,26	да	да	да
9	6 месяцев	1 месяц	0,763	0,666	0,002	0,002	6,13	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	0,763	0,755	0,005	0,002	0,38	нет	нет	нет

4.3. Статистический анализ уровня малонового диальдегида (нмоль/г Hb)в различные сроки до и после операции

4.3.1 Контроль. 4.3.1.1 Контроль / PTFE: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	26,0	21,36	7,0	7,0	3,51	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	27,78	21,36	2,0	7,0	6,05	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	27,29	21,36	2,0	7,0	5,59	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	24,96	21,36	7,0	7,0	2,72	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	27,78	26,0	2,0	7,0	1,68	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	27,29	26,0	2,0	7,0	1,22	нет	нет	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	24,96	26,0	7,0	7,0	-0,79	нет	нет	нет
8	3 месяца	1 месяц	27,29	27,78	2,0	2,0	-0,69	нет	нет	нет
9	6 месяцев	1 месяц	24,94	27,78	7,0	2,0	-2,66	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	24,96	27,29	7,0	2,0	-2,20	да	да	да

4.3.1.2 Контроль / Дакрон: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	27,22	22,73	5,0	5,0	4,02	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	28,57	22,73	1,0	5,0	6,74	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	28,38	22,73	2,0	5,0	6,04	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	25,97	22,73	5,0	5,0	2,90	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	28,57	27,22	1,0	5,0	1,56	нет	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	28,38	27,22	2,0	5,0	1,24	нет	нет	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	25,97	27,22	5,0	5,0	-1,12	нет	нет	да
8	3 месяца	1 месяц	28,38	28,57	2,0	1,0	-0,31	нет	нет	нет
9	6 месяцев	1 месяц	25,97	28,57	5,0	1,0	-3,0	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	25,97	28,38	5,0	2,0	-2,58	да	да	да

4.3.1.3 Контроль по группе: сравнение различных средних (m=n=16)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	26,61	22,05	5,0	5,0	5,77	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	28,17	22,05	2,0	5,0	9,25	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	27,84	22,05	2,0	5,0	8,75	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	25,47	22,05	5,0	5,0	4,33	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	28,17	26,61	2,0	5,0	2,36	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	27,84	26,61	2,0	5,0	1,86	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	25,47	26,61	5,0	5,0	-1,44	нет	да	да
8	3 месяца	1 месяц	27,84	28,17	2,0	2,0	-0,66	нет	нет	нет
9	6 месяцев	1 месяц	25,47	28,17	5,0	2,0	-4,08	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	25,47	27,84	5,0	2,0	-3,58	да	да	да

4.3.2 Розувастатин

4.3.2.1 Розувастатин / PTFE: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	27,21	23,92	5,0	5,0	2,94	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	24,53	23,92	2,0	5,0	0,65	нет	нет	нет
3	3 месяца	постановка модели	23,72	23,92	2,0	5,0	-0,21	нет	нет	нет
4	6 месяцев	постановка модели	22,67	23,92	5,0	5,0	-1,12	нет	нет	да
5	1 месяц	8-10 сутки	24,53	27,21	2,0	5,0	-2,87	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	23,72	27,21	2,0	5,0	-3,73	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	22,67	27,21	5,0	5,0	-4,06	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	23,72	24,53	2,0	2,0	-1,14	нет	нет	да
9	6 месяцев	1 месяц	22,67	24,53	5,0	2,0	-1,98	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	22,67	23,72	5,0	2,0	-1,12	нет	нет	да

4.3.2.2 Розувастатин / Дакрон: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	25,49	21,67	2,0	2,0	5,40	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	23,51	21,67	4,0	2,0	2,12	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	23,45	21,67	4,0	2,0	2,06	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	21,62	21,67	4,0	2,0	-0,06	нет	нет	нет
5	1 месяц	8-10 сутки	23,51	25,49	4,0	2,0	-2,78	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	23,45	25,49	4,0	2,0	-2,36	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	21,62	25,49	4,0	2,0	-4,47	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	23,45	23,51	4,0	4,0	-0,06	нет	нет	нет
9	6 месяцев	1 месяц	21,62	23,51	4,0	4,0	-1,89	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	21,62	23,45	4,0	4,0	-1,83	да	да	да

4.3.2.3 Розувастатин по группе: сравнение различных средних (m=n=16)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	26,35	22,80	3,0	4,0	5,37	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	24,02	22,80	3,0	4,0	1,84	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	23,59	22,80	3,0	4,0	1,19	нет	нет	да
4	6 месяцев	постановка модели	22,14	22,80	4,0	4,0	-0,93	нет	нет	нет
5	1 месяц	8-10 сутки	24,02	26,35	3,0	3,0	-3,80	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	23,59	26,35	3,0	3,0	-4,51	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	22,14	26,35	4,0	3,0	-6,36	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	23,59	24,02	3,0	3,0	-0,70	нет	нет	нет
9	6 месяцев	1 месяц	22,14	24,02	4,0	3,0	-2,84	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	22,14	23,59	4,0	3,0	-2,19	да	да	да

4.3.3 Розувастатин + L-аргинин

4.3.3.1 Розувастатин + L-аргинин / PTFE: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	25,95	22,20	2,0	4,0	4,33	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	23,42	22,20	4,0	4,0	1,22	нет	нет	да
3	3 месяца	постановка модели	21,29	22,20	2,0	4,0	-1,05	нет	нет	да
4	6 месяцев	постановка модели	20,82	22,20	2,0	4,0	-1,59	нет	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	23,42	25,95	4,0	2,0	-2,92	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	21,29	25,95	2,0	2,0	-6,59	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	20,82	25,95	2,0	2,0	-7,25	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	21,29	23,42	2,0	4,0	-2,46	да	да	да
9	6 месяцев	1 месяц	20,82	23,42	2,0	4,0	-3,0	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	20,82	21,29	2,0	2,0	-0,66	нет	нет	нет

4.3.3.2 Розувастатин + L-аргинин / Дакрон: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	25,14	22,04	1,0	2,0	5,06	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	21,95	22,04	1,0	2,0	-0,15	нет	нет	нет
3	3 месяца	постановка модели	20,59	22,04	2,0	2,0	-2,05	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	19,94	22,04	3,5	2,0	-2,53	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	21,95	25,14	1,0	1,0	-6,38	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	20,59	25,14	2,0	1,0	-7,43	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	19,94	25,14	3,5	1,0	-6,93	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	20,59	21,95	2,0	1,0	-2,22	да	да	да
9	6 месяцев	1 месяц	19,94	21,95	3,5	1,0	-2,68	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	19,94	20,59	3,5	2,0	-0,78	нет	нет	нет

4.3.3.3 Розувастатин + L-аргинин по группе: сравнение различных средних (m=n=16)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	25,55	22,12	2,0	3,0	6,14	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	22,68	22,12	3,0	3,0	0,91	нет	нет	нет
3	3 месяца	постановка модели	20,93	22,12	2,0	3,0	-2,13	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	20,38	22,12	3,0	3,0	-2,84	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	22,68	25,55	3,0	2,0	-5,13	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	20,93	25,55	2,0	2,0	-9,24	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	20,38	25,55	3,0	2,0	-9,25	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	20,93	22,68	2,0	3,0	-3,13	да	да	да
9	6 месяцев	1 месяц	20,38	22,68	3,0	3,0	-3,76	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	20,38	20,93	3,0	2,0	-0,98	нет	нет	нет

4.3.4 Мелоксикам

4.3.4.1 Мелоксикам / PTFE: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	26,78	23,54	3,0	7,0	2,90	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	27,60	23,54	0,9	7,0	4,09	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	25,83	23,54	2,3	7,0	2,12	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	24,62	23,54	3,0	7,0	0,97	нет	нет	нет
5	1 месяц	8-10 сутки	27,60	26,78	0,9	3,0	1,17	нет	нет	да
6	3 месяца	8-10 сутки	25,83	26,78	2,3	3,0	-1,17	нет	нет	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	24,62	26,78	3,0	3,0	-2,49	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	25,83	27,60	2,3	0,9	-2,80	да	да	да
9	6 месяцев	1 месяц	24,62	27,60	3,0	0,9	-4,27	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	24,62	25,83	3,0	2,3	-1,49	нет	да	да

4.3.4.2 Мелоксикам / Дакрон: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	25,26	23,12	8,0	5,0	1,68	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	27,17	23,12	3,0	5,0	4,05	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	25,42	23,12	3,0	5,0	2,3	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	23,56	23,12	8,0	5,0	0,35	нет	нет	нет
5	1 месяц	8-10 сутки	27,17	25,26	3,0	8,0	1,63	нет	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	25,42	25,26	3,0	8,0	0,14	нет	нет	нет
7	6 месяцев	8-10 сутки	23,56	25,26	8,0	8,0	-1,20	нет	нет	да
8	3 месяца	1 месяц	25,42	27,17	3,0	3,0	-2,02	да	да	да
9	6 месяцев	1 месяц	23,56	27,17	8,0	3,0	-3,08	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	23,56	25,42	8,0	3,0	-1,58	нет	да	да

4.3.4.3 Мелоксикам по группе: сравнение различных средних (m=n=16)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	26,02	23,33	5,0	5,0	3,40	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	27,38	23,33	2,0	5,0	6,12	нет	нет	нет
3	3 месяца	постановка модели	25,62	23,33	2,0	5,0	3,46	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	24,09	23,33	5,0	5,0	0,96	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	27,38	26,02	2,0	5,0	2,05	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	25,62	26,02	2,0	5,0	-0,60	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	24,09	26,02	5,0	5,0	-2,44	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	25,62	27,38	2,0	2,0	-3,52	да	да	да
9	6 месяцев	1 месяц	24,09	27,38	5,0	2,0	-4,97	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	24,09	25,62	5,0	2,0	-2,31	нет	нет	нет

4.4 Статистический анализ уровня индуцибельной NO-синтазы (пг/мл)в различные сроки до и после операции

4.4.1 Контроль. 4.4.1.1 Контроль / PTFE: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	28,62	9,29	7,0	2,0	18,22	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	28,75	9,29	2,0	2,0	27,52	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	27,52	9,29	2,0	2,0	25,78	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	23,33	9,29	20	2,0	8,47	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	28,75	28,62	2,0	7,0	0,12	нет	нет	нет
6	3 месяца	8-10 сутки	27,52	28,62	2,0	7,0	-1,03	нет	нет	нет
7	6 месяцев	8-10 сутки	23,33	28,62	20	7,0	-2,88	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	27,52	28,75	2,0	2,0	-1,74	да	да	да
9	6 месяцев	1 месяц	23,33	28,75	20	2,0	-3,27	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	23,33	27,52	20	2,0	-2,53	да	да	да

4.4.1.2 Контроль / дакрон: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	29,98	10,61	9,0	4,0	15,20	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	32,79	10,61	9,0	4,0	17,40	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	32,94	10,61	9,0	4,0	17,52	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	30,04	10,61	9,0	4,0	15,24	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	32,79	29,98	9,0	9,0	1,87	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	32,94	29,98	9,0	9,0	1,97	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	30,04	29,98	9,0	9,0	0,04	нет	нет	нет
8	3 месяца	1 месяц	32,94	32,79	9,0	9,0	0,10	нет	нет	нет
9	6 месяцев	1 месяц	30,04	32,79	9,0	9,0	-1,83	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	30,04	32,94	9,0	9,0	-1,93	да	да	да

4.4.1.3 Контроль по группе: сравнение различных средних (m=n=16)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	29,3	9,95	9,0	3,0	22,34	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	30,23	9,95	9,0	3,0	24,04	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	30,23	9,95	9,0	3,0	23,42	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	26,68	9,95	22	3,0	13,38	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	30,77	29,3	9,0	9,0	1,39	нет	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	30,23	29,3	9,0	9,0	0,88	нет	нет	нет
7	6 месяцев	8-10 сутки	26,68	29,3	22	9,0	-1,88	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	30,23	30,77	9,0	9,0	-0,51	нет	нет	нет
9	6 месяцев	1 месяц	26,68	30,77	22	9,0	-2,94	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	26,68	30,23	22	9,0	-2,55	да	да	да

4.4.2 Розувастатин

4.4.2.1 Розувастатин / PTFE: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	25,14	10,02	5,0	2,0	16,16	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	23,72	10,02	5,0	2,0	14,65	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	24,12	10,02	1,0	2,0	23,03	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	24,05	10,02	5,0	2,0	15,00	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	23,72	25,14	5,0	5,0	-1,27	нет	нет	да
6	3 месяца	8-10 сутки	24,12	25,14	1,0	5,0	-1,17	нет	нет	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	24,05	25,14	5,0	5,0	-0,97	нет	нет	нет
8	3 месяца	1 месяц	24,12	23,72	1,0	5,0	0,46	нет	нет	нет
9	6 месяцев	1 месяц	24,05	23,72	5,0	5,0	0,30	нет	нет	нет
10	6 месяцев	3 месяца	24,05	24,12	5,0	1,0	-0,08	нет	нет	нет

4.4.2.2 Розувастатин / дакрон: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	24,56	9,82	5,0	2,0	15,76	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	24,11	9,82	2,0	2,0	20,21	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	23,42	9,82	2,0	2,0	19,23	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	23,53	9,82	2,0	2,0	19,39	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	24,11	24,56	2,0	5,0	-0,48	нет	нет	нет
6	3 месяца	8-10 сутки	23,42	24,56	2,0	5,0	-1,22	нет	нет	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	23,53	24,56	2,0	5,0	-1,10	нет	нет	да
8	3 месяца	1 месяц	23,42	24,11	2,0	2,0	-0,97	нет	нет	нет
9	6 месяцев	1 месяц	23,53	24,11	2,0	2,0	-0,82	нет	нет	нет
10	6 месяцев	3 месяца	23,53	23,42	2,0	2,0	-1,26	нет	нет	да

4.4.2.3 Розувастатин по группе: сравнение различных средних (m=n=16)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	24,85	9,92	6,0	2,0	21,11	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	23,91	9,92	3,0	2,0	25,03	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	23,77	9,92	2,0	2,0	27,70	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	23,79	9,92	3,0	2,0	24,81	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	23,91	24,85	3,0	6,0	-1,25	нет	нет	да
6	3 месяца	8-10 сутки	23,77	24,85	2,0	6,0	-1,53	нет	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	23,79	24,85	3,0	6,0	-1,41	нет	да	да
8	3 месяца	1 месяц	23,77	23,91	2,0	3,0	-0,25	нет	нет	нет
9	6 месяцев	1 месяц	23,79	23,91	3,0	3,0	-0,20	нет	нет	нет
10	6 месяцев	3 месяца	23,79	23,77	3,0	2,0	0,04	нет	нет	нет

4.4.3 Розувастин + L-аргинин

4.4.3.1 Розувастатин + L-аргинин / PTFE: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	25,02	8,94	5,0	0,5	19,39	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	31,01	8,94	8,0	0,5	21,41	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	27,72	8,94	8,0	0,5	18,22	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	24,45	8,94	5,0	0,5	18,71	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	31,01	25,02	8,0	5,0	4,70	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	27,72	25,02	8,0	5,0	2,12	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	24,45	25,02	5,0	5,0	-0,51	нет	нет	нет
8	3 месяца	1 месяц	27,72	31,01	8,0	8,0	-2,33	да	да	да
9	6 месяцев	1 месяц	24,45	31,01	5,0	8,0	-5,15	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	24,45	27,72	5,0	8,0	-2,57	да	да	да

4.4.3.2 Розувастатин + L-аргинин / дакрон: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	27,3	8,71	6,0	1,0	19,87	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	26,39	8,71	2,0	1,0	28,87	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	27,46	8,71	6,0	1,0	20,04	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	23,02	8,71	1,0	1,0	28,62	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	26,39	27,3	2,0	6,0	-0,91	нет	нет	нет
6	3 месяца	8-10 сутки	27,46	27,3	6,0	6,0	0,13	нет	нет	нет
7	6 месяцев	8-10 сутки	23,02	27,3	1,0	6,0	-4,58	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	27,46	26,39	6,0	2,0	1,07	нет	нет	да
9	6 месяцев	1 месяц	23,02	26,39	1,0	2,0	-5,50	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	23,02	27,46	1,0	6,0	-4,75	да	да	да

4.4.3.3 Розувастатин + L-аргинин по группе: сравнение различных средних (m=n=16)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	26,16	8,82	7,0	1,0	24,52	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	28,7	8,82	9,0	1,0	25,15	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	27,59	8,82	7,0	1,0	26,55	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	23,74	8,82	4,0	1,0	26,69	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	28,7	26,16	9,0	7,0	2,54	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	27,59	26,16	7,0	7,0	1,53	нет	нет	нет
7	6 месяцев	8-10 сутки	23,74	26,16	4,0	7,0	-2,92	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	27,59	28,7	7,0	9,0	-1,11	нет	нет	да
9	6 месяцев	1 месяц	23,74	28,7	4,0	9,0	-5,50	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	23,74	27,59	4,0	7,0	-4,64	да	да	да

4.4.4 Мелоксикам

4.4.4.1 Мелоксикам / PTFE: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	30,15	9,2	8,0	3,0	17,87	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	31,29	9,2	8,0	3,0	18,84	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	31,09	9,2	8,0	3,0	18,67	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	30,96	9,2	8,0	3,0	18,58	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	31,29	30,15	8,0	8,0	0,81	нет	нет	нет
6	3 месяца	8-10 сутки	31,09	30,15	8,0	8,0	0,66	нет	нет	нет
7	6 месяцев	8-10 сутки	30,96	30,15	8,0	8,0	0,57	нет	нет	нет
8	3 месяца	1 месяц	31,09	31,29	8,0	8,0	-0,14	нет	нет	нет
9	6 месяцев	1 месяц	30,96	31,29	8,0	8,0	-0,23	нет	нет	нет
10	6 месяцев	3 месяца	30,96	31,09	8,0	8,0	-0,09	нет	нет	нет

4.4.4.2 Мелоксикам / дакрон: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	31,35	9,1	6,0	1,0	23,79	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	32,89	9,1	10,	1,0	20,29	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	32,58	9,1	6,0	1,0	25,10	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	31,04	9,1	6,0	1,0	23,45	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	32,89	31,35	10,0	6,0	1,09	нет	нет	да
6	3 месяца	8-10 сутки	32,58	31,35	6,0	6,0	1,00	нет	нет	нет
7	6 месяцев	8-10 сутки	31,04	31,35	6,0	6,0	-0,25	нет	нет	нет
8	3 месяца	1 месяц	32,58	32,89	6,0	10,0	-0,22	нет	нет	нет
9	6 месяцев	1 месяц	31,04	32,89	6,0	10,0	-1,31	нет	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	31,04	32,58	6,0	6,0	-1,26	нет	нет	да

4.4.4.3 Мелоксикам по группе: сравнение различных средних (m=n=16)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	30,75	9,15	8,0	2,0	27,32	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	32,09	9,15	10,0	2,0	26,49	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	31,84	9,15	8,0	2,0	28,70	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	31,0	9,15	8,0	2,0	27,64	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	32,09	30,75	10,0	8,0	1,26	нет	нет	да
6	3 месяца	8-10 сутки	31,84	30,75	8,0	8,0	1,09	нет	нет	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	31,0	30,75	8,0	8,0	0,25	нет	нет	нет
8	3 месяца	1 месяц	31,84	32,09	8,0	10,0	-0,24	нет	нет	нет
9	6 месяцев	1 месяц	31,0	32,09	8,0	10,0	-1,03	нет	нет	нет
10	6 месяцев	3 месяца	31,0	31,84	8,0	8,0	-0,84	нет	нет	нет

4.5 Статистический анализ уровня С-реактивного белка (мг/л) в различные сроки до и после операции

4.5.1 Контроль. 4.5.1.1 Контроль / PTFE: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	49,50	26,87	9	11	14,31	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	59,70	26,87	11	11	19,80	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	55,54	26,87	11	11	17,29	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	49,14	26,87	15	11	12,35	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	59,70	49,50	11	9	6,45	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	55,54	49,50	11	9	3,82	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	49,14	49,50	15	9	-0,21	нет	нет	нет
8	3 месяца	1 месяц	55,54	59,70	11	11	-2,51	да	да	да
9	6 месяцев	1 месяц	49,14	59,70	15	11	-5,86	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	49,14	55,54	15	11	-3,55	да	да	да

4.5.1.2 Контроль / Дакрон: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	46,14	29,41	10	10	10,58	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	57,19	29,41	10	10	17,57	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	55,81	29,41	10	10	16,70	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	51,81	29,41	10	10	14,17	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	57,19	46,14	10	10	6,99	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	55,81	46,14	10	10	6,12	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	51,81	46,14	10	10	3,59	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	55,81	57,19	10	10	-0,87	нет	нет	нет
9	6 месяцев	1 месяц	51,81	57,19	10	10	-3,40	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	51,81	55,81	10	10	-2,53	да	да	да

4.5.1.3 Контроль по группе: сравнение различных средних (m=n=16)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	48,07	28,14	13	13	15,63	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	58,45	28,14	13	13	23,78	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	55,67	28,14	13	13	21,60	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	50,48	28,14	13	13	17,52	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	58,45	48,07	13	13	8,14	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	55,67	48,07	13	13	5,96	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	50,48	48,07	13	13	1,89	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	55,67	58,45	13	13	-2,18	да	да	да
9	6 месяцев	1 месяц	50,48	58,45	13	13	-6,25	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	50,48	55,67	13	13	-4,07	да	да	да

4.5.2 Розувастатин

4.5.2.1 Розувастатин / PTFE: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	47,34	28,01	8	5	15,16	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	54,81	28,01	11	5	18,95	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	53,11	28,01	5	5	22,45	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	49,69	28,01	5	5	19,39	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	54,81	47,34	11	8	4,85	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	53,11	47,34	5	8	4,53	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	49,69	47,34	5	8	1,84	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	53,11	54,81	5	11	-1,20	нет	нет	да
9	6 месяцев	1 месяц	49,69	54,81	5	11	-3,62	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	49,69	53,11	5	5	-3,06	да	да	да

4.5.2.2 Розувастатин / Дакрон: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	46,48	28,32	22	3	10,27	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	53,60	28,32	12	3	18,46	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	51,96	28,32	6	3	22,29	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	50,96	28,32	8	3	19,31	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	53,60	46,48	12	22	3,45	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	51,96	46,48	6	22	2,93	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	50,96	46,48	8	22	2,31	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	51,96	53,60	6	12	-1,09	нет	нет	да
9	6 месяцев	1 месяц	50,96	53,60	8	12	-1,67	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	50,96	51,96	8	6	-0,76	нет	нет	нет

4.5.2.3 Розувастатин по группе: сравнение различных средних (m=n=16)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	46,91	28,16	17	4	16,37	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	54,20	28,16	13	4	25,26	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	52,57	28,16	6	4	30,88	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	52,37	28,16	7	4	29,20	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	54,20	46,91	13	17	5,32	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	52,57	46,91	6	17	4,72	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	52,37	46,91	7	17	4,46	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	52,57	54,20	6	13	-1,50	нет	да	да
9	6 месяцев	1 месяц	52,37	54,20	7	13	-1,63	нет	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	52,37	52,57	7	6	-0,22	нет	нет	нет

4.5.3 Розувастатин + L-аргинин

4.5.3.1 Розувастатин + L-аргинин / PTFE: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	49,60	27,86	10	4	16,43	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	56,71	27,86	6	4	25,80	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	55,93	27,86	3	4	30,00	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	56,59	27,86	2	4	33,17	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	56,71	49,60	6	10	5,03	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	55,93	49,60	3	10	4,97	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	56,59	49,60	2	10	5,71	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	55,93	56,71	3	6	-0,74	нет	нет	нет
9	6 месяцев	1 месяц	56,59	56,71	2	6	-0,12	нет	нет	нет
10	6 месяцев	3 месяца	56,59	55,93	2	3	0,83	нет	нет	нет

4.5.3.2 Розувастатин + L-аргинин/ Дакрон: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	49,90	27,59	13	5	14,87	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	54,95	27,59	11	5	19,35	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	56,55	27,59	5	5	25,90	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	53,71	27,59	9	5	19,74	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	54,95	49,90	11	13	2,92	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	56,55	49,90	5	13	4,43	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	53,71	49,90	9	13	2,30	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	56,55	54,95	5	11	1,13	нет	нет	да
9	6 месяцев	1 месяц	53,71	54,95	9	11	-0,78	нет	нет	нет
10	6 месяцев	3 месяца	53,71	56,55	9	5	-2,14	да	да	да

4.5.3.3 Розувастатин + L-аргинин по группе: сравнение различных средних (m=n=16)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	49,75	27,72	13	5	20,77	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	55,83	27,72	10	5	29,03	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	56,24	27,72	5	5	36,07	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	55,15	27,72	8	5	30,43	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	55,83	49,75	10	13	5,07	да	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	56,24	49,75	5	13	6,12	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	55,15	49,75	8	13	4,71	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	56,24	55,83	5	10	0,42	нет	нет	нет
9	6 месяцев	1 месяц	55,15	55,83	8	10	-0,64	нет	нет	нет
10	6 месяцев	3 месяца	55,15	56,24	8	5	-1,21	нет	нет	да

4.5.4 Мелоксикам

4.5.4.1 Мелоксикам / PTFE: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	30,56	28,02	5	5	2,27	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	31,68	28,02	7	5	2,99	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	31,56	28,02	7	5	2,89	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	31,52	28,02	7	5	2,86	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	31,68	30,56	7	5	0,91	нет	нет	нет
6	3 месяца	8-10 сутки	31,56	30,56	7	5	0,82	нет	нет	нет
7	6 месяцев	8-10 сутки	31,52	30,56	7	5	0,78	нет	нет	нет
8	3 месяца	1 месяц	31,56	31,68	7	7	-0,09	нет	нет	нет
9	6 месяцев	1 месяц	31,52	31,68	7	7	-0,12	нет	нет	нет
10	6 месяцев	3 месяца	31,52	31,56	7	7	-0,03	нет	нет	нет

4.5.4.2 Мелоксикам / Дакрон: сравнение различных средних (m=n=8)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	30,53	29,36	8	8	0,83	нет	нет	нет
2	1 месяц	постановка модели	31,93	29,36	3	8	2,19	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	33,69	29,36	3	8	3,69	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	34,60	29,36	5	8	4,11	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	31,93	30,53	3	8	1,19	нет	нет	да
6	3 месяца	8-10 сутки	33,69	30,53	3	8	2,69	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	34,60	30,53	5	8	3,19	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	33,69	31,93	3	3	2,03	да	да	да
9	6 месяцев	1 месяц	34,60	31,93	5	3	2,67	да	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	34,60	33,69	5	3	0,91	нет	нет	нет

4.5.4.3 Мелоксикам по группе: сравнение различных средних (m=n=16)

85% - критическая область (1,04; +∞)
90% - критическая область (1,29; +∞)
95% - критическая область (1,65; +∞)

№	Показатель X	Показатель Y	X	Y	D [X]	D [Y]	$Z_{набл.}$	Значимость разности средних		
								95%	90%	85%
1	8-10 сутки	постановка модели	30,55	28,67	5	8	2,09	да	да	да
2	1 месяц	постановка модели	31,80	28,67	5	8	3,47	да	да	да
3	3 месяца	постановка модели	32,63	28,67	8	8	3,96	да	да	да
4	6 месяцев	постановка модели	33,06	28,67	8	8	4,39	да	да	да
5	1 месяц	8-10 сутки	31,80	30,55	5	5	1,58	нет	да	да
6	3 месяца	8-10 сутки	32,63	30,55	7	5	2,40	да	да	да
7	6 месяцев	8-10 сутки	33,06	30,55	8	5	2,78	да	да	да
8	3 месяца	1 месяц	32,63	31,80	8	5	0,92	нет	нет	нет
9	6 месяцев	1 месяц	33,06	31,80	8	5	1,40	нет	да	да
10	6 месяцев	3 месяца	33,06	32,63	8	8	0,43	нет	нет	нет