

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ЯРОСЛАВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Шерешнева Марина Владимировна

**Значение показателей индуцированного окисления крови в патогенезе
осложнений при лечении стабильной ишемической болезни сердца**

3.1.18. Внутренние болезни

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Ильин Михаил Витальевич

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Хохлов Александр Леонидович

Ярославль – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Роль окислительного стресса в патогенезе атеросклероза	14
1.2 Проблематика изучения окислительного статуса	18
1.3 Роль окислительного стресса в патогенезе феномена ишемии-реперфузии	22
1.4 Осложнения при проведении коронарного шунтирования и их предикторы	28
1.5 Перспективы терапевтического воздействия на процессы свободно-радикального окисления	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1 Дизайн исследования	41
2.2 Клиническая характеристика больных ишемической болезнью сердца в общей группе	44
2.3 Клиническая характеристика больных ишемической болезнью сердца при проведении реваскуляризации миокарда.....	51
2.4 Методы исследования	56
2.5 Статистическая обработка данных	63
2.6 Принятые нормальные значения	64
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	65
3.1 Сравнительная характеристика показателей индуцированного окисления крови в группе больных ишемической болезнью сердца.....	65
3.2 Распределение больных ишемической болезнью сердца в зависимости от принятого нормального значения скорости окисления крови.....	66
3.3 Динамика показателей индуцированного окисления крови в группе больных ишемической болезнью сердца	74
3.4 Результаты корреляционного анализа	78

3.4.1 Корреляционный анализ параметров индуцированного окисления крови и цитобиохимических показателей	78
3.4.2 Корреляционный анализ параметров индуцированного окисления крови и факторов риска сердечно-сосудистых осложнений	84
3.5 Результаты факторного анализа	85
3.6 Реваскуляризация миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца.....	88
3.6.1 Динамика показателей индуцированного окисления крови при проведении реваскуляризации миокарда	88
3.6.2 Показатели индуцированного окисления крови при различных методиках реваскуляризации	89
3.6.3 Показатели индуцированного окисления крови при использовании кристаллоидной и кровяной кардиоплегии	92
3.7. Предикторы развития осложнений у больных ишемической болезнью сердца при проведении реваскуляризации миокарда.....	94
3.7.1 Корреляционный анализ	94
3.7.2 Факторный анализ: осложнения при проведении реваскуляризации.....	98
3.7.3 Факторный анализ: взаимосвязь цитобиохимических параметров и показателей индуцированного окисления крови при развитии осложнений.....	103
3.8 Динамика показателей качества жизни при проведении хирургической реваскуляризации миокарда	109
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	112
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	133
ВЫВОДЫ	135
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	136
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	137
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	141

ПРИЛОЖЕНИЕ А	171
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	172

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Болезни системы кровообращения являются одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения в Российской Федерации и ведущей причиной смертности: по данным на 2022г. доля летальности от сердечно-сосудистых заболеваний составила 43,8% [3], было зарегистрировано более 180 тыс. пациентов с острым инфарктом миокарда, фатальным в 27,6% случаев. В основе патогенеза ишемической болезни сердца (ИБС) лежит атеросклеротическое поражение коронарных артерий, приводящее к нарушению адекватного кровоснабжения миокарда [4].

Эффективность лечения ИБС неразрывно связана с пониманием патогенеза атеросклероза, ранней диагностикой и мероприятиями, направленными на коррекцию модифицируемых факторов риска, прежде всего дислипидемии и поведенческих стереотипов (курения, избыточного питания, гиподинамии).

Одним из методов лечения ИБС является реваскуляризация миокарда. Несмотря на доказанное благоприятное влияние на прогноз и качество жизни больных ИБС, коронарное шунтирование неизбежно сопровождается повреждением миокарда, обусловленным непосредственно хирургической травмой и феноменом ишемии-реперфузии, неотъемлемым патогенетическим звеном которого является массивное высвобождение активных форм кислорода и вызываемое ими повреждение клеточных структур [163]. В научной литературе приведены убедительные доказательства, связывающие развитие наиболее распространенных осложнений с восстановлением кровотока в ишемизированных тканях миокарда [165].

Таким образом, исследование показателей индуцированного окисления крови (ИОК), отражающих состояние системы антиоксидантной защиты, и их связь с видом реваскуляризации представляется актуальной задачей, решение которой позволит усовершенствовать подходы к лечению больных стабильной ИБС.

Степень разработанности темы исследования

Исследования, затрагивающие проблематику окислительного статуса и его влияние на развитие заболеваний, свидетельствуют в пользу того, что в здоровом организме существует функциональный антагонизм систем окислителей и антиоксидантов, а окислительный стресс, как дисбаланс между этими системами с преобладанием процессов свободно-радикального окисления, является типовым патологическим процессом, вовлеченным в патогенез широкого спектра патологий, в том числе атеросклероза и ишемической болезни сердца [179].

Несмотря на то, что реваскуляризация миокарда является рутинным вмешательством, сохраняются противоречия в отношении влияния методики на развитие осложнений и прогноз на госпитальном этапе и в отдаленном периоде [80, 175, 217, 227, 246].

Существенные сложности также представляет оценка окислительного статуса организма ввиду наличия множества взаимосвязей между компонентами системы редокс-гомеостаза и их динамичности. Исследование индуцированного окисления крови является перспективным научным направлением. Несмотря на то, что этот метод не позволяет количественно оценить содержание окислителей или антиоксидантов, он отражает взаимодействие большого числа факторов, влияющих на свободно-радикальное окисление в динамике, что, как представляется, позволяет приблизиться к условиям *in vivo*.

Возможность оценки скорости индуцированного окисления и антиоксидантных свойств гидрохинонов *in vitro* посредством измерения скорости поглощения кислорода была продемонстрирована в ряде работ Roginsky V. и соавт. [229, 230, 244]

Jodko-Piórska K. и соавт. исследовали антиоксидантные свойства катехоламинов в модели перекисного окисления липидов *in vitro* при помощи оценки скорости поглощения кислорода, измеренной электродом Кларка: производилось инициирование окисления метил-линолеата водорастворимым индуктором, разложение которого сопровождалось продукцией углерод-

центрированных радикалов, вступающих в реакцию с молекулярным кислородом с последующим образованием пероксильных радикалов. Общая скорость процессов перекисного окисления ограничена самой медленной реакцией в цепи и может быть измерена косвенно с помощью оценки скорости поглощения кислорода [49, 138].

Показатели скорости поглощения кислорода в модели индуцированного перекисного окисления липидов *in vitro* оценивались в работе Przybylski P. и соавт. при исследовании антиоксидантных свойств билирубина [48], а также в работах Pan W. и соавт. и Конопко А. и соавт. при изучении потенциальных антиоксидантных свойств биологически активных добавок [140, 208].

Roginsky V. и соавт. и Pan W. И соавт. в качестве инициатора использовали 2,2-азобис(2-амидинопропан) дигидрохлорид (AAPH), Jodko-Pióręcka, K. и соавт., Przybylski P. и соавт. и Конопко А. и соавт. - 2,20-азобис(2-метилпропионамидин) дигидрохлорид (ABAP). В данном исследовании в качестве индуктора использовался AAPH.

Подобная оценка окислительного статуса формирует новые подходы как в мониторинге состояния пациентов в периоперационном периоде шунтирования коронарных артерий, так и в прогнозировании осложнений.

Цель и задачи исследования

Установить клинико-лабораторные предикторы развития осложнений и неблагоприятных исходов при лечении стабильной ишемической болезни сердца на основании показателей индуцированного окисления крови.

1. Изучить показатели индуцированного окисления крови у больных стабильной ИБС.
2. Сформировать профили больных стабильной ИБС в зависимости от показателей скорости окисления крови.
3. Определить взаимосвязь между цитобioхимическими показателями и параметрами индуцированного окисления крови и больных стабильной ИБС.

4. Оценить динамику показателей индуцированного окисления крови в сравнительном аспекте при проведении реваскуляризации.
5. Проанализировать взаимосвязь показателей индуцированного окисления крови с развитием осложнений при реваскуляризации миокарда.
6. Установить зависимость наступления неблагоприятного исхода от показателей индуцированного окисления крови у больных стабильной ИБС.

Научная новизна

1. Впервые исследованы показатели индуцированного окисления крови у больных стабильной ИБС.
2. Дана сравнительная характеристика и оценена динамика изучаемых показателей у больных стабильной ИБС при проведении реваскуляризации миокарда.
3. Установлено, что показатели скорости окисления крови более $2,29 \times 10^{-8}$ моль/л·с являются независимым предиктором нарушений сердечного ритма и развития когнитивной дисфункции при проведении реваскуляризации миокарда.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе исследования продемонстрировано статистически значимое увеличение показателей индуцированного окисления крови у пациентов со стабильной ИБС в сравнении с группой контроля, что свидетельствует о стойком преобладании окислительных реакций над активностью антиоксидантной системы у больных ИБС. Стратификация больных с наличием инфаркта миокарда в анамнезе в зависимости от скорости окисления крови позволяет выделить группу повышенного риска развития летального исхода, что способствует индивидуализации подхода к пациентам.

Исследование динамических изменений показателей индуцированного окисления крови может использоваться с целью мониторинга эффективности системы антиоксидантной защиты при проведении шунтирования коронарных артерий.

При планируемой хирургической реваскуляризации миокарда оценка показателей индуцированного окисления крови может быть использована с целью прогнозирования развития таких послеоперационных осложнений, как нарушения ритма сердца и когнитивная дисфункция.

Методология и методы исследования

Методология научного исследования «Значение показателей индуцированного окисления крови в патогенезе осложнений при лечении стабильной ишемической болезни сердца» была основана на общих познавательных оценочных подходах и включала в себя теоретический и эмпирический этапы.

Объектом исследования являлись больные стабильной ишемической болезнью сердца.

Предмет исследования – показатели индуцированного окисления крови, отражающие процессы свободно-радикального окисления и активность системы антиоксидантной защиты.

На первом этапе работы выполнен поиск и анализ научных публикаций по проблеме окислительного стресса; проведена оценка достижения конечных точек исследования, которая поддерживала научную гипотезу о необходимости комплексного подхода к стратификации риска развития осложнений при проведении реваскуляризации миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца с учетом динамики показателей индуцированного окисления крови.

Целью второго этапа являлось подтверждение научной гипотезы, для чего использовалась совокупность анамнестических, клинико-лабораторных и

инструментальных данных, а также анализировалась частота развития осложнений при проведении реваскуляризации миокарда.

Комплексный анализ полученных результатов базировался на статистической обработке данных с применением параметрических и непараметрических методов биологической статистики. В результате выявлен ряд клинико-лабораторных факторов, оказывающих значимое влияние на развитие неблагоприятных событий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца при проведении реваскуляризации миокарда.

Положения, выносимые на защиту

1. Параметры индуцированного окисления крови позволяют характеризовать процессы свободно-радикального окисления крови и прогнозировать развитие неблагоприятных событий при проведении реваскуляризации миокарда.
2. Существует взаимосвязь между показателями индуцированного окисления крови и цитобиохимическими параметрами, что свидетельствует о существенном вкладе метаболических нарушений в интенсификацию процессов свободно-радикального окисления компонентов крови у больных со стабильной ишемической болезнью сердца.
3. Пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе и высокими значениями скорости индуцированного окисления крови (более $2,29 \times 10^{-8}$ моль/л·с) находятся в группе риска в отношении развития летального исхода.
4. Высокие значения параметров индуцированного окисления крови (скорость окисления крови (V_{ox}) $> 2,29 \times 10^{-8}$ моль/л·с; конечная скорость окисления крови (V_{term}) $> 2,6 \times 10^{-8}$ моль/л·с) являются предикторами развития нарушений ритма сердца и когнитивной дисфункции при проведении реваскуляризации миокарда.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспортам научных специальностей 3.1.18. Внутренние болезни, 3.1.20. Кардиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальностей, конкретно – пунктам 1, 2, 3 паспорта Внутренние болезни, пунктам 3, 6, 7, 13 паспорта Кардиология.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования основана на системном подходе к анализу научной проблемы. Статистическая значимость и научная обоснованность полученных выводов базируются на комплексном клиническом, лабораторно-инструментальном обследовании и достаточном объеме группы наблюдения, что обеспечивает репрезентативность выборки. Для анализа полученных данных использованы адекватные структуре распределения параметрические и непараметрические методы биологической статистики. Полученные результаты согласуются с данными других исследований, проведенных в популяции больных ишемической болезнью сердца, и соответствуют современным пониманиям процессов атерогенеза и окислительного стресса.

Апробация научной исследовательской работы проведена на совместном заседании кафедр фармакологии и клинической фармакологии, пропедевтики внутренних болезней, факультетской терапии, терапии им. Е.Н. Дормидонтова, госпитальной терапии, фармакогнозии и фармацевтической технологии, общественного здоровья и здравоохранения, эндокринологии, внутренних болезней, поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии, базовой кафедры инновационной фармации ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (протокол № 179 от 05.12.2025). Материалы исследования представлены на Российском национальном конгрессе кардиологов

(г. Санкт-Петербург, 2021 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов (г. Казань, 2022 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов (г. Москва, 2023 г.), XVII Национальном конгрессе терапевтов (г. Москва, 2022 г.), Международном конгрессе «Высшая школа: научные исследования» (г. Москва, 2023 г.), Международном научном форуме «Наука и инновации – современные концепции» (г. Москва, 2023 г.), Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной науки: теория, технология, методология и практика» (г. Уфа, 2023 г.), 75 Всероссийской образовательной интернет-сессии для врачей (2023 г.), VII Межрегиональной конференции «Актуальные вопросы ревматологии, кардиологии и терапии (Дормидонтовские чтения)» (г. Ярославль, 2023 г.).

Личный вклад автора

Автором проведен обзор актуальной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме (личное участие – 100,0%). При участии автора сформулирована тема исследования, определены его цель и задачи, разработана программа исследования (доля участия автора 85,0%). Автором самостоятельно выполнены: осмотр пациентов по профилю работы, социологическое исследование методом анкетирования, заполнение индивидуальных регистрационных карт (участие автора - 100,0%). Автор лично проводил лабораторные исследования показателей индуцированного окисления крови (личное участие - 100,0%). Математико-статистическая обработка проводилась с участием автора (личное участие – 80,0%). Анализ, интерпретация полученных данных, изложение результатов исследования, формулирование выводов и практических рекомендаций выполнены при непосредственном участии автора (доля личного участия – 90,0%).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 15 научных работ, в том числе 4 научных статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 3 иные публикации по результатам исследования, 8 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 172 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Работа иллюстрирована 57 таблицами, 5 рисунками (3 рисунка в тексте и 2 рисунка в Приложениях). Список литературы включает 273 источника, из них 32 отечественных и 241 иностранных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Роль окислительного стресса в патогенезе атеросклероза

Ключевую роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний играют атеросклероз и тесно связанный с ним окислительный стресс, биохимическим субстратом которого служит дисбаланс между массивным высвобождением активных форм кислорода (АФК) и активностью антиоксидантной системы [27, 29, 179]. Активные формы кислорода – это класс высокореактивных молекул, образующихся в ходе восстановления молекулярного кислорода (O_2). К ним относятся супероксид (O_2^-), алкоксильный радикал ($RO\cdot$), пероксильный радикал ($ROO\cdot$), гидроксильный радикал ($OH\cdot$), пероксинитрит ($ONOO^-$), пероксид водорода (H_2O_2) и гипохлорная кислота ($HOCl$) [145].

АФК, будучи продуктами нормального клеточного метаболизма, участвуют в реализации воспалительного ответа и иммунной защиты фагоцитирующими клетками, а также выступают в качестве внутриклеточных сигнальных молекул, регулирующих активацию сигнальных путей, ответственных за рост и апоптоз клеток [16, 29, 182, 179].

В супрафизиологических концентрациях АФК окисляют компоненты клеточных мембран, белковые и липидные макромолекулы и ДНК [29, 179, 190]. В условиях нормального клеточного метаболизма происходит постоянная продукция АФК в результате утечки электронов из митохондриальной дыхательной цепи; их нейтрализация осуществляется через систему антиоксидантной защиты клетки [145].

Окислительный стресс является типовым патологическим процессом, вовлеченным в патогенез множества заболеваний, например, злокачественных новообразований [185], болезни Альцгеймера [134], воспалительных заболеваний кишечника [192], сахарного диабета [159], бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [81]. Продукция АФК в стенке сосуда увеличивается под воздействием традиционных факторов риска сердечно-

сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение и дислипидемия [61].

Атеросклероз – сложный многоэтапный процесс, начальной фазой которого является окисление липопротеидов [61]. В патологических условиях, таких как артериальная гипертензия и дислипидемия, АФК, активируя провоспалительные сигнальные пути, способствуют окислительной модификации липидов и повышают их атерогенность [27, 195]. Формирование атеросклеротической бляшки проходит через несколько этапов: образование липидной полосы, формирование атеромы и накопление в ней окисленных ЛПНП и пенистых клеток [13].

Пусковым фактором атеросклероза выступает повреждение эндотелия, приводящее к инфильтрации и накоплению ЛПНП в субэндотелиальном пространстве. Окисленные ЛПНП увеличивают экспрессию молекул клеточной адгезии (VCAM-1, Р- и Е-селектины) на поверхности эндотелиальных клеток, что сопровождается миграцией моноцитов и Т-лимфоцитов в очаг повреждения интимы [144, 179].

Современная концепция патогенеза атеросклероза неразрывно связана с воспалительным процессом [10, 13].

ЛПНП выступают в качестве аутоантигена, активирующего Т- и В-клетки [61]. Макрофаги, поглощая окисленные ЛПНП, трансформируются в пенистые клетки. Выделяемые ими факторы роста вместе с активными формами кислорода стимулируют миграцию гладкомышечных клеток, способствуя росту атероматозной бляшки и высвобождению разрушающих ее фиброзную покрывку матриксных металлопротеиназ, тем самым провоцируя ее нестабильность [181].

Вырабатываемые в ходе формирования бляшки цитокины (ФНО α , ИЛ-1,-4,-6, интерферон- γ и др.) рекрутируют лейкоциты и индуцируют экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелия сосудов, что приводит к инфильтрации ткани моноцитами и Т-лимфоцитами [13]. Под действием моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1), макрофагального колония-стимулирующего фактора (M-CSF) и ИЛ-8 моноциты трансформируются в макрофаги в субэндотелиальном пространстве.

Макрофаги в большом количестве экспрессируют на своей поверхности скавенджер-рецепторы (SRs), облегчающие захват окисленных ЛПНП с дальнейшей трансформацией в пенистые клетки. Стимуляция синтеза коллагена и миграция гладкомышечных клеток из меди в интиму приводит к формированию фиброзной покрышки. Макрофаги и Т-лимфоциты секретируют металлопротеиназы и ФНО α для деструкции компонентов фиброзной капсулы, что приводит к ее разрушению с высвобождением содержимого атеросклеротической бляшки. В ответ на повреждение фиброзной капсулы происходит адгезия и агрегация тромбоцитов, что может привести к полному блоку кровотока и острому сосудистому событию [144].

Между компонентами ферментативных систем, прежде всего НАДФН-оксидазы и ксантинооксидазы, являющихся основными источниками АФК в сосудистой стенке, существуют множественные перекрестные связи [182, 271]. НАДФН-оксидаза (NOX) экспрессируется в макрофагах и эндотелиоцитах и представлена несколькими цитоплазматическими изоформами, представляющими ферментативные комплексы [182].

НАДФН-оксидаза первоначально была обнаружена у фагоцитов, вырабатывающих АФК для уничтожения патогенов. Позднее гомологи этого фермента, а именно NOX 1, 2, 4 и 5, были найдены также в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов. Экспериментально было продемонстрировано, что гиперэкспрессия НАДФН-оксидазы способствует прогрессированию атеросклероза, артериальной гипертензии и сердечной недостаточности [158, 179]. Еще одним источником АФК являются липооксигеназы (типы 5 и 12/16). Опосредованно через синтез гидропероксидаз они активируют в гладкомышечных клетках НАДФН-оксидазу.

Лейкотриены, будучи конечным метаболитом катализируемых липооксигеназой реакций, являются провоспалительными цитокинами и приводят к активации матриксных металлопротеиназ и макрофагов [254]. Миелопероксидаза содержится в гранулах нейтрофилов и лизосомах моноцитов. Продуктом катализируемой ей реакции является гипохлорная кислота (НСЮ) [170]. Помимо

своей бактерицидной активности, она также окисляет ЛПНП и оксид азота. Установлено, что у пациентов с ИБС концентрация миелопероксидазы превышает таковую у здоровых лиц [181].

Ксантиноксидаза (XOR) катаболизирует пурины с образованием мочевой кислоты и перекиси водорода. Наряду с другими про-оксидантными ферментами XOR вносит существенный вклад в прогрессирование атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний [90]. Экспериментально было установлено, что ингибирование ксантиноксидазы приводит к усилению eNOS-зависимой вазодилатации у кроликов [271]. В исследовании М. Ganji и соавт. была обнаружена повышенная экспрессия ксантиноксидазы в макрофагах атеросклеротических бляшек в бассейне сонных артерий у пациентов с церебральными ишемическими событиями [69]. Согласно А. Klisic и соавт. высокая активность ксантиноксидазы является независимым предиктором прогрессирования альбуминурии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, что, по предположению авторов, связано с повреждением клубочкового барьера активными формами кислорода и воспалительными цитокинами [270].

Основными ферментативными компонентами сосудистой антиоксидантной системы являются супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза, каталаза, параоксоназы, тиоредоксин. В тканях млекопитающих экспрессируются 3 изоформы супероксиддисмутазы: СОД 1, которая расположена в цитоплазме и в межмембранном пространстве митохондрий; СОД 2, которая экспрессируется в митохондриальном матриксе и нейтрализует супероксид анион, синтезированный в электронной транспортной цепи; и СОД 3, которая обнаруживается во внеклеточном матриксе [182]. Сама по себе СОД не нейтрализует АФК: она трансформирует супероксид-анион в H_2O_2 , которая затем разрушается каталазой и тиоредоксином. В условиях дефицита этих ферментов или сверхэкспрессии СОД, происходит усиление окислительного повреждения клеточных структур за счет избыточного накопления пероксида водорода [179, 181]

Семейство параоксоназ представлено 3 изоформами, гидролизующими продукты окисления арахидоновой кислоты. Сывороточная параоксоназа 1 (PON1)

является кальций-зависимым белком, связанным с аполипопротеинами Апо-АI и Апо-J липопротеидов высокой плотности. Ее активность существенно снижена при воспалительных заболеваниях, в том числе при атеросклеротическом поражении [14, 95].

Параоксоназа 1 синтезируется преимущественно в печени. ЛПВП-связанная параоксоназа 1 угнетает образование окисленных фосфолипидов и, следовательно, окисление ЛПНП [94].

Параоксоназа 2 экспрессируется в сосудистой стенке, где она снижает образование супероксида. Параоксоназа 3, взаимодействуя с убихиноном, ингибирует образование супероксида в митохондриях [182].

Система тиоредоксинов включает в себя тиоредоксин (Trx), а также тиоредоксинредуктазу (TrxR) и тиоредоксинпероксидазу. Последняя также может напрямую нейтрализовать перекись водорода, а тиоредоксинредуктаза восстанавливает окисленный тиоредоксин [182]. Установлено, что изоформа Trx1 подавляет экспрессию клеточных молекул адгезии VCAM-1 и ICAM-1, что препятствует развитию атеросклероза [179].

Семейство глутатионпероксидазы (GPx) у человека представлено 4 изоформами. GPx-1 угнетает пролиферацию гладкомышечных клеток за счет ингибирования матриксной металлопротеиназы-9. Также экспериментально было установлено, что сверхэкспрессия GPx-1 у Apo-E-нокаутированных мышей приводила к снижению экспрессии молекул адгезии эндотелиальными клетками и макрофагами [179].

1.2 Проблематика изучения окислительного статуса

Окислительный стресс как дисбаланс окислителей и антиоксидантов и ассоциированное с ним повреждение биологических структур длительное время представляет интерес в научном сообществе.

Прямое исследование активных частиц (свободных радикалов) представляет существенные трудности и практически невозможно *in vivo* ввиду нестабильной

структуры и короткого периода полураспада [30, 110], вследствие чего оценка оксидативного статуса осуществляется косвенными методами. Под маркерами окислительного стресса традиционно подразумеваются соединения, образующиеся в результате окисления макромолекул: 3-нитротирозин (3-НТ) и карбонилы как маркеры окисления белков; малоновый диальдегид, изопростаны – дериваты арахидоновой, эйкозапентаеновой, докозагексоеновой кислот, как продукты окисления липидов; 8-гидроксидеозоксигуанозин и 8-гидроксигуанин – продукты окислительного повреждения ДНК и РНК соответственно [143].

P. Ghezzi и соавт. предлагают дифференцировать биомаркеры на продукты химических реакций (например, перекисного окисления липидов) и молекулы, реализующие клеточный ответ на стресс, такие как фактор транскрипции Nrf2. Nrf2 вовлечен во множество сигнальных каскадов (MAPKs, PI3K, PERK, PKC) и является одним из основных регуляторов клеточного гомеостаза и экспрессии генов, контролирующего энергетический метаболизм, антиоксидантную защиту и репарацию ДНК [184].

Биомаркеры окислительного стресса можно также условно разделить на 4 группы. Первая представлена суррогатными показателями, то есть продуктами взаимодействия молекул с активными формами кислорода. Вторая группа – метаболиты, свидетельствующие об активации фермента, катализирующего реакцию с производством АФК. К ним относится мочевая кислота – продукт реакции, регулируемой ксантинооксидазой. Третья группа представлена молекулами, отражающими склонность к дальнейшему развитию окислительного стресса: ферменты из системы про-окислителей (например, НАДФН-оксидазы) или антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза). Четвертая группа – факторы, влияющие на восприимчивость организма, то есть мутации генов, регулирующих активность тех или иных ферментов [114, 222].

Малоновый диальдегид (МДА) является наиболее изученным продуктом перекисного окисления липидов. Повышение МДА достоверно ассоциировано с повышенным риском неблагоприятных событий у пациентов со стабильной ИБС [188]. Следует отметить, что данный маркер не является специфичным именно в

отношении окислительного стресса: повышение МДА наблюдается также в ходе агрегации тромбоцитов и при воспалительном процессе [222].

Реакция малонового диальдегида с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) широко применяется в биомедицинских исследованиях для оценки окислительного стресса: количество образовавшегося продукта, триметинового комплекса, соответствует количеству вступившего в реакцию МДА. Существенным недостатком данного метода является высокая химическая активность ТБК, так как она вступает в реакцию с карбонильными группами и других соединений, например, полиненасыщенных жирных кислот [261].

Разработаны надежные и доступные тест-системы иммуноферментного анализа, позволяющие оценить содержание 3-НТ – продукта окислительной модификации белков - в биологических образцах. Установлено, что содержание 3-НТ повышено у больных ИБС по сравнению со здоровой популяцией, однако отсутствуют убедительные данные о прогностической ценности 3-НТ в качестве предиктора летальности [107].

Широкое распространение приобрело определение сывороточных концентраций ферментативных (глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза, каталаза и др.) и неферментативных (витамины С и Е, мочевая кислота и билирубин) антиоксидантов или, наоборот, ферментов, катализирующих реакции, в ходе которых образуются активные формы кислорода и другие сильные окислители (НАДФН-оксидаза, ксантинооксидаза, миелопероксидаза и др.).

Недостатком прямой оценки активности тех или иных ферментов системы антиоксидантной защиты (каталаза, супероксиддисмутаза) является влияние коморбидности на их содержание в биологических жидкостях, то есть различные по патогенезу патологические состояния могут демонстрировать противоположное влияние на содержание каталазы и СОД [222].

Ключевой проблемой в истинной оценке активности антиоксидантов *in vivo* является тот факт, что максимальные их концентрации содержатся внутриклеточно, что затрудняет интерпретацию результатов анализов плазмы или сыворотки крови. Оценка так называемого «общего антиоксидантного статуса»

(TAS), представляющая собой комбинацию антиоксидантов плазмы, является малоинформативной по причине упомянутых выше особенностей [239]. Оценка окислительного статуса возможна и с помощью D-ROM-теста. Он позволяет косвенно изучить содержание свободных радикалов (а не конечных продуктов перекисного окисления липидов – МДА или изопростанов), образующихся в ходе реакций гидропероксидов с ионами железа и далее вступающих в реакцию с хромогеном. Недостатком метода является существенная физиологическая вариабельность концентрации железа в плазме, а также трудность интерпретации при железодефицитных или связанных с переизбытком железа состояниях [249]. Иным предложенным методом оценки окислительного статуса является соотношение восстановленного глутатиона к окисленному (GSH/GSSG) по принципу пар «донор-акцептор». Однако данное соотношение не предоставляет достоверное представление об окислительном статусе внутри клетки [157].

Внутриклеточная концентрация глутатиона многократно превышает таковую в плазме. Глутатион содержится преимущественно в эритроцитах, популяция которых весьма неоднородна из-за их длительного жизненного цикла. Поврежденные и содержащие мало глутатиона эритроциты в первую очередь элиминируются из циркулирующей крови. Концентрация глутатиона в плазме также подвержена существенным колебаниям из-за нутритивного статуса организма. Содержание окисленного глутатиона как в клетке, так и в плазме невероятно мало и находится в тесной зависимости от содержания восстановленного глутатиона в указанных средах [141].

При этом окислительный стресс справедливо можно назвать процессом неспецифическим: тот или иной маркер дает представление о первоначальном молекулярном субстрате, подверженном действию АФК, но исследование конечных продуктов окисления практически не дает информации об ассоциированном с ним заболевании вне контекста клиники. И если структура метаболита окисления зависит прежде всего от составов исходно вступающих в реакцию молекул и окислителя, то дальнейший период его полураспада регулируется клеточными ферментативными и неферментативными системами, а

также действием антиоксидантов, обладающих отличной от окислителей реактивной способностью.

Наличие подобных связей существенно затрудняет оценку окислительного статуса на основании одного или двух маркеров в конкретный временной период. Наиболее достоверное представление об окислительном статусе макроорганизма можно получить лишь при максимально возможном включении в анализ количества молекул из максимально доступных анализу источников (сыворотка, плазма, моча, слюна, выдыхаемый воздух, клеточные компоненты и биоптаты тканей) в различные временные промежутки [263].

Даже не принимая во внимание дороговизну подобной «идеальной» модели изучения оксидативного статуса, к настоящему моменту не предложена оптимальная, демонстрирующая очевидное преимущество перед другими методология, поэтому в исследованиях, затрагивающих проблематику окислительного стресса, наиболее часто фигурируют метаболиты, для которых валидизированы и апробированы тест-системы, и используется наиболее простая для анализа среда – сыворотка или плазма крови.

1.3 Роль окислительного стресса в патогенезе феномена ишемии-реперфузии

Несмотря на то, что ишемия оказывает очевидное неблагоприятное воздействие на кардиомиоциты, восстановление кровотока способно даже в большей степени усугубить миокардиальное повреждение [163]. Это явление, названное феноменом ишемии-реперфузии, впервые было описано R. Jennings и соавт. в 1960 г. Оно выражается в высвобождении активных форм кислорода и воспалительных цитокинов, активации тромбоцитов с эмболизацией микроциркуляторного русла. Ишемия-реперфузия может приводить к различным патологическим состояниям, как к стенированию миокарда и желудочковым аритмиям, развитию феномена no-reflow, так и к массивной гибели кардиомиоцитов и летальному исходу [245, 255].

Феномен ишемии-реперфузии является неотъемлемым патогенетическим звеном в развитии осложнений после кардиохирургических вмешательств [163, 191].

Повреждение тканей, вызванное ишемией, после реперфузии не просто не разрешается, а усиливается при восстановлении кровотока: в ходе ишемии происходит накопление гипоксантина; ксантиноксидаза катализирует его трансформацию при взаимодействии с молекулярным кислородом в ксантин, что сопровождается продукцией супероксида, спонтанно дисмутирующего в пероксид водорода [64]. Дальнейшее распространение воспалительного повреждения угнетается после удаления основной массы мертвых клеток (как в процессе некроза, так и апоптоза), спустя 4-7 дней после развития инфаркта. N2-фенотип нейтрофилов, сменяющий N1-фенотип, способствует выработке ИЛ-10, блокирующего активацию CD4+, CD8+ Т-клеток, N1-нейтрофилов и M1-макрофагов [198].

Кардиомиоциты являются высокодифференцированными клетками, которые не могут замещаться новыми популяциями. Апоптоз кардиомиоцитов – критический элемент в патогенезе миокардиальной дисфункции после реперфузии [11]. В основе развития клеточного повреждения в рамках ишемии-реперфузии, помимо непосредственного воздействия свободных радикалов, лежат перегрузка кальцием и высвобождение свободных ионов железа. Высвобожденные ионы железа, вступая в реакцию Фентона, катализируют синтез гидроксил-радикала [15].

В условиях окислительного стресса меняется активность ионных насосов, что приводит внутриклеточному накоплению ионов кальция и гибели клетки. Избыток ионов кальция также способствует конверсии ксантиндегидрогеназы в ксантиноксидазу, что приводит к дополнительной генерации свободных радикалов [231]. АТФ, фрагменты ДНК, ионы кальция, высвобождаемые из некротизированных клеток, выступают в качестве молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждением (DAMP) [84]. DAMP активируют сигнальные пути, связанные с Toll-подобными рецепторами и с ядерным фактором-κВ (NF-κВ), что приводит к развитию воспалительной реакции и рекрутингу нейтрофилов и

макрофагов с последующей инфильтрацией очага повреждения [137]. Этот иммунный ответ направлен прежде всего на элиминацию клеточного детрита, однако он способствует распространению площади поражения, вплоть до 50,0% от первоначального при остром инфаркте миокарда [33].

Феномен ишемии-реперфузии можно условно разделить на 2 фазы. Ишемическая фаза характеризуется преобладанием анаэробного дыхания, ацидозом, истощением пула АТФ и накоплением восстановленных кофакторов в электрон-транспортной цепи митохондрий. Дебют фазы реперфузии характеризуется высвобождением АТФ, накопленных продуктов окисления и воспалительных медиаторов, обуславливающих дальнейшее повреждение тканей [12, 14, 258].

В условиях ишемии-реперфузии АФК не только реализуют повреждение клеточных структур, но и выступают в роли сигнальных молекул [64, 91], что позволяет адаптироваться к гипоксии с помощью фактора HIF1 α . Этот фактор, предположительно, обеспечивает переход метаболизма миокарда в режим низкого давления кислорода и способствует развитию коллатерального кровотока, стимулируя ангиогенез [20, 111].

Высвобождение АТФ приводит к активации P2X-рецепторов, что сопровождается распространением повреждения тканей опосредованно через медиаторы воспаления и индукцию транскрипционных факторов, отвечающих за апоптоз. Иной механизм провоспалительной функции АТФ реализуется через связь со специфическими пуринергическими рецепторами P2X7. Эта связь, как считается, облегчает формирование инфламмосомы – многобелкового олигомерного комплекса, отвечающего за активацию воспалительного ответа. Инфламмосома, связываясь с прокаспазой-1, способствует ее превращению в активную каспазу-1, катализирующую активацию ИЛ-1 β , рекрутирующего нейтрофилы, и ИЛ-18, стимулирующего натуральные киллеры и Т-клетки [14, 120].

D. Sulaiman и соавт. в экспериментальной модели продемонстрировали влияние параоксаназы-2 (PON-2) в патогенезе ишемии-реперфузии. Было обнаружено, что у мышей с нокаутированным геном PON-2 площадь инфаркта

превышала таковую в 2 раза у «диких» особей. При изучении клеточной культуры человека были получены аналогичные результаты: в клетках с нормальной функцией гена PON-2 была значительно снижена продукция АФК.

Авторы предполагают, что реализация этих эффектов в условиях ишемии-реперфузии происходит через сигнальный путь RISK (Reperfusion Injury Salvage Kinase), центральными компонентами которого являются фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), киназы Akt и киназа гликогенсинтазы-3 β (GSK-3 β) [201]. Путь RISK связан с группой антиапоптотических протеинкиназ. Он представлен двумя независимыми каскадами: путь фосфоинозитид-3-киназы/протеинкиназы B (PI3K/Akt) и путь митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK, MEK1/ERK1/ERK2). Оба этих пути активируются во время реперфузии и выполняют кардиопротективную функцию. RISK реализуется через 2 типа мембранных рецепторов: связанные с G-белком (то есть аденозиновые, брадикининовые, опиоидные) и тирозинкиназные (то есть активирующиеся цитокинами, инсулином, инсулиноподобным фактором роста, эритропоэтином и др.); общим звеном для путей RISK является киназа гликогенсинтазы-3 β (GSK-3 β), а конечный эффект – противодействие открытию митохондриальных пор. Внешними активаторами пути cGMP/PKG (цГМФ/протеинкиназа G) являются натрийуретические пептиды. Вторичный мессенджер цГМФ активирует протеинкиназу G, которая, в свою очередь, способствует открытию АТФ-чувствительных-K⁺-каналов (mKatp), что обеспечивает гомеостаз ионов кальция и поддерживает митохондриальные поры в закрытом состоянии. Предполагается, что через путь cGMP/PKG реализуется ишемическое пре- и посткондиционирование [35].

Сигнальные пути митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK) играют немаловажную роль в апоптозе кардиомиоцитов, индуцированном окислительным стрессом. Ряд киназ из семейства MAPK, как упомянуто выше, оказывают протективный эффект (прежде всего ERK1 и ERK2), в то время как JNK и p38 способствуют клеточной гибели. В ходе ишемии-реперфузии АФК выступают индуктором путей JNK и p38, что способствует апоптозу кардиомиоцитов [209].

Митохондрии являются как мишенью, так и источником клеточных АФК [90]. Митохондриальная ДНК особенно уязвима к повреждениям из-за отсутствия в своей структуре защитных гистонов. При быстром восстановлении кровотока, то есть резкой реоксигенации, наблюдается массивная генерация АФК митохондриями [160]. В условиях ишемии происходит быстрое переключение на анаэробный гликолиз для поддержания пула АТФ. В таком случае пируват не декарбоксилируется, а восстанавливается до лактата. Накопление лактата увеличивает концентрацию протонов H^+ в клетке, способствуя развитию внутриклеточного ацидоза. Парадоксально, но именно снижение рН препятствует открытию митохондриальных пор. При реперфузии происходит массивная выработка активных форм кислорода; элиминация лактата приводит к восстановлению физиологических значений внутриклеточного рН. Быстрое изменение кислотности среды, в дополнение к повреждающему действию АФК, приводит к открытию митохондриальных пор, перегрузке кальцием, изменению мембранного потенциала, набуханию митохондрий и в конечном итоге гибели клетки [103]. Ишемия-реперфузия приводит к нарушению процессов аутофагии – основного пути элиминации клеточного детрита и повторного включения молекул в синтез клеточных компонентов. Митофагия является частным случаем защитного механизма, а именно разрушения поврежденных митохондрий с целью предотвращения окислительного стресса [120, 164].

Дисфункция эндотелия – еще одно патогенетическое звено, вовлеченное в процесс ишемии-реперфузии. В физиологических условиях эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS) отвечает за продукцию большей части вазодилатора NO. Активность eNOS регулируется напряжением сдвига тока крови и такими биологически активными молекулами, как брадикинин и ацетилхолин. NO, продуцируемый eNOS в ходе конверсии L-аргинина в L-цитруллин, помимо вазодилатации, ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, угнетает миграцию лейкоцитов в эндотелий и пролиферацию гладкомышечных клеток. В низких концентрациях NO ингибирует реакции синтеза АФК, протекающие по типу Фентона [182]. Окислительный стресс, индуцированный ишемией-реперфузией,

способствует дисфункции eNOS, называемой разобщением [179]. Ключевым биохимическим механизмом разобщения eNOS является дефицит тетрагидробиоптеррина (BH4), который под действием супероксида окисляется до дигидробиоптеррина (BH2). Разобщение eNOS приводит, во-первых, к снижению продукции NO и его биодоступности, во-вторых – к окислению NO супероксидом и образованию высокореактивного пероксинитрита, обеспечивающего дальнейшее повреждение эндотелиальных клеточных структур [168].

Выделяют несколько изоформ синтазы оксида азота. Индуцируемая изоформа (iNOS) экспрессируется в сосудистой стенке в патологических условиях, таких как воспаление и окислительный стресс. iNOS конкурирует с эндотелиальной NOS за ее субстрат тетрагидробиоптерин BH4. Повышенные концентрации окисленных ЛПНП, наблюдаемые у пациентов с ИБС, повышают активность аргиназы II и снижают биодоступность L-аргинина для eNOS [128].

Таким образом, нарушение функции эндотелия осуществляется не только через непосредственное повреждение клеточных структур, но и реализуемое различными биохимическими механизмами снижение активности eNOS и, как следствие, нарушение NO-опосредованной вазодилатации. Эндотелиальная дисфункция в условиях ишемии-реперфузии усугубляется адгезией нейтрофилов, что приводит к дополнительному нарушению вазорелаксации [102]. АФК-индуцированное разрушение гликокаликса, выстилающего поверхность эндотелия, способствует еще большей адгезии нейтрофилов с образованием так называемых «ловушек» и агрегации тромбоцитов, в физиологических условиях ингибируемой NO [237]. Предполагается, что в совокупности эти факторы являются основой развития феномена no-reflow [33].

Nrf2 – ключевой транскрипционный фактор, инициирующий продукцию антиоксидантных ферментов (например, супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, тиоредоксинредуктазы и др.), и активацию внутриклеточных сигнальных путей в ответ на окислительный стресс. Nrf2 особенно широко экспрессируется в богато васкуляризированных органах: головном мозге, печени, сердце, почках, скелетной мускулатуре [62].

Реализация противовоспалительной и антиоксидантной защиты происходит через сигнальную систему Nrf2/Keap1/ARE, активность которой регулируется внутриклеточным окислительно-восстановительным статусом [46]. Этот сигнальный путь контролирует экспрессию более 250 генов, отвечающих за антиоксидантную защиту и детоксикацию [205]. Система Nrf2/ARE является функциональным антагонистом пути другого редокс-чувствительного транскрипционного фактора – NF-κB, регулирующего экспрессию провоспалительных цитокинов и молекул сосудистой адгезии [46].

1.4 Осложнения при проведении коронарного шунтирования и их предикторы

Несмотря на то, что операция коронарного шунтирования в настоящее время стала рутинным вмешательством, а летальность относительно невысока, актуальным остается вопрос прогнозирования развития осложнений. Послеоперационные осложнения при проведении реваскуляризации миокарда достаточно гетерогенны: наиболее распространенными являются нарушения ритма сердца, неврологические нарушения, острое почечное повреждение, инфекционные осложнения и перипроцедуральный инфаркт миокарда [123].

Острое почечное повреждение (ОПП) вносит существенный вклад в летальность и, в зависимости от применяемых диагностических критериев, наблюдается у 12,0-50,0% пациентов, которым выполнено коронарное шунтирование, из них 2,0-11,2% больных требуется проведение заместительной почечной терапии [126]. В научных публикациях сообщается о множестве факторов, которые повышают риск развития ОПП в послеоперационном периоде. Эти факторы можно разделить на 2 группы: особенности соматического состояния пациента и характеристики оперативного вмешательства. Так, пожилой возраст, высокий индекс массы тела, артериальная гипертензия, наличие инфаркта миокарда в анамнезе, сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, низкая скорость клубочковой фильтрации до вмешательства, протеинурия,

гиперурикемия компрометируют пациента в отношении развития ОПП. Со стороны хирургической тактики использование аппарата искусственного кровообращения, более длительное пережатие аорты, периоперационная гемотрансфузия способствуют нарушению функции почек в послеоперационном периоде [37, 210].

Отдельно был изучен ряд маркеров, ассоциированных с риском развития ОПП. Экспериментально было установлено, что галектин-3 вырабатывается в почках в ответ на токсическое или ишемическое повреждение, и повышение его сывороточных концентраций ассоциировано с развитием фиброза почечной ткани, ОПП и хронической болезни почек [113]. Другим параметром, рассматриваемым в качестве предиктора развития ОПП, является индекс NLR (neutrophil to lymphocyte ratio). Повышение данного показателя ассоциировано с повышением риска развития ОПП в послеоперационном периоде [265].

Неврологические нарушения, возникающие после кардиохирургического вмешательства, представлены широким спектром симптомов. Выделяется 2 основных категории: послеоперационная когнитивная дисфункция и послеоперационный делирий.

Послеоперационная когнитивная дисфункция – распространенное явление в кардиохирургической практике с частотой встречаемости от 20,0 до 50,0%. Она может носить как транзиторный (до 6 недель), так и более длительный характер – до 6 месяцев после вмешательства. Клиническая картина представлена нарушениями памяти, познавательных функций, затруднением абстрактного мышления [32].

«Золотого стандарта» диагностики послеоперационной когнитивной дисфункции в настоящий момент не существует, в клинической практике используются опросник MMSE (Mini-Mental Status Examination), тест связи чисел, тест Рея с оценкой запоминания при восприятии на слух. Послеоперационный делирий является нейропсихиатрическим синдромом, характеризующимся дезориентацией, снижением внимания и аффективными нарушениями [32].

В настоящий момент нет единого мнения о том, являются ли делирий и когнитивная дисфункция двумя качественно отличающимися нозологическими формами, или же они - различные проявления одной патологии. С одной стороны, существуют очевидные отличия в клинических проявлениях и критериях диагностики, с другой – для обоих состояний выделены общие факторы риска, а согласно исследованиям на животных – общие патогенетические механизмы развития. Более того, у ряда пациентов с послеоперационным делирием в динамике развивается когнитивная дисфункция [88].

Тем не менее, в ряде публикаций те или иные параметры оценивались либо в контексте когнитивной дисфункции, либо делирия, соответственно, на данном этапе нельзя однозначно утверждать, что отдельные маркеры, ассоциированные с одним состоянием, будут также ассоциированы с развитием другого.

Главным немодифицируемым фактором риска развития нейрокогнитивных нарушений и делирия является возраст старше 70 лет. К клиническим факторам относятся наличие цереброваскулярных заболеваний в анамнезе и злоупотребление алкоголем; к интраоперационным - массивная кровопотеря, жесткий контроль гликемии, гипотензия и гипокапния. Существенное влияние оказывает также продолжительность искусственного кровообращения [226].

В послеоперационном периоде к факторам риска относятся выраженный болевой синдром, применение бензодиазепинов и антихолинергических препаратов, а также недостаточное питание [221].

Отдельно следует выделять депрессию, которая не только неблагоприятно сказывается на физической и психологической адаптации больных с ИБС, но является независимым фактором риска развития послеоперационного делирия [85].

Предположительно, в основе патогенеза нейрокогнитивных нарушений лежит гипоперфузия головного мозга, особенно у пациентов с церебральным атеросклерозом; хирургическое вмешательство также может выступать триггером активации микроглии и высвобождения провоспалительных цитокинов [207]

Анизоцитоз является прогностически неблагоприятным фактором в отношении сердечно-сосудистой летальности [100], развития ишемического

инсульта или транзиторной ишемической атаки [211] при кардиохирургических вмешательствах. Согласно исследованию J. Wan и соавт. анизоцитоз является и предиктором развития послеоперационной когнитивной дисфункции [213].

МикроРНК представляют собой малые некодирующие частицы РНК, участвующие в регуляции экспрессии генов. Опубликовано множество работ, свидетельствующих о связи микроРНК с различными заболеваниями у человека, в том числе сердечно-сосудистой патологией [155, 269]. Белки, синтезируемые клетками центральной нервной системы (глиофибрилярный кислый белок (GFAB) и нейросерпин), продемонстрировали прогностическую ценность в отношении степени неврологического дефицита у пациентов после ишемического инсульта [220]. Установлено также, что GFAB, нейросерпин и microRNA-21-5p являются независимыми предикторами развития послеоперационной когнитивной дисфункции [73, 172]

Потенциальным предиктором могут выступать натрийуретические пептиды (НУП): в исследовании T. Saller и соавт. пациенты, у которых в послеоперационном периоде развивался делирий, демонстрировали более высокие показатели предсердного НУП и N-концевого предшественника НУП С-типа [169].

К. Kotfis и соавт. предложили использование индекса CARDEL, включающего в себя такие параметры, как возраст, гликированный гемоглобин и тромбоцитарно-лейкоцитарное отношение (PWR). Более высокое значение CARDEL достоверно ассоциировано с повышенной частотой развития делирия в послеоперационном периоде [66].

Пневмония является значимым инфекционным осложнением при проведении коронарного шунтирования. Превентивная антибактериальная терапия направлена прежде всего на профилактику инфицирования послеоперационной раны, и она недостаточно эффективна в отношении потенциальных возбудителей нозокомиальных пневмоний, которые демонстрируют высокую резистентность к стандартной терапии внебольничных инфекций. В группе риска развития пневмонии после коронарного шунтирования находятся пациенты с нарушениями

функции внешнего дыхания по результатам спирометрии, а также лица, страдающие обструктивным и центральным апноэ сна [71, 242].

Такие параметры, как С-реактивный белок, количество лейкоцитов и прокальцитонин в раннем постоперационном периоде не является достаточно специфичными маркерами инфекционных осложнений. Их повышение может являться физиологичным ответом на хирургическую травму [2].

Установлено, что анизоцитоз, наблюдаемый до вмешательства, ассоциирован с большей частотой развития инфекционных осложнений в послеоперационном периоде коронарного шунтирования [39].

Эндокан - протеогликан, синтезируемый эндотелиоцитами и регулирующий пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток. Обнаружено, что эндокан является маркером субклинического атеросклероза и эндотелиальной дисфункции [59]. Повышение концентрации эндокана в сыворотке зафиксировано у пациентов при проведении кардиохирургических вмешательств, однако наиболее высокое его содержание наблюдалось у пациентов с последующим развитием пневмонии [101]. Согласно исследованию А. Perrotti и соавт. пороговое значение 3,7 нг/мл до начала операции обладало чувствительностью 65,0% и специфичностью 72,0% в отношении прогнозирования пневмонии; через 6 часов после вмешательства пороговое значение 12,1 нг/мл демонстрировало чувствительность 71,0% и специфичность 75,0% [136].

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее распространенных нарушений ритма сердца у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Ряд авторов выделяет ФП после кардиохирургического вмешательства (РОАФ) в отдельную категорию, ввиду наличия дополнительного триггера в виде хирургической травмы и особенностей операции. ФП является наиболее часто встречающимся осложнением коронарного шунтирования, развивающимся, как правило, в течение первой недели после вмешательства [7, 30].

Предложен ряд патогенетических механизмов, предположительно лежащих в основе развития послеоперационной ФП: хирургическая травма, активация нейтрофилов с высвобождением провоспалительных цитокинов (интерлейкины,

ФНО- α , С-реактивный белок) и окислительный стресс [149, 178, 212]. Мета-анализ 42 исследований подтверждает роль системного воспаления в развитии ФП: продемонстрировано, что более высокие концентрации С-РБ и ИЛ-6 до операции служат предиктором развития ФП в послеоперационном периоде [30, 60].

Ряд проведенных исследований позволил выделить клинические факторы, в совокупности оказывающие влияние на риск развития фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде. Пожилой возраст традиционно рассматривается как независимый предиктор сердечно-сосудистых осложнений: по мере старения количество факторов риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, гиподинамия и т.д.) возрастает; в данной популяции высока частота коморбидной патологии. В совокупности они оказывают более сильный неблагоприятный эффект, чем какой-либо отдельно взятый фактор риска [8]. В модели послеоперационной ФП, где сам факт кардиохирургического вмешательства и связанные с его видом характеристики операции могут предрасполагать к развитию нарушений ритма, возраст выступает дополнительным независимым фактором риска [178].

Результаты многочисленных проспективных клинических исследований убедительно демонстрируют, что даже незначительное нарушение функции почек является независимым фактором риска сердечно-сосудистой патологии и связанной с ней летальностью. Распространенность кардиоваскулярных заболеваний в популяции пациентов со сниженной функцией почек значительно выше таковой у пациентов без ХБП. Пациенты с ХБП по умолчанию относятся к категории высокого либо очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений [21]. В условиях кардиохирургического вмешательства влияние сниженной функции почек на риск развития осложнений увеличивается: ХБП является независимым фактором риска развития фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде [1, 9].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из главных причин смерти, особенно в популяции пациентов в возрасте старше 65 лет; с каждым годом количество больных, живущих с сердечной недостаточностью,

возрастает прежде всего в силу старения населения, а также совершенствующихся терапевтических мероприятий, позволяющих увеличить продолжительность жизни в данной группе больных [115].

Морфологические, электрофизиологические и нейрогуморальные изменения, возникающие при хронической сердечной недостаточности, становятся субстратом для повышенного риска развития фибрилляции предсердий [30, 228]. По мере прогрессирования сердечной недостаточности и повышения функционального класса по NYHA возрастает частота фибрилляции предсердий [53]. ХСН с низкой (то есть 40% и менее) фракцией выброса представляет собой наиболее неблагоприятный фенотип, характеризующийся повышенной летальностью [115]. Установлено, что низкая фракция выброса является независимым фактором риска развития ФП после кардиохирургического вмешательства [9, 30].

Заболевания, сопровождающиеся нарушениями функции дыхания, прежде всего ХОБЛ и СОАС, ожирение, сахарный диабет и гиперурикемия также являются факторами риска развития фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде коронарного шунтирования [178].

В качестве возможных предикторов развития ФП после коронарного шунтирования был предложен ряд гематологических параметров и индексов: количество тромбоцитов, MPV, уровень лейкоцитов, анизоцитоз, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) [30, 199, 224].

К факторам, относящихся непосредственно к кардиохирургической тактике, потенциально влияющих на развитие ФП, относится выбор между двумя основными методиками шунтирования коронарных артерий. Использование аппарата искусственного кровообращения сопровождается более выраженным воспалительным ответом, чем оперативное вмешательство на работающем сердце [78].

Тем не менее, в отношении частоты сердечно-сосудистых событий и летальности та или иная методика не демонстрирует убедительных преимуществ;

в отношении послеоперационных нарушений ритма сердца результаты достаточно противоречивы [17, 19, 30].

Интенсивный болевой синдром, как стимулятор симпатической активности и высвобождения катехоламинов, может вносить определенный вклад в кумулятивный риск развития фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде [55], однако убедительных данных о влиянии выраженности болевого синдрома на частоту развития ФП не установлено [52].

С целью повышения прогностической точности предложен ряд шкал, интегрирующих наиболее значимые факторы риска развития послеоперационной ФП. В 2018 г. опубликованы результаты применения шкалы L. Chen и соавт., включающей в себя такие факторы, как возраст старше 65 лет, артериальная гипертензия, наличие инфаркта миокарда в анамнезе, ХОБЛ, хроническая сердечная недостаточность и применение блокаторов кальциевых каналов перед операцией. Показатель более 3 баллов по данной шкале демонстрировал чувствительность 52,4% и специфичность 75,2% в отношении частоты развития ФП после оперативного вмешательства [203].

Шкала НАТСН включает в себя такие характеристики, как фракция выброса левого желудочка менее 40%, наличие в анамнезе ишемического инсульта или ТИА, возраст старше 75 лет, артериальная гипертензия, ХОБЛ. Результат более 2 баллов демонстрировал чувствительность 69,4% и специфичность 56,8% [30, 104].

1.5 Перспективы терапевтического воздействия на процессы свободно-радикального окисления

В научной литературе широко освещены доказательства влияния окислительного стресса на процессы атерогенеза и развития сердечно-сосудистой патологии, поэтому неоднократно предпринимались попытки воздействовать на окислительный статус макроорганизма с помощью экзогенного введения антиоксидантов.

Несмотря на антиоксидантные свойства ряда витаминов (прежде всего А, С и Е) и микроэлементов, доказанное их положительное влияние в исследованиях *in vitro*, оптимистичные результаты экспериментов на животных [112], подобные эффекты не воспроизводились в клинических исследованиях на людях.

Крупное проспективное исследование Р. J. Mink и соавт. с участием 35 тыс. здоровых женщин в постменопаузе продемонстрировало, что прием флавоноидов ассоциировался со снижением частоты ССЗ и общей смертности. Впрочем, сопоставимый эффект наблюдался при употреблении богатой флавоноидами пищи [109].

Мета-анализ 66 рандомизированных клинических исследований, проведенных в популяции больных с раком и сердечно-сосудистыми заболеваниями, убедительно продемонстрировал положительные эффекты от приема антиоксидантов лишь в группе лиц с недостаточным питанием, что, вероятно, компенсировало их недостаточное поступление с пищей [223].

Более новые мета-анализы также убедительно не продемонстрировали положительного влияния дополнительного приема антиоксидантов на частоту ССЗ и смертность от них [98, 234]. Согласно мета-анализу S. U. Khan и соавт. достаточное употребление Омега-3 полиненасыщенных жирных кислот ассоциировано со снижением риска развития инфаркта миокарда [97], что опять же убедительно не говорит о пользе приема именно каких-либо биологически активных добавок.

Помимо экзогенного введения молекул-антиоксидантов можно выделить иные потенциальные мишени терапевтического воздействия на окислительный стресс: активация системы эндогенной антиоксидантной защиты, ингибирование продукции АФК и устранение вызванных ими повреждений [266].

Снижения гиперпродукции АФК можно достичь с помощью ингибирования ферментов, в частности ксантиноксидазы. Системный обзор 12 исследований продемонстрировал, что аллопуринол, обладая антиоксидантными свойствами, положительно влияет на функцию эндотелия у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек [41]. В популяции больных с

артериальной гипертензией прием аллопуринола ассоциировался с регрессом гипертрофии миокарда левого желудочка и снижением частоты сердечно-сосудистых событий [44]. Согласно результатам исследования Y. Huang и соавт. прием аллопуринола после перенесенного острого коронарного синдрома ассоциирован с более низкими сывороточными показателями малонового диальдегида, окисленных ЛПНП, а также ФНО- α и С-РБ [74].

В исследованиях, в которых оценивались потенциальные кардиопротективные эффекты аллопуринола при проведении реваскуляризации, были получены противоречивые результаты; они характеризовались небольшим объемом выборки, а в некоторых случаях – отсутствием плацебо-контроля или ослепления [67]. Непуриноподобный ингибитор ксантиноксидазы фебуксостат у пациентов с гиперурикемией и хронической сердечной недостаточностью приводил к более значимому, чем аллопуринол, снижению концентрации маркера окислительного стресса 8-ОН-дезоксигуанозина [79], но одновременно с этим демонстрировал худший профиль безопасности в отношении сердечно-сосудистых событий [68].

Современное представление о гиперурикемии как факторе риска ССЗ подразумевает существование причинно-следственной связи между концентрацией мочевой кислоты и риском сердечно-сосудистых событий. Однако факт, что в данной популяции пациентов наблюдается повышенная активность ксантиноксидазы, вынуждает задаться вопросом, является ли гиперурикемия фактором, непосредственно негативно влияющим на сердечно-сосудистую систему, а не маркером, свидетельствующим о наличии кардиальной патологии [24, 197]. В сыворотке мочевая кислота демонстрирует свойства антиоксиданта, выполняя противоположную функцию внутриклеточно [271]. Установлено, что кривая зависимости смертности от уровней урикемии в сыворотке представлена U-образным графиком [24, 264]. Вероятно, этими факторами объясняется наибольшая эффективность урат-снижающей терапии именно в популяции пациентов с гиперурикемией [43].

Метформин является препаратом первой линии в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Помимо основного эффекта – снижения гликемии, метформин демонстрирует кардиопротективные свойства [142]. Плейотропные эффекты метформина проявляются в угнетении воспаления за счет снижения активности NF-κB и экспрессии провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α) [154].

В небольшом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с инсулинорезистентностью метформин продемонстрировал снижение гипертрофии миокарда левого желудочка, массы тела и концентрации маркеров окислительного стресса [38]. Биохимические механизмы, за счет которых реализуется антиоксидантный эффект метформина, изучены недостаточно.

Изначально предполагалось, что молекулярной основой является сигнальный путь АМРК, но дальнейшие исследования подтвердили наличие дополнительных АМРК-независимых механизмов [150, 153]: снижения продукции АФК за счет ингибирования протеинкиназы С и комплекса 1 дыхательной цепи, активации фактора транскрипции SKN-1/Nrf2 и эндотелиальной синтазы оксида азота [51, 96]. Несмотря на то, что в модели повреждения миокарда на животных убедительно продемонстрированы кардиопротективные эффекты метформина [173], в исследованиях на людях подобные результаты наблюдались лишь в популяции больных сахарным диабетом 2 типа [96].

Другая потенциальная терапевтическая мишень – активация эндогенной антиоксидантной защиты. Нокаутирование транскрипционного фактора Nrf2 в экспериментах на мышах ассоциировалась со структурными и функциональными нарушениями миокарда и развитием сердечной недостаточности [259]. В животной модели ишемии-реперфузии применение активатора Nrf2, диметилфумарата, приводило к уменьшению площади инфаркта миокарда и снижению прогрессирования атеросклероза у мышей с дефицитом Apo-E и индуцированной гипергликемией [218]. В настоящий момент диметилфумарат одобрен для применения лишь у пациентов с рассеянным склерозом.

Активированные нейтрофилы и моноциты являются главными клеточными источниками миелопероксидазы (МПО) [254]. Нейтрофилы реализуют первичный неспецифический иммунный ответ на повреждение: их активация приводит к высвобождению миелопероксидазы из азурофильных гранул во внеклеточную среду, где она, используя свой ко-субстрат H_2O_2 , катализирует образование гипохлорной кислоты (HOCl). Образующиеся комплексы вступают в реакцию с нитритом, в ходе которой образуется высоко реактивный радикал $\cdot NO_2$, инициирующий перекисное окисление липидов и образование 3-нитротирозина [170]. Учитывая широкий спектр патологических изменений, ассоциированных с активностью миелопероксидазы, ее фармакологическое ингибирование является привлекательной терапевтической стратегией.

Основные эффекты 2-тиоксантинов (AZM198) реализуются через снижение образования гипохлорной кислоты и активности NO-оксидазы [162]. В экспериментальной модели на мышах ингибирование МПО с помощью AZM198 приводило к улучшению функции эндотелия [130] и стабилизации атеросклеротических бляшек [257].

Другие ингибиторы МПО – производные тиюрацила. Один из них, PF-06282999 (2-(6-(5-Chloro-2-methoxyphenyl)-4-oxo-2-thioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl) acetamide), в исследовании на мышах продемонстрировал способность снижать воспалительный процесс и размер некротического ядра в атеросклеротической бляшке, что способствовало ее стабилизации [161].

F. Duclos и соавт. описали новый высокоселективный ингибитор МПО – триазолопиримидин, который, связываясь с активным центром МПО, в эксперименте приводил к снижению продукции гипохлорной кислоты нейтрофилами и ингибировал образование окисленного апоА-1 [260].

A. Zietzer и соавт. в эксперименте на мышах продемонстрировали, что добавление тиоцианата натрия в качестве альтернативного субстрата для миелопероксидазы приводит к уменьшению размера атеросклеротических бляшек в корне аорты, снижает окислительное повреждение и улучшает функцию эндотелия. Тем не менее, следует принимать во внимание тот факт, что

взаимодействие МПО с тиоцианатом натрия приводит к образованию гипотиоциановой кислоты, которая сама по себе является окислителем, способным повреждать клеточные структуры [240].

Среди всех источников АФК НАДФН-оксидазе (NOX) отводится особая роль. Синтез АФК является ключевой функцией данного фермента, в отличие от иных ферментов, для которых АФК являются побочным продуктом катализируемых реакций. Таким образом, НАДФН-оксидаза представляет собой перспективную терапевтическую мишень в фармакологическом воздействии на окислительный стресс. Препараты, относящиеся к ингибиторам NOX, носят название «наксиб», первым изученным представителем которых является Сетанаксиб (GKT 137831) [99]. В исследованиях на клеточной культуре мышей GKT 137831 ингибировал ангиотензин-II-индуцированную пролиферацию и миграцию кардиальных фибробластов [247].

В других экспериментах фармакологическое ингибирование NOX приводило к регрессу гипертрофии левого желудочка [131]. В модели ишемии-реперфузии превентивное применение GKT 137831 было ассоциировано с улучшением сердечной функции [272]. Использование GKT 137831 в рамках терапии доксорубицином приводило к снижению апоптоза кардиомиоцитов *in vitro* и *in vivo* [236]. GKT 137831 продемонстрировал нефропротективный эффект в модели сахарного диабета на мышах [77], также опубликованы данные о потенциальном нефропротективном эффекте GKT 137831 в отношении контраст-индуцированного повреждения [189].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Исследование выполнено на кафедре терапии имени Е.Н. Дормидонтова (зав. кафедрой - доктор медицинских наук, профессор М.В. Ильин) ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (ректор – академик РАН, профессор А.Л. Хохлов), на базе отделений кардиохирургии (зав. отделением - врач высшей квалификационной категории Ив.Н. Староверов) и сосудистой хирургии (зав. отделением – врач высшей квалификационной категории, доктор медицинских наук, профессор И.Н. Староверов) ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница» (главный врач - врач высшей квалификационной категории М.Ю. Осипов).

Лабораторные исследования проводились в клинико-диагностический лаборатории (зав. лабораторией - врач высшей квалификационной категории Е.Ю. Решетникова) ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница» и лаборатории кафедры общей и физической химии факультета биологии и экологии (зав. кафедрой - доктор химических наук, профессор Е.М. Плисс) ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова» (ректор - доктор юридических наук, доцент А.В. Иванчин).

Инструментальные исследования (электрокардиография, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиоскопия) проводились на базе отделения функциональной диагностики (зав. отделением - врач высшей квалификационной категории С.Н. Лавлинский) ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница». Коронарная ангиография проводилась в отделении рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения (зав. отделением – кандидат медицинских наук Д.В. Карчевский) ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница».

Дизайн исследования - открытое нерандомизированное проспективное исследование в группах больных стабильной ИБС при различных методиках реваскуляризации и здоровых доноров.

Исследование состояло из стационарного и амбулаторного этапов. Все результаты клинических, лабораторных, инструментальных методов диагностики, а также характер течения заболевания и конечные точки исследования заносились в индивидуальную регистрационную карту. Анализировались данные, полученные при поступлении пациентов в стационар, динамика изучаемых показателей оценивалась после операции через 10 суток, а также через 6 месяцев после госпитализации.

Критерии включения в исследование:

1. Возраст от 35 до 80 лет;
2. Наличие информированного согласия пациента на проведение исследования;
3. Наличие, по крайней мере, двух из учитываемых факторов риска (возраст, курение, семейный анамнез ранней сердечно-сосудистой патологии, избыточная масса тела или ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия);
4. Наличие клинически выраженного атеросклероза коронарных артерий, подтвержденного результатами коронароангиографии.

Критерии исключения:

1. Наличие острого инфекционного заболевания;
2. Острый коронарный синдром;
3. Обострение хронического заболевания;
4. Наличие онкологического процесса;
5. Злоупотребление алкоголем;
6. Беременность;
7. Наличие заболевания почек и/или печени в терминальной стадии.

Конечные точки исследования:

1. Общая летальность;
2. Смертность от сердечно-сосудистых причин;
3. Повторная госпитализация в срок менее 12 месяцев после выписки из стационара.

При включении в исследование учитывались данные анамнеза (длительность заболевания, наличие нарушений ритма сердца, хронической сердечной недостаточности, перенесенного инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, клинически значимого атеросклеротического поражения периферических артерий и реваскуляризации миокарда). Степень тяжести стенокардии оценивалась по дистанции безболевой ходьбы. Рассчитывался индекс массы тела. Регистрировались сопутствующие заболевания, объединенные в группы по нозологиям: поражение нервной системы, отличное от ОНМК, легких, желудочно-кишечного тракта, костно-мышечной системы, мочевыделительной системы, кожи.

На госпитальном этапе части пациентов проводилось коронарное шунтирование в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями по реваскуляризации миокарда. Показания к инвазивному лечению определялись при наличии у пациентов стенокардии III-IV ФК или стенокардии, рефрактерной к медикаментозной терапии (со стенозом ствола левой коронарной артерии $>50,0\%$; любым проксимальным поражением передней межжелудочковой артерии (ПМЖА); многососудистым поражением с нарушением функции ЛЖ; стенозом более $>50,0\%$ просвета единственного функционирующего сосуда; доказанной обширной области ишемии миокарда).

Медикаментозное лечение соответствовало действующим рекомендациям. По показаниям назначались антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел), антикоагулянты (гепарин, варфарин, ривароксабан), бета-адреноблокаторы (бисопролол, метопролола сукцинат), блокаторы медленных кальциевых каналов (амлодипин), ингибиторы АПФ (периндоприл, рамиприл), антагонисты рецепторов ангиотензина II (лозартан, валсартан), диуретики (фуросемид, гидрохлортиазид) и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон), нитраты (изосорбида мононитрат и динитрат), статины (аторвастатин, розувастатин), антиаритмические препараты (амиодарон), НПВП (кеторолака трометамин). Исследование влияния препаратов на показатели индуцированного окисления крови не являлось задачей работы.

Исследование прошло этическую экспертизу и было утверждено Этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (председатель – профессор кафедры факультетской терапии, доктор медицинских наук, профессор П.А. Чижов). До включения в исследование пациентам были подробно разъяснены его цели и задачи, было получено добровольное информированное согласие.

2.2 Клиническая характеристика больных ишемической болезнью сердца в общей группе

Для достижения цели исследования и решения поставленных задач обследованы 89 больных ИБС в возрасте $58,1 \pm 8,3$ лет, в том числе 70 (78,7%) мужчин и 19 (21,3%) женщин. Контрольную группу, сопоставимую по возрасту и полу с группой наблюдения, составили 24 относительно здоровых донора, из них 15 (62,5%) мужчин и 9 (37,5 %) женщин в возрасте $50,0 \pm 9,0$ лет. В группе больных ИБС были проанализированы наиболее распространенные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, анамнез, длительность заболевания, медикаментозное лечение и сопутствующая патология. Распределение пациентов по нозологическим формам, полу и возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1 - Распределение больных по нозологическим формам, полу и возрасту

Нозологическая форма	Число пациентов (N)	Возраст, годы (m±SD)	Пол	
			Мужчины абс. (%)	Женщины абс. (%)
ПИКС	64	$58,9 \pm 8,5$	54 (84,3)	10 (15,7)
ХИБС	25	$59,6 \pm 8,0$	16 (64,0)	9 (36,0)

У 64 из 89 пациентов выявлен постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), у 25 больных - хроническая ишемическая болезнь сердца без инфаркта миокарда в анамнезе (ХИБС). Возраст пациентов с ПИКС составил $58,9 \pm 8,5$ лет, с ХИБС - $59,6 \pm 8,0$ лет. В группе больных с ПИКС было 54 (84,3%) мужчины и 10 (15,7%) женщины, в группе пациентов с ХИБС 16 (64,0%) мужчин и 9 (36,0%) женщин.

Характеристика больных с постинфарктным кардиосклерозом

Диагноз ПИКС устанавливался на основании наличия острого инфаркта миокарда в анамнезе и подтверждался данными ЭКГ и ЭХОКС. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 2.

Таблица 2 - Клиническая характеристика больных с ПИКС

Показатели	Число пациентов (%)
Общее число больных	64 (100,0)
мужчины	54 (84,3)
женщины	10 (15,7)
Возраст, годы (M±SD)	58,9±8,5
Мужчины	57,3±8,1
женщины	67,7±4,7
Наличие факторов риска ИБС	
Дислипидемия	25(39,1)
Избыточный вес или ожирение (ИМТ≥25 кг/м ²)	52 (81,2)
Артериальная гипертензия	58 (90,6)
Сахарный диабет	12 (18,7)
Курение	35 (54,7)
Длительность заболевания	
менее 1 года	16 (25,0)
1-5 лет	24 (37,5)
5-10 лет	10 (15,6)
Более 10 лет	14 (21,9)
Анамнестические данные	
Острое нарушение мозгового кровообращения	8 (12,5)
Поражение периферических артерий	6 (9,4)
Баллонная ангиопластика	3 (4,7)
Стентирование коронарных артерий.	12 (18,8)
Количество стентов:	
1	10 (15,6)
2	1 (1,6)
3	1 (1,6)
Сопутствующие заболевания	
Поражение нервной системы	0
Поражение легких	3 (4,7)
Поражение органов желудочно-кишечного тракта	50 (78,1)
Поражение костно-мышечной системы	7 (10,9)

Продолжение Таблицы 2

Поражение органов мочевыделительной системы	4 (6,25)
Поражение щитовидной железы	4 (6,25)
Поражение кожи	0
Медикаментозная терапия	
Антиагреганты	56 (87,5)
Бета-адреноблокаторы	59 (92,2)
Антикоагулянты	56 (87,5)
Ингибиторы АПФ/БРА	57 (89,1)
Диуретики	59 (92,2)
Нитраты	25 (39,1)
Статины	62 (96,9)
Летальный исход	5 (7,8)

Из представленных в таблице 2 данных следует, что группа больных с постинфарктным кардиосклерозом включала 64 (100,0%) человека, возраст которых составил в среднем $58,9 \pm 8,5$ лет. Из них было 54 (84,3%) мужчины в возрасте $57,3 \pm 8,1$ лет и 10 (15,7%) женщин в возрасте $67,7 \pm 4,7$ лет.

Дислипидемия наблюдалась у 25 (39,1%) пациентов; артериальная гипертензия – у 58 (90,6%) человек; сахарным диабетом страдало 12 (18,8%) больных; 35 (54,7%) пациентов были курильщиками. Избыточный вес ($ИМТ \geq 25$ мг/м²) или ожирение наблюдались у подавляющего большинства - 52 (81,3%) пациентов.

У 14 (25,0%) пациентов диагноз ИБС был установлен менее 1 года назад; у 24 (37,5%) человек длительность заболевания составляла от 1 до 5 лет; у 10 (15,6%) пациентов – от 5 до 10 лет и у 14 (21,9%) – более 10 лет.

8 (12,5%) человек ранее перенесли ОНМК; у 6 (9,4%) наблюдалось клинически значимое поражение периферических артерий; чрескожное коронарное вмешательство посредством баллонной ангиопластики ранее было выполнено 3 (4,7%) больным, стентирование – 12 (18,8%) пациентам.

Среди сопутствующих заболеваний поражение органов ЖКТ отмечалось у 50 (78,1%) больных, костно-мышечной системы - у 7 (10,9%) пациентов; мочевыделительной системы - у 4 (6,25%) человек, щитовидной железы – у 4

(6,25%). У 3 (4,7%) больных наблюдалось поражение легких. Поражений кожи и нервной системы выявлено не было.

56 (87,5%) больных принимали антиагреганты; 62 (96,9%) получали статины; 59 (92,2%) пациентам назначались бета-адреноблокаторы; ингибиторы АПФ или БРА принимали 57 (89,1%) пациентов; антикоагулянты получали 56 (87,5%) больных; диуретики – 59 (92,2%) человек; нитраты – 25 (39,1%) пациентов.

Летальный исход зарегистрирован в 5 (7,8%) случаях.

Характеристика больных ИБС в отсутствие ИМ в анамнезе

Таблица 3 - Клиническая характеристика больных ХИБС

Показатели	Число пациентов (%)
Общее число больных	25 (100,0)
мужчины	16 (64,0)
женщины	9 (36,0)
Возраст, годы (M±SD)	59,6±8,0
мужчины	59,4±8,8
женщины	59,7±6,8
Наличие факторов риска ИБС	
Дислипидемия	13 (52,0)
Избыточный вес или ожирение (ИМТ≥25 кг/м ²)	23(92,0)
Артериальная гипертензия	23 (92,0)
Сахарный диабет	2 (8,0)
Курение	8 (32,0)
Длительность заболевания	
менее 1 года	18 (72,0)
1-5 лет	5 (20,0)
5-10 лет	2 (8,0)
Более 10 лет	0
Анамнестические данные	
Острое нарушение мозгового кровообращения	4 (16,0)
Поражение периферических артерий	0
Баллонная ангиопластика	0
Стентирование коронарных артерий	1 (4,0)
Количество стентов	
1	1 (4,0)
2	0
3	0

Продолжение Таблицы 3

Сопутствующие заболевания	
Поражение нервной системы	0
Поражение легких	1 (4,0)
Поражение органов желудочно-кишечного тракта	10 (40,0)
Поражение костно-мышечной системы	2 (8,0)
Поражение органов мочевыделительной системы	0
Поражение щитовидной железы	1 (4,0)
Поражение кожи	0
Медикаментозная терапия	
Антиагреганты	22 (88,0)
Бета-адреноблокаторы	22 (88,0)
Антикоагулянты	14 (56,0)
Ингибиторы АПФ/БРА	17 (68,0)
Диуретики	14 (56,0)
Нитраты	8 (32,0)
Статины	20 (80,0)
Летальный исход	1 (4,0)

Как следует из таблицы 3, группа больных со стабильным течением ИБС составила 25 (100,0%) человек, возраст которых составил в среднем $59,6 \pm 8,0$ лет. Из них было 16 (64,0%) мужчин, в возрасте $59,4 \pm 8,8$ лет и 9 (36,0%) женщин в возрасте $59,7 \pm 6,8$ лет.

Дислипидемия наблюдалась у 13 (52,0%) пациентов; артериальная гипертензия – у 23 (92,0%) человек; сахарным диабетом страдало двое (8,0%); 8 (32,0%) пациентов курили. Избыточный вес ($ИМТ \geq 25$ мг/м²) или ожирение наблюдались у 23 (92,0%) пациентов.

Пациентов с длительностью заболевания более 10 лет в данной группе не наблюдалось. У 18 (25,0%) пациентов диагноз ИБС был выставлен менее 1 года назад; у 5 (20,0%) человек длительность заболевания составляла от 1 до 5 лет; у 2 (8,0%) пациентов – от 5 до 10 лет.

У 4 (16,0%) пациентов в представленной группе в анамнезе отмечалось ОНМК; 1 пациенту (4,0%) ранее было выполнено стентирование коронарных

артерий. Клинически значимого поражения периферических артерий в данной группе не выявлялось.

Среди сопутствующих заболеваний поражение органов ЖКТ отмечалось у 10 (40,0%) больных, костно-мышечной системы - у 2 (8,0%) пациентов; у одного (4,0%) больного выявлено поражение щитовидной железы, у 1 (4,0%) – поражение легких. Поражения мочевыделительной системы, заболеваний кожи или центральной нервной системы в данной группе не отмечалось.

Антиагрегантную терапию получали 22 (88,0%) пациента, статины – 20 (80,0) больных. Терапия бета-блокаторами проводилась 22 (88,0%) пациентам, ингибиторы АПФ или БРА назначались 17 (68,0%) больным. Антикоагулянты назначались 14 (56,0%) пациентам, диуретики принимали 14 (56,0%) человек, нитраты – 8 (32,0%) пациентов.

Летальный исход наступил у 1 (4,0%) пациента.

Клиническая характеристика больных, которым проводилось консервативное лечение, и пациентов, которым проведена хирургическая реваскуляризация миокарда, приведена в таблице 4.

Таблица 4 - Клиническая характеристика пациентов в зависимости от группы лечения

	Консервативное лечение (n=21)	Реваскуляризация (n=68)
Мужчины	15 (71,4)	55 (80,9)
Женщины	6 (28,6)	13 (19,1)
Возраст, годы (M±SD)	60,5±6,4	58,7±8,8
Факторы риска ИБС		
Курение	6 (28,6)	37 (54,4)
АГ	19 (90,5)	62 (91,2)
Дислипидемия	15(71,4)	23 (33,8)
ИМТ≥25 кг/м ²	18 (85,7)	57 (83,8)
Сахарный диабет	5 (23,8)	9 (13,2)
Сердечно-сосудистые события в анамнезе		
ПИКС	6 (28,6)	54 (79,4)
ОНМК в анамнезе	7 (33,3)	5 (7,4)

Продолжение Таблицы 4

Длительность заболевания		
менее 1 года	15 (71,4)	19 (28,0)
1-5 лет	3 (14,3)	26 (38,2)
5-10 лет	2 (9,5)	10 (14,7)
Более 10 лет	1 (4,8)	13 (19,1)
ФК стенокардии		
1	4 (19,0)	0
2	9 (42,9)	4 (5,9)
3	8 (38,1)	61 (89,7)
4	0	3 (4,4)
Фракция выброса ЛЖ		
<40%	1 (4,8)	12 (17,6)
40-49%	8 (38,1)	14 (20,6)
50% и более	12 (57,1)	42 (61,8)

Как следует из таблицы 4, в группе, где проводилась исключительно консервативная терапия, был 21 пациент, в том числе 15 (71,4%) мужчин и 6 (28,6%) женщин в возрасте $60,5 \pm 6,4$ лет.

Артериальная гипертензия диагностирована у 19 (90,5%) больных, сахарный диабет 2 типа – у 5 (23,8%). Дислипидемия наблюдалась у 15 (71,4%) больных, избыточный вес или ожирение зарегистрированы у 18 (85,7%) пациентов. 6 (28,6%) пациентов из данной группы курили. ОНМК в анамнезе имели 7 (33,3%) больных, ИМ – 6 (28,6%). У 15 (71,4%) больных длительность ИБС составила менее года, у 3 (14,3%) – 1-5 лет, у 2 (9,5%) – 5-10 лет, продолжительность ИБС более 10 лет наблюдалась у 1 (4,8%) пациента.

Распределение больных в зависимости от функционального класса (ФК) стенокардии было следующим: стенокардия ФК 1 – у 4 (19,0%) пациентов, ФК 2 – у 9 (42,9%), ФК 3 – у 8 (38,1%). Стенокардии ФК 4 в данной группе не было. Фракция выброса левого желудочка менее 40,0% зарегистрирована у 1 (4,8%) пациента, в интервале 40,0-49,0% - у 8 (38,1%) больных, 50,0% и более – у 12 (57,1%) человек.

Группа больных, которым проводилось шунтирование коронарных артерий, включала 68 пациентов, в том числе 55 (80,9%) мужчин и 13 (19,1%) женщин в возрасте $58,7 \pm 8,8$ лет.

Артериальная гипертензия наблюдалась у 62 (91,2%) больных, сахарный диабет 2 типа диагностирован у 9 (13,2%) пациентов. Дислипидемия выявлена у 23 (33,8%) больных, избыточный вес или ожирение зарегистрированы у 57 (83,8%) пациентов. 37 (54,4%) больных были курильщиками. У 5 (7,4%) в анамнезе было ОНМК, у 54 (79,4%) – постинфарктный кардиосклероз.

Распределение больных в зависимости от стажа ИБС было представлено следующим образом: у 19 (28,0%) больных длительность заболевания составила менее 1 года, у 26 (38,2%) – в интервале от 1 до 5 лет, у 10 (14,7%) – в интервале от 5 до 10 лет, у 13 (19,1%) длительность ИБС составляла более 10 лет. У подавляющего большинства пациентов – 61 (89,7%) - в данной группе наблюдалась стенокардия напряжения ФК 3, стенокардия ФК 2 – у 4 (5,9%) больных, стенокардия ФК 4 – у 3 (4,4%). Пациентов со стенокардией ФК 1 в группе реваскуляризации не было. У 42 (61,8%) больных фракция выброса левого желудочка составляла 50% и более, у 14 (20,6%) – в интервале от 40,0 до 49,0%, фракция выброса менее 40,0% зарегистрирована у 12 (17,6%) пациентов.

2.3 Клиническая характеристика больных ишемической болезнью сердца при проведении реваскуляризации миокарда

Реваскуляризация миокарда посредством коронарного шунтирования была проведена 68 пациентам, из них у 58 человек в анамнезе был перенесенный инфаркт миокарда, у 10 – стабильная ИБС в отсутствие ПИКС.

Таблица 5 - Характеристика реваскуляризации миокарда у больных с ПИКС

Показатели	N (%)
Число больных	58 (100,0)
мужчины	49 (84,5)

Продолжение Таблицы 5

женщины	9 (15,5)
Возраст, годы (M±SD)	58,8±8,9
мужчины	58,8±9,0
женщины	59±8,7
Поражение КА	
СЛКА	19 (32,7)
ПКА	51 (87,9)
ДА	8 (13,8)
ПМЖА	56 (96,5)
ЗМЖА	11 (18,9)
ОА	46 (79,3)
АТК	20 (34,5)
АОК	0
ИМА	7 (12,1)
Шунтирование КА	
АКШ	2 (3,4)
МКШ	7 (12,1)
АКШ+МКШ	49 (84,5)
Условия операции	
ИК (On-pump)	27 (46,5)
Продолжительность ИК, мин	81,6±25,9
Время окклюзии аорты, мин	41,2±16,1
Параллельное ИК	4 (7,0)
На работающем сердце (Off-pump)	27 (46,5)
ВАБК	11 (18,9)
Использование стабилизатора миокарда	31 (53,4)
Вид кардиopleгии	
Кристаллоидная	19 (32,8)
Кровяная	8 (13,8)
Гипотермическая	15 (25,9)
Нормотермическая	14 (24,1)
Количество шунтированных артерий	
1	7 (12,1)
2	23 (39,6)
3	22 (37,9)
4	6 (10,3)
Послеоперационные осложнения	
Кровотечение	0
Гидроторакс	38 (65,5)
Нарушения ритма сердца	40 (69,0)

Продолжение Таблицы 5

Гнойные осложнения	2 (3,4)
Неврологические нарушения	3 (5,2)
ОИМ	3 (5,2)
Летальный исход	3 (5,2)

В группе ПИКС было 49 мужчин, в возрасте $58,8 \pm 9,0$ лет, и 9 женщин в возрасте $59 \pm 8,7$ лет. Маммарокоронарное и аортокоронарное шунтирование (МКШ+АКШ) было выполнено 49 (84,5%) пациентам, АКШ - 2 (3,4%) больным, МКШ проведено у 7 (12,1%) человек.

В условиях искусственного кровообращения (On-pump) было прооперировано 27 (46,5%) больных, продолжительность ИК составила $81,6 \pm 25,9$ минут, время окклюзии аорты - $41,2 \pm 16,1$ минут. 27 (46,5%) пациентам вмешательство было выполнено на работающем сердце (Off-pump), 4 (7,0%) больных прооперированы в условиях параллельного ИК.

Внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК) применялась у 11 (18,9%) пациентов, стабилизатор миокарда использовался у 31 (53,4%) больного.

Кристаллоидная кардиopleгия применялась у 22 (32,8%) пациентов, кровяная – у 9 (13,8%); в условиях гипотермии прооперировано 15 (25,9%) больных, в условиях нормотермии – 14 (24,1%) пациентов.

У 7 (12,1%) пациентов была шунтирована одна артерия; у большинства пациентов были шунтированы либо две - 23 (39,6%), либо три - 22 (37,9%) артерии, у 6 (10,3%) пациентов выполнено шунтирование четырех артерий.

Послеоперационные осложнения наблюдались у 40 (69,0%) больных, и были представлены во всех случаях нарушениями ритма сердца (у 40 (69,0%) человек), гидротораксом (у 38 (65,5%) больных), гнойные осложнения развились у 2 (3,4%) пациентов, неврологические нарушения – у 3 (5,2%) больных, острый инфаркт миокарда с последующим летальным исходом возник у 3 (5,2%) пациентов.

Таблица 6 - Характеристика реваскуляризации миокарда у больных с ХИБС

Показатель	N (%)
Число больных	10 (100,0)
мужчины	6 (60,0)
женщины	4 (40,0)
Возраст, годы (M±SD)	58±9,0
мужчины	57±9,3
женщины	59±9,8
Поражение КА	
СЛКА	5 (50,0)
ПКА	7 (70,0)
ДА	1 (10,0)
ПМЖА	10 (100,0)
ЗМЖА	2 (20,0)
ОА	9 (90,0)
АТК	2 (20,0)
АОК	1 (10,0)
ИМА	1 (10,0)
Шунтирование КА	
АКШ	1 (10,0)
МКШ	1 (10,0)
АКШ+МКШ	8 (80,0)
Условия операции	
ИК (On-pump)	4 (40,0)
Продолжительность ИК, мин	56,8±30,9
Время окклюзии аорты, мин	26,8±13,4
Параллельное ИК	0
На работающем сердце (Off-pump)	6 (60,0)
ВАБК	1 (10,0)
Использование стабилизатора миокарда	6 (60,0)
Вид кардиopleгии	
Кристаллоидная	3 (30,0)
Кровяная	1 (10,0)
Гипотермическая	2 (20,0)
Нормотермическая	2 (20,0)
Количество шунтированных артерий	
1	1 (10,0)
2	7 (70,0)
3	2 (20,0)
4	0
Послеоперационные осложнения	
Кровотечение	0

Продолжение Таблицы 6

Гидроторакс	9 (90,0)
Нарушения ритма сердца	5 (50,0)
Гнойные осложнения	0
Неврологические нарушения	0
ОИМ	0
Летальный исход	0

В группе ХИБС было 6 мужчин, в возрасте $57 \pm 9,3$ лет, и 4 женщины в возрасте $59 \pm 9,8$ лет. Маммарокоронарное и аортокоронарное шунтирование (МКШ+АКШ) было выполнено 8 (80,0%) пациентам, АКШ - 1 (10,0%) больному, МКШ - 1 (10,0%) пациенту.

В условиях искусственного кровообращения (On-pump) было прооперировано 4 (40,0%) больных, продолжительность ИК составила $56,8 \pm 30,9$ минут, время окклюзии аорты - $26,8 \pm 13,4$ минут. На работающем сердце вмешательство было выполнено 6 (60,0%) пациентам. В условиях параллельного ИК в этой группе операция не проводилась.

Внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК) применялась у 1 (10,0%) больного, стабилизатор миокарда использовался у 6 (60,0%) пациентов.

Кристаллоидная кардиopleгия использовалась у 3 (30,0%) пациентов, кровяная – у 1 (10,0%); в условиях гипотермии прооперированы 2 (20,0%) человека, в условиях нормотермии – 2 (20,0%) пациента.

Одному (10,0%) пациенту потребовалось шунтирование 1 артерии, большинству, 7 (70,0%) больным, было шунтировано 2 артерии, 2 (20,0%) пациентам шунтировано 3 артерии. Шунтирование более трех артерий не проводилось.

Послеоперационные осложнения наблюдались у 9 (90,0%) больных, и были представлены развитием гидроторакса (у 9 (90,0%) пациентов) или нарушениями ритма сердца (у 5 (50,0%) больных). Летальных исходов после оперативного вмешательства зарегистрировано не было.

Таблица 7 - Конечные точки исследования

	ХИБС абс. (%) (n=25)	ПИКС абс. (%) (n=64)	<i>p</i>
Общая летальность	1 (4,0)	5 (7,8)	0,86
Смертность от сердечно-сосудистых причин	1 (4,0)	5 (7,8)	0,86
Повторная госпитализация в срок менее 12 месяцев после выписки из стационара	9 (36,0)	17 (26,6)	0,53

Общая летальность в группе больных ХИБС составила 1 (4,0%), в группе ПИКС – 5 (7,8%). Причиной смерти во всех случаях была сердечно-сосудистая патология. Повторная госпитализация в срок менее года после выписки потребовалась 9 (36,0%) больным с ХИБС и 17 (26,6%) пациентам с ПИКС. Статистически значимых различий в отношении конечных точек исследования между группами выявлено не было.

2.4 Методы исследования

Для достижения цели и решения поставленных задач на каждом этапе исследования оценивался клинический статус пациента, определялся функциональный класс стенокардии по дистанции безболевого ходьбы, показатели качества жизни по опроснику SF-36, выполнялись лабораторные и инструментальные исследования. Характеристика методов исследования представлена в таблице 8.

Таблица 8 - Методы исследования и изучаемые показатели

№	Методы исследования	Показатели
1.	Клинические	Диагностические критерии ИБС, наличие сердечно-сосудистых и других заболеваний

Продолжение Таблицы 8

2.	Лабораторные	Анализ поглощения кислорода	Показатели индуцированного окисления крови
		Анализ крови биохимический	Липидный спектр, глюкоза, креатинин, мочеви́на, АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ и ЛДГ1, билирубин, моче́вая кислота, электролиты, КФК, общий белок
		Анализ крови клинический	Эритроциты, гемоглобин, гематокрит, МСV, МСН, СОЭ, лейкоформула, тромбоциты
3.	Инструментальные	Коронароангиография	Степень стеноза ЛКА, ПКА, ПМЖА, ИМА, ОА, ДА, АТК и АОК
		ЭКГ	Нарушения ритма и проводимости сердца, нарушения процессов реполяризации
		Эхокардиоскопия	ЛП, МЖП, ЗСЛЖ, КСР ЛЖ, КДР ЛЖ, КСО ЛЖ, КДО ЛЖ, УО, ФВ, V_e/V_a
		Суточное мониторирование ЭКГ	Нарушения ритма и проводимости сердца
		Ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов, сосудов нижних конечностей	Толщина комплекса интима-медиа, наличие стенозов
4.	Функциональные (эргометрические)	Тест с 6-минутной ходьбой Дистанция безболевого ходьбы Опросник SF-36 Опросник MMSE	Определение ФК ХСН Определение ФК стенокардии Оценка качества жизни Оценка когнитивных функций

Исследование показателей индуцированного окисления крови

Оценка показателей индуцированного окисления крови проводилась на биологическом кислородном мониторе YSI 5300 (Yellow Springs Instrument Company, YSI Inc., США). Свободнорадикальное окисление компонентов крови индуцировалось водорастворимым индуктором ААРН (2,2'-азобис (2-амидинопропан) дигидрохлорид).

Взятие крови для исследования проводилось после 12-часового голодания. 9,0 мл венозной крови вносили в стеклянную вакуумную пробирку, содержащую этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА) в концентрации 1 мг/мл. Плазму получали путем центрифугирования в течение 15 минут при 1500g и использовали для исследования в течение суток.

Для приготовления водного раствора инициатора окисления ААРН использовалась сухая навеска 10 мМ ААРН, которую растворяли в готовом фосфатном буферном растворе (рН 7,4), состоящем из 50 мМ растворов дигидрофосфата натрия (NaH_2PO_4) и гидрофосфата натрия (Na_2HPO_4).

Для проведения исследования плазма смешивалась с забуференным азоинициатором в соотношении 1:5 и помещалась в кюветы прибора. Общий объем раствора пробы составлял 3 мл. Инкубация проб крови проводилась в течение 40 минут в условиях, близким к физиологической температуре тела ($37,0^\circ\text{C}$) при постоянном перемешивании на магнитной мешалке. При окислении плазмы в присутствии инициатора ААРН поглощение O_2 происходит со скоростью, в десятки раз превышающей скорость инициирования радикалов. Экспериментально было установлено, что процесс поглощения кислорода происходит нелинейно.

По наклону кривой концентрации кислорода в пробе определяли:

1. Скорость окисления крови (V_{ox}), 10^{-8} моль/л·с
2. Время периода инициации (Т), мин
3. Инициальную скорость окисления крови (V_{init}), 10^{-8} моль/л·с
4. Максимальную скорость окисления крови (V_{max}), 10^{-8} моль/л·с
5. Конечную скорость окисления V_{term} крови, 10^{-8} моль/л·с

6. Коэффициент окислительной активности (K_A), %

Инициальная скорость окисления (V_{init}) определялась по наклону кривой поглощения кислорода после завершения периода инициации (T) – времени с момента внесения индуктора до окончания фазы «плато»; конечная скорость окисления (V_{term}) оценивалась на 40 минуте исследования; максимальная скорость окисления крови (V_{max}) оценивалась в виде наибольшего значения показателя с момента начала исследования; скорость окисления крови (V_{ox}) определялась как аппроксимированное значение скоростных характеристик ИОК. Коэффициент окислительной активности (K_A) отражает общую тенденцию к развитию проокислительного состояния крови и представлен отношением $V_{init}-V_{40}/V_{init} \times 100,0\%$.

Липидограмма

Содержание общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой плотности, липопротеидов низкой плотности определяли в сыворотке крови с помощью автоматического биохимического анализатора ChemWell (Awareness Technology Inc., США). Для исследования ХС и ТГ использовались наборы фирмы DiaSys (Германия); метод ферментативного гидролиза и окисления эфиров ХС/ТГ по Триндеру. Определение ХС-ЛПВП проводили после связывания хиломикронов, ЛПВП, ЛПОНП фосфовольфрамовой кислотой, ионами магния и осаждения осадка центрифугированием с использованием реагентов АО «ДИАКОН-ДС», Россия. Концентрацию ХС-ЛПНП определяли прямым селективным бихроматическим ферментативным методом. Для контроля качества работы анализатора использовали калибраторы TruCal U; TruCal HDL/LDL, качества работы персонала - контрольные сыворотки TruLab с низкими, нормальными и патологическими значениями DiaSys (Германия).

Анализ крови биохимический

Определение глюкозы, креатинина, мочевины, общего белка, билирубина, АСТ, АЛТ, ЛДГ, ЛДГ1, КФК, ЩФ проводилось в сыворотке крови по стандартным методикам с помощью автоматического биохимического анализатора ChemWell (Awareness Technology Inc., США). Для исследования калия и натрия использовался ионоселективный автоматический анализатор EASYLYTE Na/K (Medica Corp., США).

Анализ крови клинический

Клинический анализ крови выполнялся на автоматическом гематологическом анализаторе МЕК-6400 (Nihon Kohden, Япония). В автоматическом режиме определялось 18 параметров крови; производился подсчёт клеток лейкоцитарной формулы с использованием микроскопа Axiostar Plus (Carl Zeiss, Германия).

Коронароангиография

Степень обструкции коронарных артерий исследовалось посредством коронароангиографии с введением рентгеноконтрастного вещества «Оптирей». Методика выполнялась с использованием ангиографического комплекса Infinix 8000С (Toshiba, Япония). В ходе исследования проводилось контрастирование каждого смежного сегмента артерий в течение не менее двух сердечных циклов систола-диастола и визуализация каждого участка артерии в двух взаимно перпендикулярных ортогональных проекциях.

Эхокардиоскопия

Структурные показатели сердца и внутрисердечной гемодинамики оценивались ультразвуковым методом с помощью системы компьютерной сонографии «HI VISION Avius» (Hitachi, Япония) по стандартной методике, рекомендованной Американской ассоциацией эхокардиографии (1987). Исследование выполнялось в утренние часы до приема лекарственных препаратов. Измерения проводились в восьми последовательных сердечных циклах с последующим усреднением полученных данных. Изучались общепринятые параметры, в том числе диаметр левого и правого предсердий, конечный систолический и диастолический размеры левого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка.

Систолическая функция левых отделов сердца изучалась с использованием показателей конечного систолического объема, ударного объема; оценка фракции выброса левого желудочка производилась по Симпсону. Диастолическая функция левого желудочка исследовалась путем регистрации трансмитрального доплеровского кровотока. Рассчитывалась максимальная скорость потока раннего диастолического наполнения (V_e) и максимальная скорость наполнения левого желудочка в предсердную систолу (V_a), определялся коэффициент скоростей (V_e/V_a).

Суточное мониторирование ЭКГ

Суточное мониторирование ЭКГ проводилось с помощью комплекса «Союз» (ООО «ДМС Передовые технологии», Россия), с регистрацией ЭКГ по трём каналам по Холтеру. Компьютерный анализ изменений на ЭКГ позволял выявлять все виды нарушений ритма и проводимости сердца. Методика анализа соответствовала Национальным рекомендациям по проведению холтеровского мониторирования ЭКГ (2014 г).

Ультразвуковая доплерография сосудов головы, шеи, нижних конечностей

Ультразвуковая доплерография сосудов проводилась на ультразвуковом аппарате Acuson X300 (Siemens AG, Германия), использовался линейный датчик VF8-3: 5,5-10,0 МГц. Доплеровское ультразвуковое исследование позволяло оценивать показатели артериальной и венозной гемодинамики в сосудах вертебробазиллярного бассейна, периферических сосудах нижних конечностей; фиксировать изменение линейной скорости кровотока, выявлять сужение или расширение просвета сосуда.

Определение толерантности к физической нагрузке

Для оценки толерантности к физической нагрузке в соответствии с классификацией NYHA (1964) проводился тест с 6-минутной ходьбой. Измерялась дистанция, преодолеваемая пациентом в течение шести минут прямолинейной ходьбы в размеренном темпе. Расстояние от 426 до 550 м соответствовало ФК I, от 300 до 425 м - ФК II, от 150 до 300 м - ФК III, менее 150 м - ФК IV.

Определение послеоперационной когнитивной дисфункции

Термин послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) описывает нарушения кратковременной памяти, познавательных функций, снижение внимания и затруднение абстрактного мышления. К ПОКД относятся послеоперационный делирий, замедленное нейрокогнитивное восстановление (вплоть до 30 дня после операции), послеоперационное легкое нейрокогнитивное расстройство, послеоперационное значительное нейрокогнитивное расстройство. Для выявления (скрининга) и оценки тяжести послеоперационной когнитивной дисфункции использовался Mini Mental State Examination (MMSE) тест (Folstein M.F. и соавт., 1975). Когнитивные функции оценивались после нивелирования эффектов анестезии.

2.5 Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета прикладных программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Выполнялась подготовка и проверка первичных данных, устранялись артефакты и технические дефекты. Осуществлялась проверка нормальности распределения количественных признаков с использованием критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллифорта. Для установления однородности сравниваемых групп применялся метод проверки статистических гипотез об извлечении выборок из одной генеральной совокупности. Проверка однородности по качественным признакам проводилась на основании анализа таблиц сопряженностей. Выполнялась проверка равенства генеральных дисперсий с помощью критериев Фишера и Кокрейна.

Поскольку абсолютное большинство исследованных признаков имело распределение отличное от нормального, для количественных и категориальных признаков производилось вычисление медиан и интерквартильных интервалов. Интерквартильный размах указывался в виде 25 и 75 перцентилей. Приводимые данные имеют представление Me (25,0%; 75,0%).

Для сравнения двух независимых групп по одному признаку применяли критерии Манна-Уитни, χ^2 , точный критерий Фишера, зависимые группы сравнивались с использованием критерия Вилкоксона. Для однофакторного сравнения трех и более независимых групп использовались метод ANOVA (analysis of variances) по Краскелу-Уоллису, медианный критерий и критерий χ^2 . Непараметрический дисперсионный анализ трех и более зависимых групп осуществлялся с применением ANOVA Фридмана.

Для изучения взаимосвязи двух признаков использовался корреляционный анализ по Спирмену. Исследование вида зависимости признака от одного или нескольких других признаков проводилось на основании логистического регрессионного анализа.

Качественные данные обобщались путем подсчета количества наблюдений каждой категории, вычисления доли наблюдений конкретной категории в

исследуемой выборке и выражались в процентах (n (%)). Критический уровень статистической значимости принимался равным 5,0%.

2.6 Принятые нормальные значения

При установлении принятых нормальных значений признаков использовалось процентильное определение нормы, основанное на измерениях, предпринятых в здоровой популяции (3‰ и 97‰) (таблица 9).

Таблица 9 - Принятые нормальные значения

Показатель	3,0‰	97,0‰
Скорость окисления крови (V_{ox}), 10^{-8} моль/л·с	1,3	2,5
Время периода инициации (T), мин	0,3	3,8
Инициальная скорость окисления (V_{init}), 10^{-8} моль/л·с	0,9	11,6
Максимальная скорость окисления (V_{max}), 10^{-8} моль/л·с	1,6	11,6
Конечная скорость окисления V_{term} , 10^{-8} моль/л·с	1,5	2,6
Коэффициент окислительной активности (K_A), %	-93,1	83,9

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Сравнительная характеристика показателей индуцированного окисления крови в группе больных ишемической болезнью сердца

Результаты сравнительного анализа показателей индуцированного окисления крови в группе больных ИБС представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Сравнительный анализ показателей индуцированного окисления крови в группе больных ИБС

Показатель	Контроль	ИБС	p
Скорость окисления крови (V_{ox}), 10^{-8} моль/л·с	1,90 (1,7; 2,2)	2,07 (1,8; 2,3)	0,049
Время периода инициации (Т), мин	1,91 (1,3; 2,5)	0,97 (0,67; 1,34)	0,001
Инициальная скорость окисления (V_{init}), 10^{-8} моль/л·с	2,11 (1,6; 2,9)	3,29 (2,5; 4,83)	0,0001
Максимальная скорость окисления (V_{max}), 10^{-8} моль/л·с	2,54 (2,1; 3,1)	3,5 (2,76; 4,83)	0,001
Конечная скорость окисления V_{term} , 10^{-8} моль/л·с	1,86 (1,6; 2,2)	2,03 (1,76; 2,33)	0,28
Коэффициент окислительной активности (K_A), %	5,89 (-11,0; 22,7)	40 (15,65; 55,5)	0,0001

У пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца по сравнению с группой контроля наблюдались более высокие показатели скорости окисления крови ($2,07 > 1,9$; $p=0,049$) [29], более короткий период инициации ($0,97 < 1,91$; $p=0,001$), более высокая инициальная скорость окисления крови ($3,29 > 2,11$; $p=0,0001$), более высокая максимальная скорость окисления крови ($3,5 > 2,54$; $p=0,001$), более высокий коэффициент окислительной активности ($40,0 > 5,89$, $p=0,0001$). В сравнительном аспекте статистически значимых различий данных показателей в зависимости от пола получено не было ($p > 0,05$).

3.2 Распределение больных ишемической болезнью сердца в зависимости от принятого нормального значения скорости окисления крови

Диапазон для средней скорости окисления крови установлен в пределах $1,5-2,29 \times 10^{-8}$ моль/л·с (5 % - 95 %) после оценки принятого нормального значения, основанного на измерениях в здоровой популяции. Показатели скорости окисления крови ниже уровня $1,5 \times 10^{-8}$ моль/л·с рассматривались как низкие. Скорость окисления крови выше $2,29 \times 10^{-8}$ моль/л·с трактовалась как высокая.

Распределение больных ИБС в зависимости от скорости окисления крови представлено на рисунке 1.

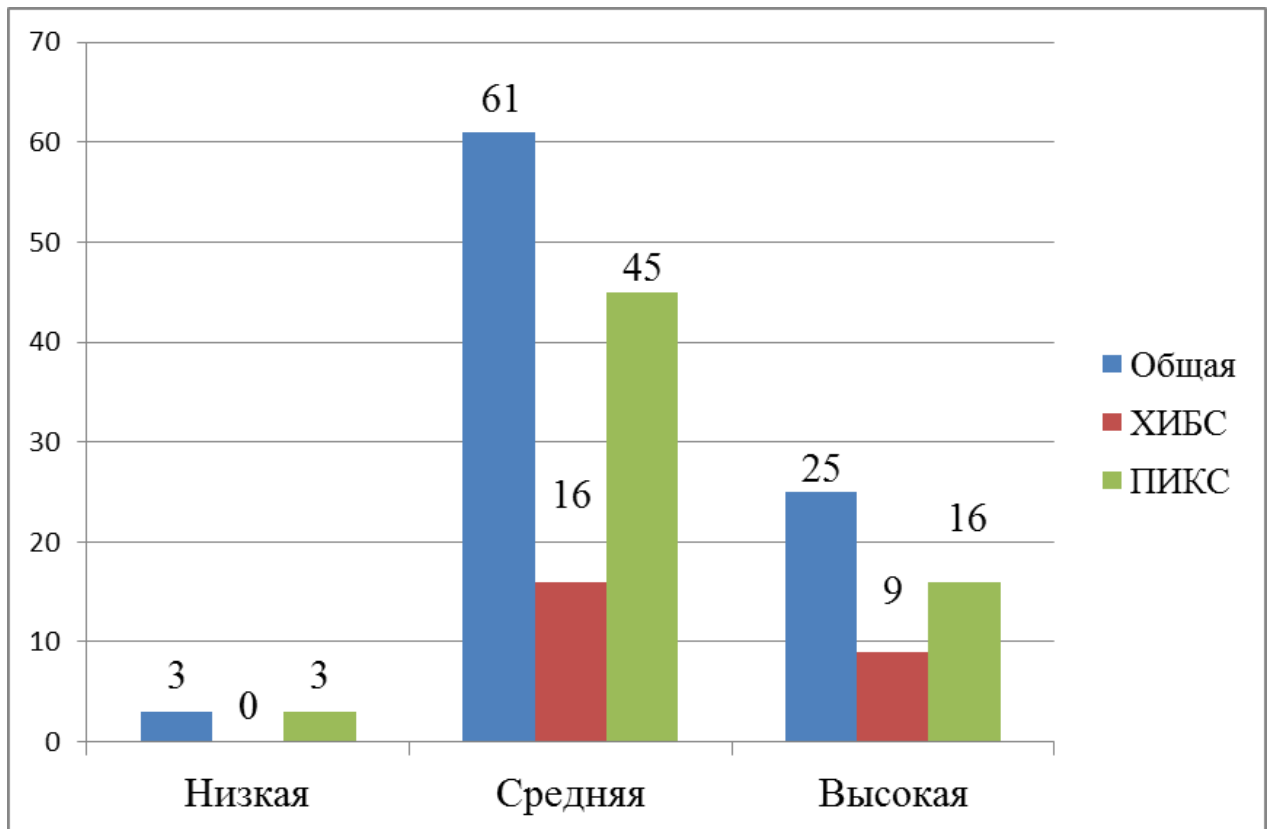


Рисунок 1 - Распределение больных ИБС в зависимости от скорости окисления крови

Установлено, что в группах наблюдения больных с ХИБС и ПИКС доминировали средние показатели индуцированного окисления крови.

Сравнительная характеристика групп пациентов, распределенных в зависимости от скорости окисления крови, представлена в таблицах 11-13.

Таблица 11 - Сравнительная характеристика распределения больных с ишемической болезнью сердца (n=89) в зависимости от скорости окисления крови

V_{ox} , $\times 10^{-8}$ моль/л·с	I. Низкая	II. Средняя	III. Высокая	<i>p</i>		
				I-II	I-III	II-III
Частота встречаемости, n (%)	3 (3,4)	61 (68,5)	25 (28,1)	<0,001	<0,001	<0,001

В группе больных ИБС (n=89) наблюдалась гетерогенность показателей скорости окисления крови. Выявлены пациенты с низким (n=3), средним (n=61) и высоким (n=25) уровнем V_{ox} . Установлено статистически значимое ($p < 0,001$) превалирование больных со средними показателями скорости окисления крови в сравнении с числом больных, демонстрирующих высокий и низкий уровень индуцированного окисления крови [29].

Таблица 12 - Распределение больных ХИБС (n=25) в зависимости от скорости окисления крови

V_{ox} , $\times 10^{-8}$ моль/л·с	I. Низкая	II. Средняя	III. Высокая	<i>p</i> II-III
Частота встречаемости, n (%)	0 (0,0)	16 (64,0)	9 (36,0)	0,089

В группе пациентов с ХИБС у 16 (64,0%) пациентов выявлена средняя скорость окисления крови, у 9 (36,0%) – высокая. Пациентов с низкой скоростью окисления крови в данной группе не наблюдалось. Статистически значимых ($p < 0,05$) различий выявлено не было.

Таблица 13 - Распределение больных с ПИКС в зависимости от скорости окисления крови

$V_{Ox}, \times 10^{-8}$ моль/л·с	I.	II.	III.	<i>p</i>		
	Низкая	Средняя	Высокая	I-II	I-III	II-III
Частота встречаемости, n (%)	3 (4,7)	45 (70,3)	16 (25,0)	0,001	0,003	0,001

В группе больных с ПИКС у 3 (4,7%) больных обнаружена низкая скорость окисления крови, у 45 (70,3%) – средняя, у 16 (25,0%) – высокая. Низкий уровень скорости окисления крови наблюдался значительно ($p < 0,01$) реже, чем средний и высокий. Средняя скорость окисления крови в группе больных с ПИКС встречалась наиболее часто [29].

По результатам сравнительного анализа показателей скорости индуцированного окисления крови в группах больных ХИБС и ПИКС статистически значимых различий не обнаружено (таблица 14).

Таблица 14 - Сравнительная характеристика больных ХИБС (n=25) и ПИКС (n=61) со средней и высокой скоростью окисления крови

Показатель	ХИБС n (%)	ПИКС n (%)	<i>p</i>
Средняя $V_{Ox}, \times 10^{-8}$ моль/л·с	16 (64,0)	45 (74,0)	0,75
Высокая $V_{Ox}, \times 10^{-8}$ моль/л·с	9 (36,0)	16 (26,0)	0,44

Таким образом, на основании полученных данных можно полагать, что биохимические механизмы, влияющие на скорость окисления крови, универсальны для пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и, вероятно, не ассоциированы с наличием постинфарктного кардиосклероза [29].

Были проанализированы факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, коморбидность и послеоперационные осложнения при проведении реваскуляризации миокарда у больных ИБС в зависимости от скорости окисления крови (таблица 15).

Таблица 15 - Сравнительная клиническая характеристика больных ИБС в зависимости от скорости окисления крови

Показатели	I. Низкая (n=3)	II. Средняя (n=61)	III. Высокая (n=25)	<i>p</i> I-II	<i>p</i> I-III	<i>p</i> II-III
мужчины	3 (100,0)	47 (77,0)	20 (80,0)	0,82	0,95	0,98
женщины	0 (I)	14 (23,0)	5 (20,0)	0,82	0,95	0,98
Возраст, годы (m±SD)	64,0±6,2	58,4±8,3	60,2±8,7	>0,05	>0,05	>0,05
мужчины	64,0±6,2	59,0±8,2	58,8±8,4	>0,05	>0,05	>0,05
женщины	-	64,0±6,5	65,6±8,6	-	-	>0,05
Дислипидемия	1 (33,3)	27 (44,3)	10 (40,0)	0,5	0,72	0,065
ИМТ≥25 кг/м ²	3 (100,0)	50 (82,0)	22 (88,0)	0,98	0,90	0,93
Артериальная гипертензия	3 (100,0)	54 (88,5)	24 (96,0)	0,74	0,95	0,48
Сахарный диабет	1 (33,0)	9 (14,7)	4 (16,0)	0,96	0,95	0,85
Курение	2 (67,0)	30 (49,2)	11 (44,0)	0,98	0,89	0,84
Длительность ИБС						
менее 1 года	2 (67,0)	21 (34,5)	11 (44,0)	0,6	0,89	0,56
1-5 лет	0 (I)	21 (34,5)	8 (32,0)	0,54	0,63	0,97
6-10 лет	0 (I)	11 (18,0)	1 (4,0)	0,98	0,19	0,17
Более 10 лет	1 (33,0)	8 (13,0)	5 (20,0)	0,89	0,83	0,63
Острое нарушение мозгового кровообращения	0 (I)	7 (11,5)	5 (20,0)	0,74	0,95	0,49
Поражение периферических артерий	0 (I)	2 (3,3)	4 (16,0)	0,16	0,90	0,1
Поражение легких	0 (I)	3 (4,9)	1 (4,0)	0,31	0,19	0,7
Поражение органов желудочно-кишечного тракта	2 (67,0)	42 (68,8)	16 (64,0)	0,58	0,58	0,85
Поражение костно-мышечной системы	1 (33,0)	5 (8,2)	3 (12,0)	0,66	0,90	0,89
Поражение органов мочевыделительной системы	1 (33,0)	2 (3,3)	1 (4,0)	0,31	0,50	0,63
Поражение щитовидной железы	0 (I)	5 (8,2)	0 (I)	0,56	-	0,33
Летальный исход	0 (I)	3 (4,9)	3 (12,0)	0,31	0,52	0,48

Продолжение Таблицы 15

Выполнена операция	3	48	17	0,87	0,63	0,44
Послеоперационные осложнения	3 (100,0)	41 (85,4)	15 (88,2)	0,26	0,33	0,98
Гидроторакс	3 (100,0)	32 (66,7)	12 (70,6)	0,31	0,27	0,89
Нарушения ритма сердца						
НЖЭС	3 (100,0)	30 (62,5)	8 (47,1)	0,28	0,09	0,17
ЖЭС	2 (66,7)	31 (64,6)	12 (70,6)	0,95	0,98	0,98
ФП	1 (33,0)	11 (22,9)	4 (23,5)	0,92	0,95	0,93
Гнойные осложнения	0 (<i>I</i>)	2 (4,2)	0 (<i>I</i>)	0,17	-	0,9
Неврологические нарушения	0 (<i>I</i>)	0 (<i>I</i>)	3 (17,6)	-	0,72	0,035
ОИМ	0 (<i>I</i>)	2 (4,2)	2 (11,8)	0,17	0,50	0,7

По результатам сравнительного анализа развитие неврологических нарушений (когнитивная дисфункция) в послеоперационном периоде у больных с высокой скоростью окисления крови наблюдалось значительно ($p=0,035$) чаще, чем у пациентов со средней скоростью окисления крови.

Были проанализированы показатели индуцированного окисления крови у больных с ИБС в зависимости от наступления летального исхода. Результаты сравнительного анализа представлены в таблицах 16 и 17.

Таблица 16 - Показатели индуцированного окисления крови у больных ИБС в зависимости от наступления летального исхода

Показатель	Летальный исход (n=6)	Выжившие (n=83)	p
Скорость окисления крови (V_{ox}), 10^{-8} моль/л·с	2,4 (2,1; 2,7)	2,0 (1,8; 2,3)	0,24
Время периода инициации (T), мин	0,9 (0,84; 1,44)	0,9 (0,7; 1,3)	0,19
Инициальная скорость окисления (V_{init}), 10^{-8} моль/л·с	3,7 (2,62; 4,49)	3,3 (2,5; 4,8)	0,46
Максимальная скорость окисления (V_{max}), 10^{-8} моль/л·с	3,7 (2,7; 4,5)	3,6 (2,8; 4,8)	0,37
Конечная скорость окисления V_{term} , 10^{-8} моль/л·с	2,4 (2,0; 2,7)	2,0 (1,8; 2,3)	0,29
Коэффициент окислительной активности (K_A), %	35,1 (22,5; 43,0)	40,2 (16,7; 56,8)	0,19

Таблица 17 - Показатели индуцированного окисления крови у больных с ПИКС (n=64) в зависимости от наступления летального исхода

Показатель	Летальный исход (n=5)	Выжившие (n=59)	p
Скорость окисления крови (V_{ox}), 10^{-8} моль/л·с	2,3 (2,3; 2,5)	1,9 (1,7; 2,3)	0,04
Время периода инициации (T), мин	1,0 (0,8; 1,4)	0,9 (0,7; 1,2)	0,49

Продолжение Таблицы 17

Инициальная скорость окисления (V_{init}), 10^{-8} моль/л·с	3,5 (2,6; 3,9)	3,2 (2,6; 4,9)	0,84
Максимальная скорость окисления (V_{max}), 10^{-8} моль/л·с	3,5 (2,7; 3,9)	3,4 (2,8; 4,9)	0,78
Конечная скорость окисления V_{term} , 10^{-8} моль/л·с	2,2 (2,2; 2,5)	1,9 (1,6; 2,3)	0,06
Коэффициент окислительной активности (K_A), %	29,5 (22,5; 43,0)	42,5 (15,6; 62,7)	0,33

Всего было зарегистрировано 6 (9,0%) случаев наступления летального исхода. Статистически значимых различий в показателях ИОК в общей группе в зависимости от летального исхода получено не было. В группе больных с ПИКС скорость окисления крови у умерших пациентов была статистически значимо выше ($2,3 > 1,9$; $p=0,04$). Летальность в группе ХИБС не рассматривалась ввиду незначительности выборки ($n=1$).

Для ответа на вопрос о прогностической способности показателей индуцированного окисления крови в отношении наступления летального исхода был проведен логистический регрессионный анализ (таблица 18).

Таблица 18 - Влияние показателей индуцированного окисления крови на развитие летального исхода у больных стабильной ИБС

	Const.B0	V_{ox} , 10^{-8} моль/л·с	T, МИН	V_{init} , 10^{-8} моль/л·с	V_{term} , 10^{-8} моль/л·с	V_{max} , 10^{-8} моль/л·с	K_A , %
Расчетный показатель	-5,67	1,95	0,35	1	0,22	-1,43	0,013
Отношение шансов (unit)	0,003	7,08	1,42	2	1,24	0,23	1,01
Отношение шансов (range)	-	24,8	-	0,31	2,36	0,001	5,02

По результатам анализа не получено убедительных данных о том, что параметры индуцированного окисления крови являются независимыми предикторами наступления летального исхода у больных стабильной ИБС.

Клинически значимым представлялось исследование показателей индуцированного окисления крови у больных ИБС в зависимости от наличия/отсутствия сахарного диабета 2 типа (таблица 19).

Таблица 19 - Показатели индуцированного окисления крови у больных с ИБС в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа

Показатель	Без СД 2 типа (n=75)	СД 2 типа (n=14)	<i>p</i>
Время периода инициации (Т), мин	0,94 (0,67; 1,3)	1,04 (0,8; 1,6)	0,27
Инициальная скорость окисления (V_{init}), 10^{-8} моль/л·с	3,35 (2,51; 5,09)	3,06 (2,36; 3,73)	0,43
Конечная скорость окисления (V_{term}), 10^{-8} моль/л·с	1,98 (1,76; 2,3)	2,08 (1,66; 2,43)	0,87
Максимальная скорость окисления (V_{max}), 10^{-8} моль/л·с	3,56 (2,78; 5,09)	3,1 (2,46; 4,29)	0,59
Коэффициент окислительной активности (K_A), %	40,1 (16,16; 56,89)	32,2 (11,32; 45,65)	0,59
Скорость окисления крови (V_{ox}), 10^{-8} моль/л·с	2,0 (1,8; 2,3)	2,17 (1,73; 2,53)	0,71

Сравнительный анализ показателей индуцированного окисления крови у больных ИБС в зависимости от наличия сахарного диабета статистически значимых различий не продемонстрировал, что вступает в противоречие с результатами корреляционного анализа и, вероятно, свидетельствует о компенсации диабета.

3.3 Динамика показателей индуцированного окисления крови в группе больных ишемической болезнью сердца

Динамика показателей индуцированного окисления крови у больных ИБС (n=89) продемонстрирована в таблице 20.

Таблица 20 - Динамика показателей индуцированного окисления крови у больных ИБС

Показатель	В1	В2	В3	p		
				I-II	II-III	I-III
Скорость окисления крови (V_{ox}), 10^{-8} моль/л·с	2,07 (1,8; 2,3)	2,0 (1,8; 2,4)	2,0 (1,8; 2,4)	0,64	0,86	0,8
Время периода инициации (T), мин	0,97 (0,7; 1,3)	0,87 (0,6; 1,4)	1,17 (0,9; 1,5)	0,2	0,019	0,03
Инициальная скорость окисления (V_{init}), 10^{-8} моль/л·с	3,29 (2,5; 4,8)	3,76 (2,7; 5,0)	2,96 (2,2; 3,6)	0,09	0,03	0,37
Максимальная скорость окисления (V_{max}), 10^{-8} моль/л·с	3,5 (2,8; 4,8)	3,96 (2,9; 5,1)	3,06 (2,6; 3,7)	0,07	0,015	0,1
Конечная скорость окисления V_{term} , 10^{-8} моль/л·с	2,03 (1,8; 2,3)	2,06 (1,8; 2,4)	1,96 (1,8; 2,3)	0,63	0,97	0,7
Коэффициент окислительной активности (K_A), %	40,0 (15,7;55,5)	38,5 (26,1;63,7)	31,4 (10,3;45,7)	0,08	0,008	0,4

При сравнительном анализе показателей ИОК в общей группе больных ИБС в динамике наблюдалось увеличение времени периода инициации T: при поступлении (В1) оно составляло 0,97 мин, а через 6 месяцев (В3) - 1,17 мин ($p=0,03$); через 10 дней (В2) – 0,87 мин, без статистически значимой разницы с таковым на момент поступления, но ниже, чем через 6 месяцев ($p=0,019$). Как

инициальная (V_{init}), так и максимальная (V_{max}) скорость окисления через 10 дней были статистически значимо выше, чем через 6 месяцев ($3,76 > 2,96$; $3,96 > 3,06$, соответственно, $p=0,03$ и $p=0,015$). В динамике наблюдалось статистически значимое уменьшение коэффициента окислительной активности крови (K_A) через 6 месяцев по сравнению с таковым на 10 день после поступления ($31,4 < 38,5$, $p=0,008$).

В группе больных ХИБС ($n=25$) статистически значимых различий между этими показателями в динамике получено не было (таблица 21). У пациентов с ПИКС ($n=64$) наблюдалось увеличение времени периода инициации T через 6 месяцев ($B3$) по сравнению с таковым при поступлении ($B1$) ($1,2 > 0,97$, $p=0,017$) и на 10-й день ($1,2 > 0,9$, $p=0,03$). Конечная скорость окисления V_{term} в динамике была ниже, чем при поступлении ($1,9 < 2,0$, $p=0,031$) и через 10 дней ($1,9 < 2,0$, $p=0,01$). Наблюдалось уменьшение коэффициента окислительной активности K_A через 6 месяцев по сравнению с таковым через 10 дней ($31,4 < 36,5$, $p=0,039$) (таблица 22).

В сравнительном аспекте статистически значимых различий данных показателей в зависимости от пола получено не было ($p > 0,05$).

Таблица 21 - Изменение показателей индуцированного окисления крови у больных ХИБС ($n=25$) в динамике

Показатель	Контроль	I. B1	II. B2	III. B3	p		
					I-II	I-III	II-III
V_{ox} , 10^{-8} моль/л·с	1,90 (1,7; 2,2)	2,1* (1,8; 2,4)	2,1 (2,0; 2,5)	2,3 (2,0; 2,6)	0,54	0,81	0,86
T, мин	1,91 (1,3; 2,5)	0,95* (0,7; 1,4)	0,74 (0,66; 1,0)	1,14 (0,7; 1,2)	0,69	0,75	0,88
V_{init} , 10^{-8} моль/л·с	2,11 (1,6; 2,9)	3,3* (2,3; 4,2)	4,36 (3,6; 5,1)	3,2 (2,9; 5,1)	0,21	0,75	0,61
V_{max} , 10^{-8} моль/л·с	2,54 (2,1; 3,1)	3,6* (2,7; 4,3)	4,43 (4,1; 5,1)	3,3 (2,96; 5,1)	0,75	0,34	0,78
V_{term} , 10^{-8} моль/л·с	1,86 (1,6; 2,2)	2,05 (1,9; 2,3)	2,16 (2,0; 2,5)	2,26 (1,8; 2,5)	0,18	0,75	0,77
K_A , %	5,89 (- 11,0; 22,7)	24,1* (16,9; 50,1)	41,2 (36,5; 59,6)	32,4 (15,5; 65,6)	0,14	0,11	0,67
Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля							

Таблица 22 - Изменение показателей индуцированного окисления крови у больных ПИКС (n=64) в динамике

Показатель	Контроль	I. B1	II. B2	III. B3	p		
					I-II	I-III	II-III
$V_{ox}, 10^{-8}$ моль/л·с	1,90 (1,7; 2,2)	2,0 (1,8; 2,3)	1,97 (1,8; 2,3)	1,97 (1,8; 2,3)	0,91	0,91	0,54
T, мин	1,91 (1,3; 2,5)	0,97* (0,7; 1,3)	0,9 (0,6; 1,5)	1,2 (0,9; 1,5)	0,23	0,03	0,017
$V_{init} 10^{-8}$ моль/л·с	2,11 (1,6; 2,9)	3,3* (2,6; 4,9)	3,6 (2,5; 4,4)	2,9 (2,2; 3,5)	0,20	0,12	0,08
$V_{max}, 10^{-8}$ моль/л·с	2,54 (2,1; 3,1)	3,4* (2,8; 4,9)	3,7 (2,8; 4,8)	2,9 (2,4; 3,6)	0,50	0,95	0,87
$V_{term}, 10^{-8}$ моль/л·с	1,86 (1,6; 2,2)	2,0 (1,65; 2,3)	2,0 (1,8; 2,4)	1,9 (1,8; 2,2)	0,15	0,031	0,01
$K_A, \%$	5,89 (- 11,0;22,7)	40,7* (15,7;56,8)	36,5 (18,8;63,7)	31,4 (10,0;43,5)	0,21	0,20	0,039

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля

В группе пациентов с ПИКС по сравнению с контрольной группой наблюдались более короткий период инициации ($0,97 < 1,91$; $p < 0,05$), более высокая инициальная скорость окисления крови ($3,3 > 2,11$; $p < 0,05$) и более высокая максимальная скорость окисления крови ($3,4 > 2,54$; $p < 0,05$). Коэффициент окислительной активности в группе пациентов с ПИКС был выше, чем в группе контроля ($40,7 > 5,89$; $p < 0,05$).

В группе пациентов с ХИБС по сравнению с контрольной группой наблюдались более короткий период инициации ($0,95 < 1,91$; $p < 0,05$), более высокая скорость окисления крови ($2,1 > 1,9$; $p < 0,05$), более высокая инициальная скорость окисления крови ($3,3 > 2,11$; $p < 0,05$), более высокая максимальная скорость окисления крови ($3,6 > 2,54$; $p < 0,05$). Коэффициент окислительной активности в группе пациентов с ХИБС был выше, чем в группе контроля ($24,1 > 5,89$; $p < 0,05$).

В результате сравнительного анализа показателей индуцированного окисления крови в группах пациентов с ХИБС и ПИКС статистически значимых различий ($p < 0,05$) между данными значениями получено не было (таблица 20).

Таблица 23 - Сравнительная характеристика показателей индуцированного окисления крови у больных ХИБС и ПИКС

Показатель	Контроль (n=25)	В1			В2			В3		
		ХИБС (n=25)	ПИКС (n=64)	<i>p</i>	ХИБС (n=25)	ПИКС (n=64)	<i>p</i>	ХИБС (n=25)	ПИКС (n=64)	<i>p</i>
$V_{\text{ох}}$, 10^{-8} МОЛЬ/Л·С	1,90 (1,7; 2,2)	2,1* (1,8; 2,4)	2,0 (1,8; 2,3)	0,32	2,1 (2,0; 2,5)	1,97 (1,8; 2,3)	0,059	2,3 (2,0; 2,6)	1,97 (1,8; 2,3)	0,06
T, МИН	1,91 (1,3; 2,5)	0,95* (0,7; 1,4)	0,97* (0,7; 1,3)	0,98	0,74 (0,66; 1,0)	0,9 (0,6; 1,5)	0,21	1,14 (0,7; 1,2)	1,2 (0,9; 1,5)	0,22
V_{init} , 10^{-8} МОЛЬ/Л·С	2,11 (1,6; 2,9)	3,3* (2,3; 4,2)	3,3* (2,6; 4,9)	0,49	4,36 (3,6; 5,1)	3,6 (2,5; 4,4)	0,068	3,2 (2,9; 5,1)	2,9 (2,2; 3,5)	0,07
V_{max} , 10^{-8} МОЛЬ/Л·С	2,54 (2,1; 3,1)	3,6* (2,7; 4,3)	3,4* (2,8; 4,9)	0,32	4,43 (4,1; 5,1)	3,7 (2,8; 4,8)	0,12	3,3 (2,96; 5,1)	2,9 (2,4; 3,6)	0,055
V_{term} , 10^{-8} МОЛЬ/Л·С	1,86 (1,6; 2,2)	2,05 (1,9; 2,3)	2,0 (1,65; 2,3)	0,63	2,16 (2,0; 2,5)	2,0 (1,8; 2,4)	0,07	2,26 (1,8; 2,5)	1,9 (1,8; 2,2)	0,08
КА, %	5,89 (-11; 22,7)	24,1* (16,9; 50,1)	40,7* (15,7; 56,8)	0,25	41,2 (36,5; 59,6)	36,5 (18,8; 63,7)	0,27	32,4 (15,5; 65,6)	31,4 (10,0; 43,5)	0,41
Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля										

В результате сравнительного анализа показателей индуцированного окисления крови в группах больных с ХИБС и ПИКС в динамике статистически значимых ($p < 0,05$) результатов получено не было. Обнаружена тенденция ($p < 0,07$) к снижению скорости окисления крови, инициальной скорости окисления крови, максимальной скорости окисления крови у больных с ПИКС по сравнению с больными ХИБС.

3.4 Результаты корреляционного анализа

3.4.1 Корреляционный анализ параметров индуцированного окисления крови и цитобиохимических показателей

Результаты корреляционного анализа показателей индуцированного окисления крови, данных клинического и биохимического анализов крови представлены в таблицах 24-26.

Таблица 24 - Матрица корреляций в группе больных ИБС (n=89)

Показатель	$V_{ox}, 10^{-8}$ моль/л·с	T, мин	$V_{init}, 10^{-8}$ моль/л·с	$V_{term}, 10^{-8}$ моль/л·с	$V_{max}, 10^{-8}$ моль/л·с	КА, %
Триглицериды, ммоль/л	-0,18	-0,12	0,07	-0,15	0,05	0,15
Холестерин, ммоль/л	0,11	-0,16	0,12	0,05	0,06	0,14
ЛПВП, ммоль/л	0,13	-0,26	0,24	0,08	0,22	0,22
ЛПНП, ммоль/л	0,15	-0,08	0,05	0,11	0,01	0,05
ЛПОНП, ммоль/л	-0,18	-0,11	0,06	-0,15	0,05	0,15
Индекс атерогенности, ед	-0,15	-0,06	0,01	-0,12	-0,02	0,06
Общий белок, г/л	0,14	0,02	0,03	0,14	0,04	-0,09
Билирубин, мкмоль/л	0,03	0,08	-0,06	0,15	-0,04	-0,11
Креатинин, мкмоль/л	0,03	0,08	-0,21	0,01	-0,17	-0,29
Мочевина, ммоль/л	0,05	0,18	-0,09	0,14	-0,06	-0,16
Мочевая кислота, мкмоль/л	-0,04	-0,24	0,22	-0,08	0,16	0,27

Продолжение Таблицы 24

АСТ, ед/л	-0,1	-0,07	0,02	-0,08	0,03	0,04
АЛТ, ед/л	-0,21	-0,06	-0,08	-0,2	-0,08	0,02
ЩФ, ед/л	-0,25	0,04	-0,12	-0,31	-0,14	0,01
ЛДГ, ед/л	0,09	0,17	-0,1	0,06	-0,12	-0,12
ЛДГ1, ед/л	0,01	0,22	-0,12	0,02	-0,15	-0,12
КФК, ед/л	-0,01	0,24	-0,14	-0,07	-0,19	-0,08
Эритроциты, 10 ¹² /л	0,01	-0,15	0,13	0,12	0,13	0,04
Гемоглобин, г/л	-0,09	-0,19	0,14	0,01	0,13	0,08
Гематокрит, %	-0,05	-0,04	-0,01	0,07	0,01	-0,1
МСV, фл	-0,12	0,15	-0,24	-0,12	-0,21	-0,22
МСН, пг	-0,09	-0,02	-0,09	-0,1	-0,09	-0,08
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	0,01	0,12	-0,21	0,09	-0,19	-0,22
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	-0,14	0,09	-0,13	0,04	-0,12	-0,15
Палочкоядерные, %	-0,01	0,04	-0,005	-0,09	-0,04	0,03
Сегментоядерные, %	-0,1	0,07	-0,12	0,08	-0,09	-0,16
Лимфоциты, %	0,09	0,01	0,05	-0,06	0,02	0,1
Моноциты, %	-0,01	-0,03	0,01	-0,02	0,02	0,02
Эозинофилы, %	0,13	-0,19	0,25	0,07	0,26	0,18
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	0,07	0,24	-0,26	-0,001	-0,28	-0,23
СОЭ, мм/час	-0,02	0,02	0,05	-0,01	0,06	0,06
Калий, ммоль/л	-0,11	-0,08	0,05	-0,16	0,07	0,15
Натрий, ммоль/л	-0,22	0,18	-0,17	-0,29	-0,2	0,04
Глюкоза, ммоль/л	0,28	0,04	-0,02	0,25	0,01	-0,1
С-РБ, мг/л	-0,04	0,31	-0,59	0,11	-0,59	-0,53

В группе больных ИБС (n=89) обнаружены: слабая отрицательная корреляция концентрации ЛПВП и времени периода инициации ($r=-0,26$), слабая положительная корреляция ЛПВП с инициальной скоростью окисления крови ($r=0,24$) и максимальной скоростью окисления крови ($r=0,22$); слабая отрицательная корреляция концентрации сывороточного креатинина с коэффициентом окислительной активности ($r=-0,29$); слабая отрицательная корреляция концентрации мочевой кислоты с временем периода инициации ($r=-0,24$) и слабая положительная – с коэффициентом окислительной активности ($r=0,27$); слабая отрицательная корреляция сывороточного уровня АЛТ со

скоростью окисления крови ($r=-0,21$); слабая отрицательная корреляция сывороточного уровня ЦФ со скоростью окисления крови ($r=-0,25$) и средней силы – с конечной скоростью окисления крови ($r=-0,31$); слабая положительная корреляция сывороточного уровня ЛДГ1 с временем периода инициации ($r=0,22$); слабая положительная корреляция сывороточного уровня КФК с временем периода инициации ($r=0,24$); слабая отрицательная корреляция концентрации натрия с конечной скоростью окисления ($r=-0,29$); слабая положительная корреляция концентрации глюкозы крови с временем периода инициации ($r=0,28$) и с конечной скоростью окисления крови ($r=0,25$).

Выявлены слабая отрицательная корреляция среднего объема эритроцита (MCV) с инициальной скоростью окисления крови ($r=-0,24$); слабая положительная корреляция процентного содержания эозинофилов в крови с инициальной скоростью окисления крови ($r=0,25$) и максимальной скоростью окисления крови ($r=0,26$); слабая положительная корреляция содержания тромбоцитов с временем периода инициации ($r=0,24$) и слабые отрицательные корреляции с инициальной скоростью окисления крови ($r=-0,26$), с максимальной скоростью окисления крови ($r=-0,28$) и коэффициентом окислительной активности ($r=-0,23$). Помимо этого, была обнаружена средней силы отрицательная корреляция концентрации С-РБ с инициальной ($r=-0,59$) и максимальной ($r=-0,59$) скоростью окисления крови, а также с коэффициентом окислительной активности ($r=-0,53$)

Таблица 25 - Матрица корреляций в группе больных ХИБС (n=25)

Показатель	$V_{ox}, 10^{-8}$ МОЛЬ/Л·С	$T_{init},$ МИН	$V_{init}, 10^{-8}$ МОЛЬ/Л·С	$V_{term}, 10^{-8}$ МОЛЬ/Л·С	$V_{max}, 10^{-8}$ МОЛЬ/Л·С	$K_A, \%$
Триглицериды, ммоль/л	-0,02	0,03	0,15	0,01	0,2	0,28
Холестерин, ммоль/л	0,25	-0,15	0,13	-0,16	-0,05	0,33
ЛПВП, ммоль/л	0,19	-0,58	0,44	-0,15	0,31	0,5
ЛПНП, ммоль/л	0,25	-0,02	0,16	-0,13	-0,04	0,33
ЛПОНП, ммоль/л	-0,03	0,02	0,15	0,01	0,19	0,28
Общий белок, г/л	-0,04	-0,06	0,35	0,23	0,28	0,20
Билирубин, мкмоль/л	-0,09	0,19	-0,24	-0,02	-0,18	-0,3

Продолжение Таблицы 25

Креатинин, мкмоль/л	-0,08	0,21	-0,51	-0,02	-0,33	-0,64
Мочевина, ммоль/л	-0,06	0,31	-0,37	-0,09	-0,18	-0,45
Мочевая кислота, мкмоль/л	0,12	-0,11	-0,01	0,1	0,05	0,08
АСТ, ед/л	-0,03	-0,02	-0,02	-0,06	0,01	-0,05
АЛТ, ед/л	0,01	-0,17	0,05	0,03	0,14	-0,05
ЩФ, ед/л	-0,42	-0,38	0,2	-0,28	0,2	0,19
ЛДГ, ед/л	0,29	0,22	0,02	-0,15	-0,07	0,06
ЛДГ1, ед/л	-0,06	0,25	0,02	-0,22	-0,06	0,1
КФК, ед/л	0,31	0,25	0,1	0,21	0,01	0,07
Калий, ммоль/л	-0,06	0,31	-0,48	-0,26	-0,4	-0,27
Натрий, ммоль/л	-0,05	0,46	-0,49	-0,3	-0,49	-0,34
Глюкоза, ммоль/л	0,44	-0,29	0,07	0,31	0,18	-0,09
Эритроциты, $10^{12}/л$	0,16	0,01	-0,11	0,12	-0,11	-0,22
Гемоглобин, г/л	-0,05	-0,31	0,03	0,18	0,21	-0,23
Гематокрит, %	-0,02	0,04	-0,3	0,23	-0,18	-0,53
Лейкоциты, $10^9/л$	-0,2	0,23	-0,45	0,11	-0,26	-0,61
Нейтрофилы, $10^9/л$	-0,41	0,1	-0,26	-0,35	-0,23	-0,19
Палочкоядерные, %	-0,38	0,45	-0,3	-0,22	-0,37	-0,24
Сегментоядерные, %	-0,27	-0,01	-0,19	-0,31	-0,16	-0,14
Лимфоциты, %	0,33	0,09	0,17	0,27	0,13	0,16
Моноциты, %	0,15	-0,03	0,06	0,25	0,07	0,01
Эозинофилы, %	-0,03	-0,05	-0,04	-0,15	-0,06	-0,11
Тромбоциты, $10^9/л$	-0,07	-0,03	-0,07	-0,01	0,02	-0,07
MCV, фл	-0,15	-0,13	-0,17	0,28	0,05	-0,41
MCH, пг	-0,02	-0,29	0,07	0,27	0,23	-0,14
СОЭ, мм/час	0,17	0,19	0,05	0,09	0,01	0,09

В группе больных ХИБС обнаружены: отрицательная корреляция ЛПВП со временем периода инициации ($r=-0,58$) и положительная – с коэффициентом окислительной активности ($r=0,5$); отрицательные корреляционные связи креатинина с инициальной скоростью окисления крови ($r=-0,51$) и коэффициентом окислительной активности ($r=-0,64$); отрицательная корреляция уровня ЩФ со скоростью окисления крови ($r=-0,42$); положительная корреляция глюкозы со

скоростью окисления крови ($r=0,44$), отрицательная корреляция гемоглобина с коэффициентом окислительной активности ($r=-0,53$).

Таблица 26 - Матрица корреляций в группе больных ПИКС (n=64)

Показатель	$V_{ox}, 10^{-8}$ моль/л•с	$T_{init}, \text{мин}$	$V_{init}, 10^{-8}$ моль/л•с	$V_{term}, 10^{-8}$ моль/л•с	$V_{max}, 10^{-8}$ моль/л•с	$K_A, \%$
Триглицериды, ммоль/л	-0,21	-0,16	0,04	-0,17	0,01	0,08
Холестерин, ммоль/л	0,05	-0,2	0,13	0,09	0,1	0,11
ЛПВП, ммоль/л	0,11	-0,15	0,16	0,1	0,18	0,15
ЛПНП, ммоль/л	0,08	-0,1	0,07	0,18	0,04	0,02
ЛПОНП, ммоль/л	-0,21	-0,15	0,03	-0,16	0,01	0,08
Общий белок, г/л	0,20	0,03	-0,02	0,11	0,01	-0,13
Билирубин, мкмоль/л	0,1	0,04	-0,02	0,22	0,01	-0,1
Креатинин, мкмоль/л	0,07	0,02	-0,1	0,02	-0,1	-0,18
Мочевина, ммоль/л	0,1	0,14	-0,02	0,22	-0,02	-0,12
Мочевая к-та, мкмоль/л	-0,1	-0,28	0,26	-0,12	0,19	0,3
АСТ, ед/л	-0,12	-0,09	0,04	-0,1	0,03	0,09
АЛТ, ед/л	-0,27	-0,02	-0,12	-0,25	-0,15	0,02
ЩФ, ед/л	-0,19	0,22	-0,33	-0,33	-0,34	-0,19
ЛДГ, ед/л	0,01	0,18	-0,15	0,11	-0,16	-0,16
ЛДГ1, ед/л	0,03	0,25	-0,24	0,1	-0,23	-0,22
КФК, ед/л	-0,11	0,21	-0,19	-0,09	-0,22	-0,13
Калий, ммоль/л	-0,12	-0,12	0,12	-0,2	0,08	0,23
Натрий, ммоль/л	-0,22	0,13	-0,12	-0,27	-0,16	0,07
Глюкоза, ммоль/л	0,24	0,13	-0,03	0,22	-0,03	-0,14
Эритроциты, $10^{12}/л$	0,02	-0,19	0,2	0,17	0,2	0,07
Гемоглобин, г/л	-0,06	-0,19	0,14	0,01	0,1	0,08
Гематокрит, %	-0,03	-0,07	0,06	0,05	0,05	-0,01
MCV, фл	-0,13	0,25	-0,29	-0,23	-0,3	-0,18
МСН, пг	-0,12	0,1	-0,18	-0,23	-0,23	-0,1
Лейкоциты, $10^9/л$	0,11	0,17	-0,15	0,11	-0,16	-0,14
Нейтрофилы, $10^9/л$	-0,05	0,1	-0,11	0,16	-0,08	-0,15
Палочкоядерные, %	0,13	-0,11	0,07	-0,07	0,06	0,13
Сегментоядерные, %	-0,06	0,11	-0,11	0,18	-0,08	-0,17
Лимфоциты, %	0,01	-0,02	0,01	-0,13	-0,03	0,07
Моноциты, %	-0,04	-0,05	0,03	-0,11	0,03	0,07

Продолжение Таблицы 26

Эозинофилы, %	0,19	-0,22	0,33	0,13	0,36	0,23
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	0,11	0,31	-0,31	-0,01	-0,37	-0,29
СОЭ, мм/час	-0,09	-0,03	0,06	-0,04	0,07	0,08

В группе больных с ПИКС выявлены слабая отрицательная корреляция концентрации мочевой кислоты с временем периода инициации ($r=-0,28$) и слабая положительная корреляция с инициальной скоростью окисления крови ($r=0,26$) и средней силы положительная – с коэффициентом окислительной активности ($r=0,3$); слабая отрицательная корреляция уровня АЛТ со скоростью окисления крови ($r=-0,27$); средней силы отрицательные корреляции уровня ЩФ с инициальной скоростью окисления крови ($r=-0,33$), с конечной скоростью окисления крови ($r=-0,33$) и максимальной скоростью окисления крови ($r=-0,34$).

Обнаружены слабая отрицательная корреляция концентрации натрия с конечной скоростью окисления крови ($r=-0,27$); слабая отрицательная корреляция MCV с инициальной скоростью окисления крови ($r=-0,29$) и средней силы отрицательная с максимальной скоростью окисления крови ($r=-0,3$); средней силы положительная корреляция содержания эозинофилов в крови с инициальной скоростью окисления крови ($r=0,33$) и с максимальной скоростью окисления крови ($r=0,36$);

Выявлены средней силы положительная корреляция содержания тромбоцитов в крови с временем периода инициации ($r=0,31$); средней силы отрицательные корреляции с инициальной скоростью окисления крови ($r=-0,31$) и с максимальной скоростью окисления крови ($r=-0,37$) и слабая отрицательная корреляция с коэффициентом окислительной активности ($r=-0,29$).

3.4.2 Корреляционный анализ параметров индуцированного окисления крови и факторов риска сердечно-сосудистых осложнений

Результаты корреляционного анализа показателей индуцированного окисления крови и факторов риска сердечно-сосудистых осложнений представлены в таблице 27.

Таблица 27 - Матрица корреляций: факторы риска сердечно-сосудистых осложнений

Показатель	$V_{ox}, 10^{-8}$ моль/л• с	$V_{init}, 10^{-8}$ моль/л• с	T, мин	$V_{term}, 10^{-8}$ моль/л• с	$V_{max}, 10^{-8}$ моль/л• с	$K_A,$ %
Пол	0,08	0,08	0,002	0,02	0,07	0,12
Возраст, годы	0,01	-0,06	-0,001	0,06	-0,02	-0,12
ИМТ, кг/м ²	-0,04	0,11	0,01	0,15	0,14	0,01
Курение	-0,09	0,24	-0,4	-0,04	0,25	0,24
АГ	-0,2	-0,12	0,13	-0,01	-0,11	-0,18
СД 2	-0,11	-0,21	0,25	-0,02	-0,19	-0,19
АО	-0,14	-0,04	0,08	0,03	-0,04	-0,10
ранняя ИБС	-0,06	0,07	-0,01	0,04	0,08	0,01
Дислипидемия	0,01	0,17	-0,2	-0,004	0,11	0,22

В группе больных ИБС (n=89) обнаружены: слабая положительная корреляция дислипидемии и коэффициента окислительной активности ($r=0,22$); слабая положительная корреляция между курением и инициальной скоростью окисления крови ($r=0,24$), средней силы отрицательная корреляция с временем периода инициации ($r=-0,4$), слабые положительные корреляции с максимальной скоростью окисления крови ($r=0,25$) и коэффициентом окислительной активности ($r=0,24$); слабая положительная корреляция между наличием сахарного диабета 2 типа и временем периода инициации ($r=0,25$) [27].

Результаты корреляционного анализа показателей индуцированного окисления крови и сопутствующей патологии представлены в таблице 28.

Таблица 28 - Матрица корреляций: сопутствующие заболевания

Показатель	$V_{ox}, 10^{-8}$ моль/л• с	$V_{init}, 10^{-8}$ моль/л• с	T, мин	$V_{term}, 10^{-8}$ моль/л• с	$V_{max}, 10^{-8}$ моль/л• с	KA, %
Поражение легких	0,05	-0,02	0,09	-0,1	-0,01	-0,02
Поражение ЖКТ	0,15	-0,04	0,05	0,14	-0,01	-0,11
Поражение почек	-0,05	0,13	-0,08	0,01	0,13	0,10
Поражение КМС	0,03	0,28	-0,26	0,13	0,26	0,17
Поражение ЩЖ	-0,22	-0,1	0,11	-0,34	-0,09	0,03

При проведении корреляционного анализа в группе больных ИБС (n=89) были обнаружены: слабые положительные корреляции между поражением костно-мышечной системы и инициальной скоростью окисления крови ($r=0,28$), максимальной скоростью окисления крови ($r=0,26$); слабая отрицательная – между заболеваниями костно-мышечной системы и временем периода инициации ($r=-0,26$). Выявлена средней силы отрицательная корреляция между заболеваниями щитовидной железы и максимальной скоростью окисления крови ($r=-0,34$).

3.5 Результаты факторного анализа

С целью изучения особенностей процессов индуцированного окисления крови был проведен факторный анализ, позволяющий понять организацию связей между изучаемыми признаками. Факторный анализ, выполненный методом главных компонент, позволил определить относительно самостоятельное "сцепление" тесно связанных признаков (новый интегральный фактор), которое играет более существенную роль в становлении патологического процесса, чем отдельно взятый признак.

В группе больных ИБС методом «каменистой осыпи» были выделены пять значимых факторов, объясняющих дисперсию (факторную модель) на 79,4%.

Совокупный уровень объясненной дисперсии, таким образом, находится на приемлемо высоком уровне (таблица 29).

Таблица 29 - Факторные веса значимых переменных у больных ИБС

Ф	Собственное значение	Процент общей дисперсии	Кумулятивное собственное значение	Кумулятивный процент
1	5,31	31,26	5,31	31,2
2	2,53	14,87	7,84	46,1
3	2,27	13,33	10,11	59,4
4	1,79	10,55	11,9	70,0
5	1,6	9,4	13,5	79,4

Исследование специфики факторных нагрузок у больных ИБС представлено в таблице 30.

Таблица 30 - Специфика факторных нагрузок у больных ИБС

Показатели	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5
Эозинофилы, %	-0,34	-0,04	0,06	0,7	0,23
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	0,74	-0,16	0,28	-0,3	-0,42
ЛПВП, ммоль/л	0,33	-0,45	-0,41	0,63	-0,15
Натрий, ммоль/л	-0,03	-0,81	-0,01	-0,02	-0,01
Глюкоза, ммоль/л	0,3	0,29	-0,51	-0,02	-0,33
ЩФ, ед/л	0,1	0,31	0,23	0,41	-0,66
АЛТ, ед/л	0,19	0,3	-0,78	-0,05	-0,28
ЛДГ, ед/л	0,33	-0,01	-0,63	-0,36	0,23
КФК, ед/л	0,33	-0,56	0,45	-0,23	0,02
Креатинин, мкмоль/л	-0,08	0,64	0,27	0,21	0,59
Мочевая кислота мкмоль/л	-0,13	0,76	0,01	-0,28	-0,03
$V_{\text{ох}}, 10^{-8}$ моль/л·с	0,67	-0,19	-0,3	0,09	0,43
С-РБ, мг/л	0,44	0,75	0,2	-0,26	0,02
T, мин	0,85	-0,1	0,31	-0,05	0,08
$V_{\text{init}}, 10^{-8}$ моль/л·с	-0,85	-0,13	-0,11	-0,39	0,01
$V_{\text{term}}, 10^{-8}$ моль/л·с	0,73	-0,09	-0,33	-0,06	0,35

Продолжение Таблицы 30

$V_{\max}, 10^{-8}$ моль/л·с	-0,85	-0,07	-0,08	-0,41	-0,01
$K_A, \%$	-0,92	-0,08	-0,26	0,1	0,02
Expl.Var	5,31	2,53	2,27	1,79	1,6
Prp.Totl	0,31	0,15	0,13	0,1	0,09

Установлено, что специфика факторных нагрузок значительно меняется при применении ротации Варимакса (таблица 31).

Таблица 31 - Специфика факторных нагрузок (ротация Варимакса) у больных ИБС

Показатели	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5
Эозинофилы, %	-0,02	0,07	-0,19	-0,78	-0,18
Тромбоциты, 10^9 /л	0,56	0,14	-0,01	0,74	-0,17
ЛПВП, ммоль/л	0,47	0,65	0,31	-0,38	-0,04
Натрий, ммоль/л	-0,02	0,73	-0,29	0,07	0,17
Глюкоза, ммоль/л	0,15	-0,03	0,71	0,14	-0,03
ЩФ, ед/л	0,2	-0,06	0,21	0,01	-0,83
АЛТ, ед/л	0,01	0,05	0,89	0,05	0,11
ЛДГ, ед/л	0,1	0,02	0,47	0,19	0,65
КФК, ед/л	0,29	0,34	-0,55	0,42	0,08
Мочевая кислота, мкмоль/л	-0,13	0,76	0,02	-0,28	-0,03
Креатинин, мкмоль/л	0,09	-0,78	-0,22	-0,44	0,09
С-РБ, мг/л	0,32	-0,78	0,16	0,34	-0,06
$V_{\text{ох}}, 10^{-8}$ моль/л·с	0,65	0,12	0,12	-0,07	0,56
T, мин	0,81	-0,04	-0,19	0,37	0,09
$V_{\text{init}}, 10^{-8}$ моль/л·с	-0,93	0,09	-0,11	0,01	0,11
$V_{\text{term}}, 10^{-8}$ моль/л·с	0,64	0,03	0,21	0,1	0,56
$V_{\text{max}}, 10^{-8}$ моль/л·с	-0,94	0,03	-0,11	0,04	0,08
$K_A, \%$	-0,84	0,16	0,03	-0,45	-0,03
Expl.Var	4,74	2,4	2,28	2,19	1,89
Prp.Totl	0,29	0,14	0,13	0,13	0,11

По результатам вращения при нормализации варимакса (varimax normalized) можно прийти к выводу, что главными факторами, оказывающими влияние на

процессы окисления крови в рассматриваемой модели, являются щелочная фосфатаза ($r=-0,83$), эозинофилы ($r=-0,78$), тромбоциты ($r=0,74$), АЛТ ($r=0,89$), глюкоза ($r=0,71$), мочевиная кислота ($r=0,76$).

3.6 Реваскуляризация миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца

3.6.1 Динамика показателей индуцированного окисления крови при проведении реваскуляризации миокарда

Реваскуляризация миокарда посредством коронарного шунтирования была выполнена 68 пациентам. Для оценки динамики показателей индуцированного окисления крови был проведен сравнительный анализ (таблица 32).

Таблица 32 - Динамика показателей индуцированного окисления крови при проведении реваскуляризации миокарда

	Контроль	В1	В2	В3	<i>p</i> I-II	<i>p</i> I-III	<i>p</i> II-III
$V_{ox}, 10^{-8}$ МОЛЬ/Л·С	1,90 (1,7; 2,2)	1,93 (1,8; 2,3)	1,97 (1,8; 2,2)	1,99 (1,8; 2,3)	0,78	1,0	0,41
T, мин	1,91 (1,3; 2,5)	0,94* (0,7; 1,2)	0,94* (0,6; 1,4)	1,17* (0,9; 1,5)	0,16	0,27	0,04
$V_{init}, 10^{-8}$ МОЛЬ/Л·С	2,11 (1,6; 2,9)	3,34* (2,6; 4,8)	3,7* (2,7; 4,5)	2,96* (2,2; 3,6)	0,32	0,58	0,03
$V_{max}, 10^{-8}$ МОЛЬ/Л·С	2,54 (2,1; 3,1)	3,63 (2,8; 4,8)	3,92* (2,8; 5,0)	3,06* (2,5; 3,7)	0,32	0,89	0,019
$V_{term}, 10^{-8}$ МОЛЬ/Л·С	1,86 (1,6; 2,2)	1,95 (1,7; 2,3)	2,05 (1,8; 2,3)	1,96 (1,8; 2,3)	0,56	0,17	0,88
$K_A, \%$	5,89 (- 11,0; 22,7)	40,74* (16,7; 55,5)	37,63* (24,1; 63,7)	31,43* (10,3; 45,7)	0,26	0,78	0,06
Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля							

Выявлены статистически значимые изменения показателей индуцированного окисления крови через 6 месяцев после операции по сравнению с таковыми через 10 дней после вмешательства: увеличение времени периода инициации ($1,17 > 0,94$, $p=0,04$), снижение инициальной скорости окисления крови ($2,96 < 3,7$, $p=0,03$), снижение максимальной скорости окисления крови ($3,92 > 3,06$; $p=0,019$) [14].

3.6.2 Показатели индуцированного окисления крови при различных методиках реваскуляризации

Коронарное шунтирование с использованием аппарата искусственного кровообращения (On-pump) выполнено 31 пациенту, в том числе 27 мужчинам в возрасте $57,8 \pm 8,0$ лет и 4 женщинам в возрасте $62,3 \pm 10,2$ лет. Операция на работающем сердце (Off-pump) проведена 33 больным, в том числе 24 мужчинам в возрасте $56,1 \pm 8,8$ лет и 9 женщинам в возрасте $67,2 \pm 5,9$ лет. Группа контроля представлена 24 относительно здоровыми добровольцами. 4 пациентам вмешательство было выполнено в условиях параллельного ИК. Ввиду небольшого объема выборки динамика показателей ИОК в данной группе не включалась в сравнительный анализ.

Результаты сравнительного анализа в группах пациентов, прооперированных по методикам On-pump и Off-pump, представлены в таблице 33.

Таблица 33 - Динамика показателей индуцированного окисления крови в зависимости от выбранной методики реваскуляризации

Показатель	Контроль (n=24)	On-pump (n=31)			Off-pump (n=33)		
		B1	B2	B3	B1	B2	B3
T, мин	1,91 (1,3; 2,5)	0,83 ^{1,5} (0,63; 1,04)	1,04 (0,67; 1,5)	1,17 ² (0,9; 1,7)	1,14 ¹ (0,79; 1,38)	0,75 ³ (0,57; 1,16)	1,17 ⁴ (0,99; 1,44)
V _{init} , 10 ⁻⁸ моль/л·с	2,11 (1,6; 2,9)	3,73 ¹ (3,07; 4,5)	3,5 (2,3; 4,46)	3,08 (2,16; 3,56)	2,9 ¹ (2,3; 4,06)	3,93 ³ (2,8; 5,49)	2,91 ⁴ (2,41; 3,46)
V _{term} , 10 ⁻⁸ моль/л·с	1,86 (1,6; 2,2)	1,9 (1,6; 2,23)	2,03 (1,76; 2,36)	1,99 (1,76; 2,35)	2,01 (1,76; 2,43)	1,96 (1,76; 2,16)	1,85 (1,76; 2,21)
V _{max} , 10 ⁻⁸ моль/л·с	2,54 (2,1; 3,1)	3,8 ¹ (3,1; 4,5)	3,73 (2,63; 5,03)	3,1 ² (2,3; 3,56)	3,03 ¹ (2,68; 4,28)	4,13 ³ (3,03; 5,49)	2,96 ⁴ (2,6; 3,53)
K _A , %	5,89 (-11,0; 22,7)	46,15 ¹ (21,8; 56,8)	39,4 (17,2; 61,95)	28,72 (9,24; 45,7)	27,6 ¹ (9,26; 48,72)	38,68 ³ (32,14; 68,0)	30,98 ⁴ (20,23; 36,56)
V _{ох} , 10 ⁻⁸ моль/л·с	1,90 (1,7; 2,2)	1,87 (1,73; 2,2)	1,97 (1,8; 2,2)	2,03 (1,79; 2,3)	1,93 (1,77; 2,3)	1,97 (1,17; 2,17)	1,97 (1,77; 2,37)
Примечание: ¹ - p<0,05 по сравнению с группой контроля; ² - On-pump B1-B3 - p <0,05; ³ - Off-pump B1-B2 - p<0,05; ⁴ - Off-pump B2-B3 - p<0,05; ⁵ - On-pump и Off-pump - p<0,05							

В обеих группах наблюдались статистически значимо ($p < 0,05$) более высокие, чем у здоровых добровольцев, показатели инициальной (V_{init}) и максимальной (V_{max}) скорости окисления крови; более высокий коэффициент окислительной активности (K_A) и более короткий период инициации (T) [14].

У пациентов, хирургическое вмешательство которым было выполнено в условиях ИК, спустя 6 месяцев (В3) наблюдалось увеличение времени инициации ($1,17 > 0,83$; $p = 0,008$) и уменьшение V_{max} ($3,1 < 3,8$; $p = 0,048$) по сравнению с таковыми до вмешательства (В1). В группе Off-pump спустя 10 суток после операции (В2) наблюдалось уменьшение времени периода инициации ($0,75 < 1,14$; $p = 0,007$), повышение V_{init} ($3,93 > 2,9$; $p = 0,001$), V_{max} ($4,13 > 3,03$; $p = 0,002$) и K_A ($38,68 > 27,6$; $p = 0,007$). Через 6 месяцев (В3) по сравнению с В2 наблюдались более высокие показатели времени периода инициации ($1,17 > 0,75$; $p = 0,04$), снижение V_{init} ($2,91 < 3,93$; $p = 0,029$), V_{max} ($2,96 < 4,13$; $p = 0,02$) и K_A ($30,98 < 38,68$; $p = 0,02$). Указанные показатели были сопоставимы с таковыми до операции (В1).

Был проведен сравнительный анализ показателей индуцированного окисления крови до оперативного вмешательства и в послеоперационном периоде.

На момент поступления статистически значимые различия между группами наблюдались в отношении времени периода инициации T ($p = 0,02$), по остальным показателям группы не различались. При проведении статистического анализа с использованием U-критерия Манна-Уитни значимых различий в группах не наблюдалось как через 10 суток после операции (В2), так и через 6 месяцев после операции (В3) [14].

На основании полученных данных можно предположить, что значимые изменения показателей ИОК при реваскуляризации на работающем сердце носят кратковременный транзиторный характер, а показатели индуцированного окисления крови не ассоциированы с выбором методики реваскуляризации (On-pump или Off-pump) [14].

3.6.3 Показатели индуцированного окисления крови при использовании кристаллоидной и кровяной кардиоплегии

Проанализирована динамика показателей индуцированного окисления крови при различных видах кардиоплегии. Результаты сравнительного анализа представлены в таблице 34.

Таблица 34 - Динамика показателей индуцированного окисления крови при различных видах кардиоплегии

Показатель	Кристаллоидная кардиоплегия (n=22)			Кровяная кардиоплегия (n=9)		
	В1	В2	В3	В1	В2	В3
T, мин	0,84 (0,6; 0,97)	1,09 (0,74; 1,5)	1,34 ¹ (0,94; 1,84)	0,94 (0,67; 1,2)	0,9 (0,51; 1,44)	1,14 (0,77; 1,17)
V _{init} , 10 ⁻⁸ моль/л·с	3,92 ³ (3,29; 5,46)	3,33 (2,3; 4,46)	2,7 (2,1; 3,55)	3,07 (2,32; 3,9)	3,56 (2,7; 6,6)	3,13 (2,76; 4,43)
V _{term} , 10 ⁻⁸ моль/л·с	1,96 (1,65; 2,65)	2,1 (1,93; 2,46)	1,99 (1,73; 2,35)	1,6 (1,57; 2,03)	1,83 (1,35; 2,05)	2,06 (1,86; 2,46)
V _{max} , 10 ⁻⁸ моль/л·с	3,92 (3,4; 5,56)	3,56 (2,63; 4,46)	2,96 ¹ (2,3; 3,55)	3,1 (2,63; 3,9)	4,03 ² (3,06; 7,0)	3,13 (2,53; 4,56)
K _A , %	44,2 (22,0; 64,94)	31,4 (9,23; 56,72)	26,82 (9,24; 39,87)	46,15 (16,67; 50,0)	56,62 ² (33,24; 75,03)	39,46 (4,6; 45,7)
V _{ox} , 10 ⁻⁸ моль/л·с	1,97 (1,83; 2,67)	2,03 (1,87; 2,3)	1,97 (1,77; 2,33)	1,8 (1,57; 1,87)	1,85 (1,57; 2,03)	2,07 (1,79; 2,3)
Примечание: ¹ - p<0,05 Кристаллоидная кардиоплегия В1-В3; ² - p<0,05 Кровяная кардиоплегия В1-В2; ³ - p<0,05 Кристаллоидная vs кровяная кардиоплегия						

В группе пациентов, где использовалась кристаллоидная кардиоплегия, спустя 6 месяцев было обнаружено значимое повышение времени периода инициации ($1,34 > 0,84$) и снижение максимальной скорости окисления крови ($2,96 < 3,92$) по сравнению с таковыми до операции. У пациентов, в группе которых применялась кровяная кардиоплегия, было отмечено значимое повышение максимальной скорости окисления крови ($4,03 > 3,1$) и коэффициента окислительной активности ($56,62 > 46,15$) спустя 10 дней после вмешательства [26].

Показатели инициальной скорости окисления крови в группе больных, оперированных с использованием кристаллоидной кардиоплегии, были выше таковых в группе кровяной кардиоплегии ($3,92 > 3,07$). Статистически значимых различий между исследуемыми показателями в группах после хирургического вмешательства (спустя 10 дней и 6 месяцев) не наблюдалось [26].

Таким образом, можно сделать вывод, что выбор методики кардиоплегии не ассоциирован со значимым изменением окислительного статуса в раннем и позднем послеоперационном периодах [26].

3.7. Предикторы развития осложнений у больных ишемической болезнью сердца при проведении реваскуляризации миокарда

3.7.1 Корреляционный анализ

Результаты корреляционного анализа показателей индуцированного окисления крови и послеоперационных осложнений представлены в таблице 35.

Таблица 35 - Матрица корреляций: осложнения

	$V_{ox},$ 10^{-8} моль/ л·с	$V_{init},$ 10^{-8} моль/ л·с	T, мин	$V_{term},$ 10^{-8} моль/ л·с	$V_{max},$ 10^{-8} моль/ л·с	$K_A, \%$
Наличие осложнений	0,01	0,1	-0,17	0,1	0,13	0,05
Гидроторакс	-0,01	0,12	-0,18	0,08	0,15	0,1

Продолжение Таблицы 35

Отсутствие эффекта	0,22	0,13	-0,11	0,2	0,12	0,05
Сохранение ишемии	0,22	0,13	-0,11	0,2	0,12	0,05
Неврологические нарушения	0,31	0,1	-0,12	0,24	0,11	-0,08
Гнойные осложнения	0,01	-0,06	0,12	-0,05	-0,1	-0,01
НЖЭС	-0,14	-0,36	0,32	-0,21	-0,35	-0,27
ЖЭС	0,02	-0,29	0,29	-0,002	-0,28	-0,22
Мерцательная аритмия	-0,01	0,01	-0,01	0,03	0,04	0,04
Летальный исход	0,2	0,02	0,05	0,18	-0,01	-0,08
Развитие ОИМ	0,11	-0,06	0,11	0,09	-0,09	-0,11

При проведении корреляционного анализа была выявлена средней силы положительная корреляция между развитием неврологических нарушений и скоростью окисления крови ($r=0,31$) и слабая положительная - с конечной скоростью окисления крови ($r=0,24$); средней силы отрицательная корреляция между инициальной скоростью окисления крови и развитием наджелудочковой экстрасистолии (НЖЭС) ($r=-0,36$) и слабая отрицательная - с развитием желудочковой экстрасистолии (ЖЭС) ($r=-0,29$); средней силы положительная корреляция между временем периода инициации и развитием НЖЭС ($r=0,32$) и слабая положительная – с развитием ЖЭС ($r=0,29$); средней силы отрицательная корреляция между максимальной скоростью окисления крови и развитием НЖЭС ($r=-0,35$) и слабая отрицательная – с развитием ЖЭС ($r=-0,28$); также была выявлена слабая отрицательная корреляция коэффициента окислительной активности и НЖЭС ($r=-0,27$).

Проведен корреляционный анализ показателей липидного профиля, общего клинического и биохимического анализов крови в группе больных с наступлением неблагоприятного исхода (таблицы 36-38).

Таблица 36 - Взаимосвязь параметров ИОК и цитобиохимических показателей в группе больных с наступлением неблагоприятного исхода (1)

	Эр., 10 ⁹ /л	Гем., г/л	Нт, %	Лейк., 10 ⁹ /л	Нейтр., %	П/я,%	С/я, %	Лимф., %	Мон., %	Эоз., %	Тромб., 10 ⁹ /л	СОЭ, мм/ч
V _{ох} , 10 ⁻⁸ МОЛЬ/Л·С	0,37	0,54	0,42	-0,71	-0,37	-0,66	-0,08	0,23	-0,08	0,49	-0,42	-0,63
T, мин	-0,63	-0,57	-0,57	0,81	0,41	0,75	0,11	-0,36	-0,05	-0,27	0,17	0,87
V _{init} , 10 ⁻⁸ МОЛЬ/Л·С	0,60	0,60	0,54	-0,83	-0,43	-0,81	-0,14	0,31	0,05	0,37	-0,20	-0,78
V _{term} , 10 ⁻⁸ МОЛЬ/Л·С	0,37	0,54	0,42	-0,71	-0,37	-0,75	-0,08	0,23	-0,08	0,49	-0,42	-0,63
V _{max} , 10 ⁻⁸ МОЛЬ/Л·С	0,60	0,60	0,54	-0,83	-0,43	-0,81	-0,14	0,31	0,05	0,37	-0,20	-0,78
К _А , %	0,65	0,54	0,60	-0,77	-0,37	-0,81	-0,08	0,40	0,06	0,17	-0,14	-0,93

Таблица 37 -Взаимосвязь параметров ИОК и цитобиохимических показателей в группе больных с наступлением неблагоприятного исхода (2)

	Триглицериды, ммоль/л	Холестерин, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ЛПОНП, ммоль/л
V _{ох} , 10 ⁻⁸ МОЛЬ/Л·С	0,03	0,91	0,6	0,6	0,03
T, мин	0,06	-0,68	-0,64	-0,43	0,06
V _{init} , 10 ⁻⁸ МОЛЬ/Л·С	-0,08	0,75	0,64	0,54	-0,08
V _{term} , 10 ⁻⁸ МОЛЬ/Л·С	0,03	0,87	0,6	0,6	0,03
V _{max} , 10 ⁻⁸ МОЛЬ/Л·С	-0,08	0,75	0,66	0,54	-0,08
К _А , %	-0,03	0,58	0,6	0,31	-0,03

Таблица 38 - Взаимосвязь параметров ИОК и цитобиохимических показателей в группе больных с наступлением неблагоприятного исхода (3)

	Общий белок, г/л	Билирубин, мкмоль/л	Креатинин, мкмоль/л	Мочевая кислота, мкмоль/л	АСТ, ед/л	АЛТ, ед/л	ЩФ, ед/л	ЛДГ, ед/л	ЛДГ1, ед/л	КФК, ед/л	Калий, ед/л	Натрий, ед/л	Глюкоза, ед/л
$V_{ox}, 10^{-8}$ моль/л·с	0,80	0,42	-0,05	0,78	0,31	0,34	0,63	-0,23	-0,75	0,05	0,52	-0,50	0,84
T, мин	-0,50	-0,87	-0,42	-0,60	0,11	-0,20	-0,89	-0,37	0,08	-0,08	-0,35	-0,20	-0,31
$V_{init}, 10^{-8}$ моль/л·с	0,50	0,87	0,14	0,71	0,02	0,31	0,94	0,08	-0,37	0,02	0,35	0,20	0,48
$V_{term}, 10^{-8}$ моль/л·с	0,80	0,55	0,02	0,83	0,23	0,31	0,71	-0,14	-0,65	0,02	0,46	-0,30	0,77
$V_{max}, 10^{-8}$ моль/л·с	0,50	0,87	0,14	0,71	0,02	0,31	0,94	0,08	-0,37	0,02	0,35	0,20	0,48
$K_A, \%$	0,50	0,87	0,14	0,71	0,02	0,31	0,94	0,08	-0,37	0,02	0,35	0,20	0,48

Выявлена сильная положительная связь между временем периода инициации и количеством лейкоцитов ($r=0,81$) и СОЭ ($r=0,87$); сильная отрицательная связь между инициальной скоростью индуцированного окисления крови и количеством лейкоцитов ($r=-0,83$) и палочкоядерных ($r=-0,81$) нейтрофилов; сильная отрицательная связь между максимальной скоростью окисления крови и количеством лейкоцитов ($r=-0,83$) и палочкоядерных ($r=-0,81$) нейтрофилов; сильная отрицательная связь между коэффициентом окислительной активности и количеством палочкоядерных нейтрофилов ($r=-0,81$) и СОЭ ($-0,93$).

При анализе показателей липидного профиля обнаружена сильная положительная связь между уровнем общего холестерина и скоростью индуцированного окисления крови ($r=0,91$), и конечной скоростью индуцированного окисления крови ($r=0,87$).

Среди показателей биохимического анализа крови были выявлены следующие корреляции: сильная отрицательная между концентрацией билирубина и временем периода инициации ($r=-0,8$); сильная положительная корреляция между концентрацией билирубина и инициальной ($r=0,87$), максимальной скоростью окисления крови ($r=0,87$), а также коэффициентом окислительной активности ($r=0,87$). Обнаружены сильная отрицательная корреляция между активностью щелочной фосфатазы и временем периода инициации ($r=-0,89$), сильная положительная корреляция с инициальной, максимальной скоростью окисления крови ($r=0,94$), коэффициентом окислительной активности ($r=0,94$).

Наблюдалась сильная положительная корреляция уровней гликемии и скоростью окисления крови ($r=0,84$).

3.7.2 Факторный анализ: осложнения при проведении реваскуляризации

Для ответа на вопрос о факторах, оказывающих влияние на развитие осложнений при проведении операции шунтирования коронарных артерий, проведен факторный анализ, позволяющий понять организацию связей между

изучаемыми признаками. Факторный анализ, выполненный методом главных компонент, позволил определить относительно самостоятельное "сцепление" связанных признаков (новый интегральный фактор), которое играет более существенную роль в развитии неблагоприятных событий, чем отдельно взятый признак. Методом «каменистой осыпи» выделены шесть значимых факторов, объясняющих дисперсию (факторную модель), более, чем на 50,0% (рисунок 2).

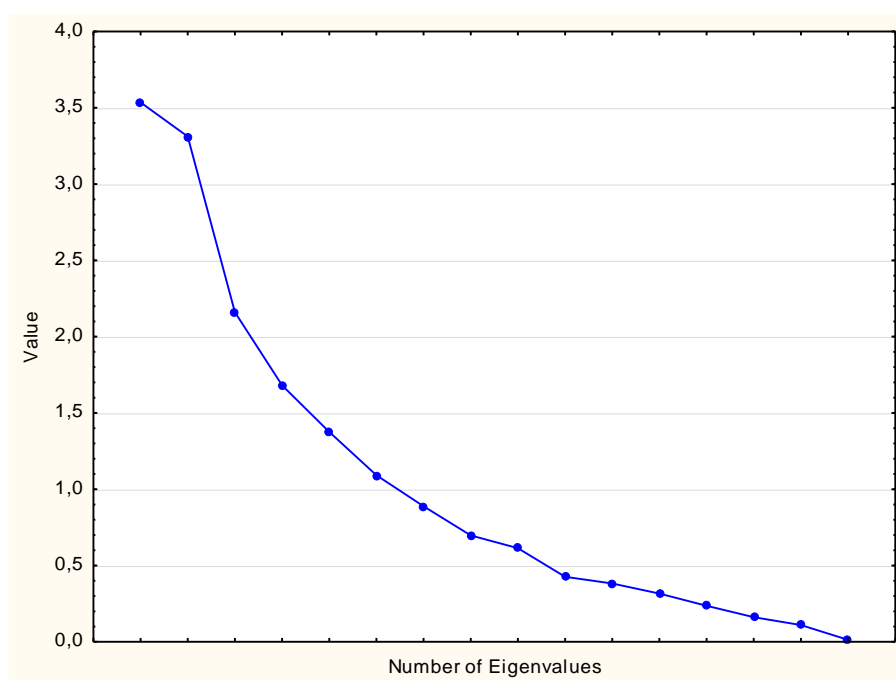


Рисунок 2 - Количество значимых факторов в модели возникновения осложнений при проведении операции шунтирования коронарных артерий

Факторные веса значимых факторов приведены в таблице 39.

Таблица 39 - Факторные веса значимых переменных у больных ИБС при проведении реваскуляризации миокарда

Ф	Собственное значение	Процент общей дисперсии	Кумулятивное собственное значение	Кумулятивный процент
1	3,53	20,8	3,53	20,8
2	3,31	19,48	6,85	40,3
3	2,16	12,7	9,01	52,9

Продолжение Таблицы 39

4	1,68	9,89	10,69	62,9
5	1,37	8,09	12,06	70,9
6	1,09	6,42	13,15	77,4

Совокупный уровень объясненной дисперсии в каждом случае находится на приемлемо высоком уровне, достигая 77,4%. Особенности каждой из групп подчеркивает специфика факторных нагрузок (таблицы 40 и 41).

Таблица 40 - Специфика факторных нагрузок

	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5	Фактор 6
$V_{Ox,}, 10^{-8}$ моль/л·с	-0,21	0,44	0,28	0,63	-0,15	0,03
$V_{init}, 10^{-8}$ моль/л·с	0,88	0,17	0,03	-0,14	-0,24	0,10
T, мин	-0,77	-0,27	-0,11	-0,19	0,05	0,02
$V_{term}, 10^{-8}$ моль/л·с	-0,07	0,36	0,36	0,62	-0,12	-0,35
$V_{max}, 10^{-8}$ моль/л·с	0,87	0,17	0,04	-0,14	-0,25	0,08
$K_A, \%$	0,83	0,16	-0,13	-0,14	-0,04	0,04
Наличие осложнений	0,16	0,17	0,85	-0,17	0,28	-0,07
Отсутствие эффекта	-0,14	0,89	-0,05	-0,20	0,12	0,05
Сохранение ишемии	-0,14	0,89	-0,05	-0,20	0,12	0,05
Гидроторакс	0,27	-0,05	0,80	-0,21	0,34	-0,10
Неврологические нарушения	-0,06	0,05	0,40	0,42	-0,35	0,57
Гнойные осложнения	-0,01	-0,08	0,10	-0,03	0,56	0,06
НЖЭС	-0,35	-0,15	0,33	-0,49	-0,36	0,41
ЖЭС	-0,57	0,07	0,43	-0,36	-0,33	-0,03
ФП	-0,08	0,15	0,08	-0,29	-0,53	-0,64
Летальный исход	-0,17	0,83	-0,14	-0,08	0,14	0,11
Развитие ОИМ	-0,20	0,69	-0,24	-0,09	-0,05	0,07
Expl. Var	3,53	3,31	2,16	1,68	1,37	1,09
Prp. Totl	0,21	0,19	0,13	0,10	0,08	0,06

Таблица 41 - Специфика факторных нагрузок (ротация Варимакса)

	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5	Фактор 6
$V_{ox}, 10^{-8}$ моль/л·с	0,10	0,24	0,004	0,82	-0,02	-0,02
$V_{init}, 10^{-8}$ моль/л·с	-0,94	-0,006	0,05	-0,06	0,04	0,02
T, мин	0,77	-0,03	-0,14	-0,23	0,03	0,23
$V_{term}, 10^{-8}$ моль/л·с	0,05	0,09	0,17	0,78	0,24	-0,27
$V_{max}, 10^{-8}$ моль/л·с	-0,93	-0,01	0,06	-0,05	0,07	0,02
K _A , %	-0,83	0,04	0,02	-0,18	-0,03	-0,16
Наличие осложнений	-0,11	0,06	0,91	0,15	0,02	0,13
Отсутствие эффекта	-0,03	0,92	0,08	0,05	0,05	0,002
Сохранение ишемии	-0,03	0,92	0,08	0,05	0,05	0,002
Гидроторакс	-0,15	-0,14	0,92	0,01	-0,02	0,06
Неврологические нарушения	-0,09	-0,1	-0,04	0,64	-0,28	0,52
Гнойные осложнения	0,16	0,01	0,33	-0,17	-0,37	-0,19
НЖЭС	0,17	-0,03	0,09	-0,16	0,08	0,85
ЖЭС	0,42	0,13	0,22	0,05	0,41	0,59
ФП	-0,01	0,06	0,005	-0,01	0,90	0,03
Летальный исход	0,01	0,88	-0,03	0,1	-0,05	-0,04
Развитие ОИМ	0,02	0,73	-0,2	0,07	0,07	0,02
Expl.Var	3,33	3,14	1,96	1,89	1,28	1,56
Prp.Totl	0,19	0,18	0,11	0,11	0,07	0,09

По результатам вращения при нормализации Варимакса установлено, что главными компонентами в рамках факторной модели, ассоциированными с развитием осложнений в послеоперационном периоде у больных ИБС в контексте процесса индуцированного окисления крови, являются скорость окисления крови ($r=0,82$) и конечная скорость окисления крови ($r=0,78$) [23].

Результаты анализа *влияния* показателей индуцированного окисления крови на развитие послеоперационных осложнений, в том числе неврологических нарушений, НЖЭС, ФП, методом логистического регрессионного анализа представлены в таблицах 42-44.

Таблица 42 - Влияние скорости окисления крови на развитие послеоперационных неврологических нарушений у больных ИБС

	Множеств. R	Множеств. R ²	Скоп. R ²	SS - Model	df - Model	MS - Model	SS - Residual	df - Residual	MS - Residual	F	p
Неврологические нарушения	0,34	0,12	0,10	0,33	1	0,33	2,54	67	0,037	8,80	0,004

Таблица 43 - Влияние скорости окисления крови на развитие осложнений (НЖЭС, ФП) у больных ИБС

	Тест	Значение	F	Effect - df	Error - df	p
Скорость окисления крови (V_{ок}), 10⁻⁸ моль/л·с	Wilks	0,000185	83653,74	4	62	0,0001

Таблица 44 - Влияние конечной скорости окисления крови на развитие НЖЭС при проведении реваскуляризации на работающем сердце

Max likelihood Final loss: 14,915221993 Chi ² (1)=6,15 (p=0,013)		
	Const.B0	V _{term} , 10 ⁻⁸ моль/л·с
Оценка	-5,57612	2,03
Отношение шансов (unit ch)	0,00379	7,64
Отношение шансов (range)		1538,8

При проведении логистического регрессионного анализа доказано влияние скорости окисления крови (V_{ox}) на развитие неврологических нарушений в послеоперационном периоде ($p=0,004$). Вероятно, пациенты с высокой скоростью окисления крови представляют группу риска развития неврологических нарушений при проведении шунтирования коронарных артерий [31].

Установлено наличие предиктивной значимости скорости окисления крови в отношении развития, НЖЭС, ФП в послеоперационном периоде. Показано, что при реваскуляризации миокарда на работающем сердце конечная скорость окисления крови (V_{term}) оказывает влияние на развитие наджелудочковой экстрасистолии в послеоперационном периоде.

3.7.3 Факторный анализ: взаимосвязь цитобиохимических параметров и показателей индуцированного окисления крови при развитии осложнений

Для ответа на вопрос о влиянии цитобиохимических параметров на развитие осложнений при реваскуляризации миокарда проведен факторный анализ, позволяющий понять организацию связей между изучаемыми признаками. Методом «каменистой осыпи» выделено четыре значимых фактора, объясняющих дисперсию (факторную модель) более чем на 50,0% (рисунок 3).

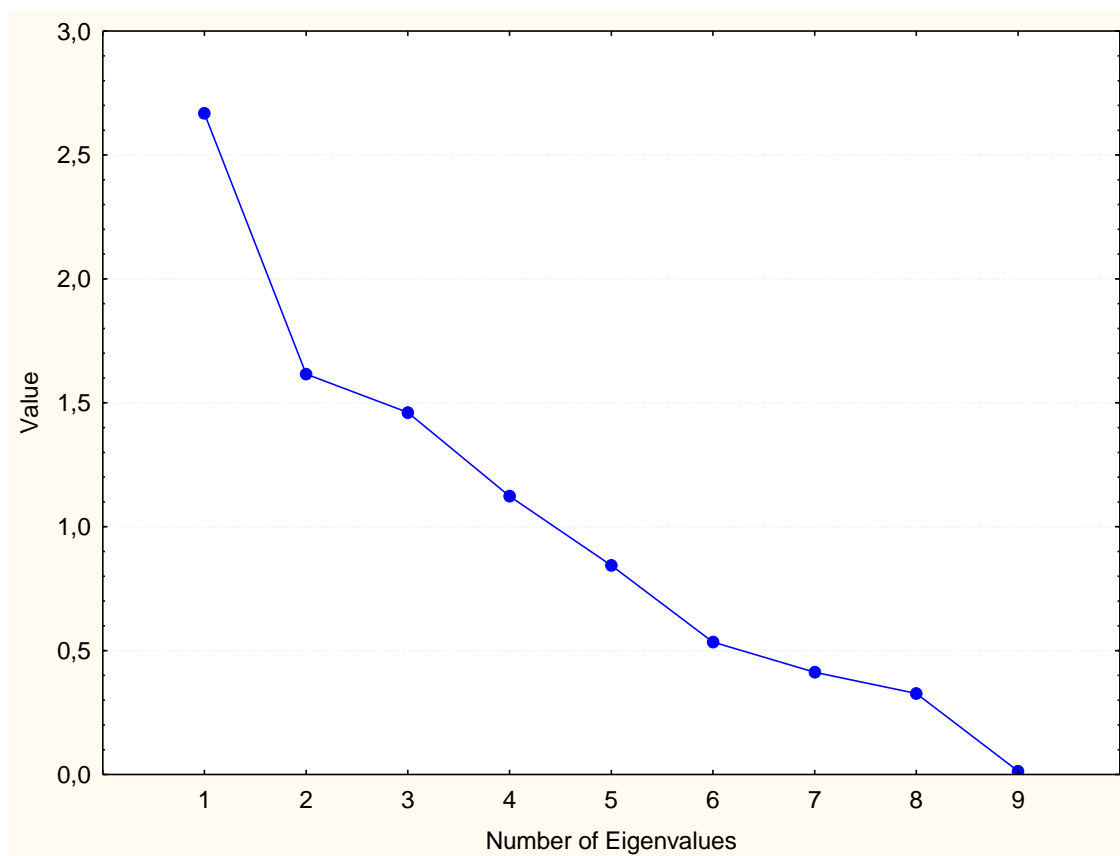


Рисунок 3 - Количество значимых факторов в модели возникновения осложнений после реваскуляризации в зависимости от цитобиохимических параметров

Определены четыре главных фактора в рамках факторной модели, описывающей взаимосвязь цитобиохимических параметров и показателей индуцированного окисления крови (таблица 45).

Таблица 45 - Факторные веса значимых переменных у больных ИБС при развитии осложнений при проведении реваскуляризации миокарда

Ф	Собственное значение	Процент общей дисперсии	Кумулятивное собственное значение	Кумулятивный процент
1	2,667780	29,64200	2,667780	29,64200
2	1,615868	17,95409	4,283648	47,59609
3	1,460852	16,23169	5,744500	63,82778
4	1,123349	12,48165	6,867849	76,30943

Совокупный уровень объясненной дисперсии в каждом случае находится на приемлемо высоком уровне, достигая 76,3%. Особенности каждой из групп подчеркивает специфика факторных нагрузок (таблицы 46 и 47).

Таблица 46 - Специфика факторных нагрузок

	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4
Холестерин общ., ммоль/л	-0,13	0,29	-0,79	-0,17
Билирубин, мкмоль/л	-0,27	-0,01	0,41	0,4
Мочевая кислота, мкмоль/л	0,27	0,36	-0,59	0,49
Глюкоза, ммоль/л	-0,24	-0,31	-0,26	-0,72
$V_{ox}, 10^{-8}$ моль/л·с	-0,18	-0,85	-0,08	0,12
T, мин	-0,78	0,2	0,26	-0,03
$V_{init}, 10^{-8}$ моль/л·с	0,95	-0,08	0,12	-0,11
$V_{term}, 10^{-8}$ моль/л·с	-0,04	-0,72	-0,38	0,37
$V_{max}, 10^{-8}$ моль/л·с	0,94	-0,1	0,17	-0,12
Expl.Var	2,67	1,62	1,46	1,12
Prp.Totl	0,3	0,18	0,16	0,12

Таблица 47 - Специфика факторных нагрузок (ротация Варимакса)

	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4
Холестерин общ., ммоль/л	0,21	-0,07	-0,6	0,58
Билирубин, мкмоль/л	0,26	0,043	0,16	-0,54
Мочевая кислота, мкмоль/л	-0,13	-0,02	-0,88	-0,09
Глюкоза, ммоль/л	0,14	0,14	0,33	0,77
$V_{ox}, 10^{-8}$ моль/л·с	0,06	0,84	0,26	0,04
T, мин	0,78	-0,19	0,25	-0,11
$V_{init}, 10^{-8}$ моль/л·с	-0,96	-0,1	0,03	-0,02
$V_{term}, 10^{-8}$ моль/л·с	-0,022	0,88	-0,17	0,003
$V_{max}, 10^{-8}$ моль/л·с	-0,96	-0,1	0,07	-0,03

По результатам факторного анализа установлено, что главными компонентами в рамках факторной модели, ассоциированными с развитием осложнений в послеоперационном периоде у больных ИБС в контексте процесса

индуцированного окисления крови, являются показатели общего холестерина ($r=-0,79$), мочевой кислоты ($r=-0,88$), глюкозы ($r=0,77$) [23].

Для ответа на вопрос о влиянии гематологических показателей на развитие осложнений при реваскуляризации миокарда проведен факторный анализ, позволяющий понять организацию связей между изучаемыми признаками. Методом «каменистой осыпи» выделено четыре значимых фактора, объясняющих дисперсию (факторную модель) более чем на 50,0% (таблица 48).

Таблица 48 - Факторные веса значимых переменных у больных ИБС при развитии осложнений при проведении реваскуляризации миокарда

Ф	Собственное значение	Процент общей дисперсии	Кумулятивное собственное значение	Кумулятивный процент
1	3,815103	29,34694	3,815103	29,35
2	1,952035	15,01565	5,767138	44,36
3	1,693900	13,03000	7,461038	57,39
4	1,465433	11,27256	8,926471	68,7

Определены четыре главных фактора в рамках факторной модели, описывающей взаимосвязь гематологических параметров и показателей индуцированного окисления крови. Совокупный уровень объясненной дисперсии в каждом случае находится на приемлемо высоком уровне, достигая 68,7%. Особенности каждой из групп подчеркивает специфика факторных нагрузок (таблицы 49 и 50).

Таблица 49 - Специфика факторных нагрузок

	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4
Эритроциты, $10^9/\text{л}$	-0,07	0,48	-0,17	0,61
MCV, пг	0,57	-0,32	0,19	-0,06
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	0,44	0,21	0,06	0,61
Нейтрофилы, %	0,15	0,35	0,67	0,43
Моноциты, %	0,21	-0,28	-0,71	0,27
Эозинофилы, %	-0,17	0,68	0,35	-0,15
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	0,47	-0,04	-0,43	0,38

Продолжение Таблицы 49

V_{ox} , 10^{-8} моль/л·с	0,01	0,66	-0,44	-0,44
T, мин	0,8	-0,06	0,13	-0,09
V_{init} , 10^{-8} моль/л·с	-0,9	-0,12	-0,05	0,19
V_{term} , 10^{-8} моль/л·с	-0,04	0,65	-0,4	-0,08
V_{max} , 10^{-8} моль/л·с	-0,88	-0,12	-0,04	0,2
K_a , %	-0,86	-0,12	0,04	0,11
Expl.var	3,82	1,95	1,69	1,47
Prp.Totl	0,29	0,15	0,13	0,11

Таблица 50 - Специфика факторных нагрузок (ротация Варимакса)

	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4
Эритроциты, 10^9 /л	0,21	-0,29	0,08	0,71
MCV, пг	-0,57	0,37	0,08	-0,06
Лейкоциты, 10^9 /л	-0,29	0,07	0,1	0,71
Нейтрофилы, %	-0,14	0,22	-0,57	0,62
Моноциты, %	-0,04	-0,06	0,83	0,09
Эозинофилы, %	0,05	-0,4	-0,66	0,16
Тромбоциты, 10^9 /л	-0,31	-0,05	0,57	0,37
V_{ox} , 10^{-8} моль/л·с	-0,1	-0,89	-0,04	-0,14
T, мин	-0,81	0,13	0,04	0,06
V_{init} , 10^{-8} моль/л·с	0,93	0,08	-0,03	-0,06
V_{term} , 10^{-8} моль/л·с	0,03	-0,75	0,01	0,16
V_{max} , 10^{-8} моль/л·с	0,9	0,1	-0,03	-0,05
K_a , %	0,85	0,11	-0,11	-0,11
Expl.Var	3,64	1,84	1,81	1,64
Prp.Totl	0,28	0,14	0,14	0,13

По результатам факторного анализа установлено, что главными компонентами в рамках данной факторной модели, ассоциированными с развитием осложнений в послеоперационном периоде у больных ИБС в контексте процесса индуцированного окисления крови, являются такие параметры, как моноциты ($r=0,83$), эритроциты ($r=0,71$), лейкоциты ($r=0,71$).

Для ответа на вопрос о влиянии липидного профиля на развитие осложнений при реваскуляризации миокарда проведен факторный анализ, позволяющий понять организацию связей между изучаемыми признаками. Методом «каменистой

осыпи» выделено четыре значимых фактора, объясняющих дисперсию (факторную модель) более чем на 50,0% (таблица 51).

Таблица 51 - Факторные веса значимых переменных у больных ИБС при развитии осложнений при проведении реваскуляризации миокарда

Ф	Собственное значение	Процент общей дисперсии	Кумулятивное собственное значение	Кумулятивный процент
1	3,250553	36,11725	3,250553	36,11725
2	1,705061	18,94512	4,955614	55,06238
3	1,339856	14,88729	6,295470	69,94966
4	1,019222	11,32469	7,314692	81,27435

Совокупный уровень объясненной дисперсии в каждом случае находится на приемлемо высоком уровне, достигая 81,3%. Особенности каждой из групп подчеркивает специфика факторных нагрузок (таблицы 52 и 53).

Таблица 52 - Специфика факторных нагрузок

	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4
Триглицериды, ммоль/л	-0,01	0,63	-0,49	0,08
ЛПВП, ммоль/л	0,22	0,08	-0,66	-0,55
ЛПНП, ммоль/л	-0,03	0,17	-0,39	0,82
$V_{ох}$, 10^{-8} моль/л·с	0,12	-0,83	-0,21	0,1
T, мин	0,81	0,1	0,39	0,08
V_{init} , 10^{-8} моль/л·с	-0,95	-0,07	0,18	0,02
V_{term} , 10^{-8} моль/л·с	0,03	-0,74	-0,38	0,08
V_{max} , 10^{-8} моль/л·с	-0,94	-0,08	0,22	-0,02
K_a , %	-0,86	0,12	-0,27	-0,07
Expl.var	3,25	1,71	1,34	1,02
Prp.totl	0,36	0,19	0,15	0,11

Таблица 53 - Специфика факторных нагрузок (ротация Варимакса)

	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4
Триглицериды, ммоль/л	0,04	-0,42	0,48	-0,48

Продолжение Таблицы 53

ЛПВП, ммоль/л	-0,08	0,08	0,88	0,1
ЛПНП, ммоль/л	0,01	0,06	-0,1	-0,92
V_{ox} , 10^{-8} моль/л·с	-0,07	0,86	-0,05	0,04
T, мин	-0,86	-0,15	-0,21	0,12
V_{init} , 10^{-8} моль/л·с	0,91	-0,06	-0,32	0,08
V_{term} , 10^{-8} моль/л·с	0,04	0,83	0,1	-0,05
V_{max} , 10^{-8} моль/л·с	0,9	-0,07	-0,32	0,14
K_a , %	0,89	-0,1	0,16	-0,12
Expl.Var	3,19	1,66	1,3	1,15
Prp.Totl	0,35	0,18	0,14	0,12

По результатам факторного анализа установлено, что главными компонентами, ассоциированными с развитием осложнений в послеоперационном периоде КШ у больных ИБС в контексте процесса индуцированного окисления крови, в рамках приведенной факторной модели являются такие показатели как ЛПНП ($r=-0,92$), ЛПВП ($r=0,88$).

3.8 Динамика показателей качества жизни при проведении хирургической реваскуляризации миокарда

Для изучения показателей качества жизни использовали опросник SF-36, отражающий общее благополучие и степень удовлетворенности сторонами жизнедеятельности человека, на которые оказывает влияние состояние здоровья. SF-36 состоит из 36 вопросов, сгруппированных в шкалы: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье [28].

Показатели каждой шкалы составлены таким образом, что чем выше значение показателя (от 0 до 100), тем лучше оценка по избранной шкале. Из них формируются психологический (MH) и физический (PH) компоненты здоровья. Обследование проводилось до операции (B1) и через 6 месяцев (B3) после

хирургического вмешательства. Динамика показателей качества жизни показана в таблицах 54 и 55.

Таблица 54 - Динамика показателей психологического (МН) и физического (РН) компонентов здоровья у больных ХИБС (n=11)

Показатель	В1	В3	p
МН, баллов	39,2 (34,7; 42,6)	49,3 (37,8; 52,9)	0,004
РН, баллов	31,4 (25,2; 38,3)	41,1 (36,1; 49,9)	0,0001

У пациентов в группе ХИБС наблюдалось статистически значимое улучшение показателей качества жизни по обеим оцениваемым шкалам: МН (39,2<49,3; p=0,004); РН (31,4<41,1; p=0,0001).

Таблица 55 - Динамика показателей психологического (МН) и физического (РН) компонентов здоровья у больных ИБС с наличием ПИКС (n=57)

Показатель	В1	В3	p
МН, баллов	39,3 (36,2; 44,7)	48,4 (38,9; 53,2)	0,0017
РН, баллов	34,6 (26,4; 39,1)	41,1 (36,1; 48,2)	<0,0001

Пациенты с ПИКС также демонстрировали статистически значимое улучшение качества жизни как в отношении психологического (МН), так и физического компонентов (РН): 39,3<48,4; p=0,0017; 34,6<41,1; p<0,0001, соответственно.

Сравнительная характеристика и динамика показателей качества жизни у пациентов с ИБС в зависимости от наличия инфаркта миокарда в анамнезе представлена в таблице 56. Статистически значимых различий в исследуемых группах получено не было. Влияние постинфарктного кардиосклероза на показатели качества жизни представлено в таблице 57.

Таблица 56 - Сравнительная характеристика показателей психологического (МН) и физического (РН) компонентов здоровья у больных ИБС в зависимости от наличия ПИКС

Показатель	I. Наличие ПИКС (n=57)		II. Отсутствие ПИКС (n=11)	
	B1	B3	B1	B3
МН, баллов	39,3 (36,2; 44,7)	48,4 (38,9; 53,2)	39,2 (34,7; 42,6)	49,3 (37,8; 52,9)
РН, баллов	34,6 (26,4; 39,1)	41,1 (36,1; 48,2)	31,4 (25,2; 38,3)	41,1 (36,1; 49,9)

Таблица 57 - Влияние наличия ПИКС на показатели психологического (МН) и физического (РН) компонентов здоровья у больных ИБС (n=68)

	Множеств. R	Множеств. R ²	Скорр. R ²	F	p
B1 SF36 (МН)	0,13	0,017	-0,003	0,84	0,36
B1 SF36 (РН)	0,24	0,058	0,038	2,96	0,09
B2 SF36 (МН)	0,0028	0,01	-0,020	0,0003	0,98
B2 SF36 (РН)	0,105	0,01	-0,009	0,53	0,46

Исходя из результатов сравнительного и регрессионного анализов, можно сделать вывод, что ишемическая болезнь сердца в существенной мере оказывает негативное влияние как на физическое, так и психоэмоциональное здоровье пациентов, а реваскуляризация миокарда посредством коронарного шунтирования улучшает прогноз и качество жизни в обеих сферах у пациентов с ИБС вне зависимости от наличия инфаркта миокарда в анамнезе [28].

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Атеросклероз, лежащий в основе ишемической болезни сердца, относится к редокс-ассоциированной патологии, в патогенезе которой существенная роль отводится не только непосредственному нарушению кровотока, но и повреждению клеточных и внеклеточных структур активными формами кислорода. В здоровом, не компрометированном организме, активность окислителей регулируется действием антиоксидантной защиты. Окислительный стресс, как типовой патологический процесс, ассоциированный с воспалением и/или повреждением, носит транзиторный характер. Ишемия, напротив, является хроническим состоянием, что обуславливает ряд стойких патологических отклонений в показателях маркеров АФК-опосредованного повреждения клеточных структур.

Пациенты со стабильной ИБС демонстрировали статистически значимые изменения окислительного статуса по сравнению со здоровыми добровольцами. У больных ИБС наблюдались более высокие показатели скорости окисления крови ($2,07 > 1,9$; $p=0,049$), более короткий период инициации ($0,97 < 1,91$; $p=0,001$), более высокая инициальная скорость окисления крови ($3,29 > 2,11$; $p=0,0001$), более высокая максимальная скорость окисления крови ($3,5 > 2,54$; $p=0,001$), более высокий коэффициент окислительной активности ($40,0 > 5,89$, $p=0,0001$).

Многочисленные исследования, анализирующие параметры, характеризующие окислительный статус, подтверждают, что ишемическая болезнь сердца характеризуется смещением баланса в сторону преобладания окислительных процессов над антиоксидантной системой, как в случае острых коронарных событий, так и при стабильной ИБС, что подтверждает концепцию «редокс-ассоциированной патологии» [107].

Необструктивная, то есть сопровождающаяся гемодинамически незначимым поражением коронарного русла ИБС, также характеризуется повышением прооксидантных свойств крови [45].

Повышенное содержание малонового диальдегида и сниженная активность супероксиддисмутазы демонстрируют корреляционную связь с индексом

коронарного кальция [108], отражающего массивность атеросклеротического поражения коронарного русла и являющегося предиктором сердечно-сосудистых событий [216].

Термин «постинфарктный кардиосклероз» (ПИКС), используемый в отечественной литературе, в зарубежных публикациях практически не применяется. По МКБ-10 данное состояние классифицируется как «Перенесенный в прошлом инфаркт миокарда» (I25.2). «Постинфарктный кардиосклероз» определение скорее патологоанатомическое, означающее наличие очага соединительной ткани, возникшего именно вследствие перенесенного инфаркта и замещающего нормальный миокард, что послужило причиной для выделения отдельной категории I25.8 (Другие формы хронической ИБС), обозначающей постинфарктный кардиосклероз как причину смертельного исхода [18].

Однако, учитывая широкое использование термина «ПИКС» в амбулаторной клинической практике, в проведенном исследовании группа пациентов с ИМ в анамнезе обозначена именно данной категорией.

Выявлена гетерогенность в группе больных стабильной ИБС по скорости окисления крови, с преобладанием средней скорости окисления крови как в группе с наличием ИМ в анамнезе, так и без него. Статистически значимых ($p > 0,05$) различий между параметрами индуцированного окисления крови в зависимости от наличия перенесенного раннее инфаркта миокарда не наблюдалось [29]. Выявлена тенденция ($p < 0,07$) к изменению окислительного статуса в исследуемых группах в динамике.

Таким образом, гетерогенность по скорости окисления крови в группе больных со стабильной ишемической болезнью, вероятно, обусловлена неоднородностью популяции пациентов, различной степенью вовлеченности коронарного и периферического артериального русла в патологический процесс, длительностью заболевания и наличием дополнительных факторов риска осложнений.

Повышение сывороточных концентраций маркера перекисного окисления липидов (малонового диальдегида) ассоциировано с распространенностью

поражения коронарных артерий [29, 183]. Подобная закономерность наблюдается и в группах пациентов с различными формами острого коронарного синдрома [250]. Более того, выраженность окислительного стресса отличается не только в группах с острой или стабильной формами ИБС, но и по мере увеличения факторов сердечно-сосудистого риска [50]. Примечательно, что пациенты с ранней ишемической болезнью сердца демонстрируют более высокое содержание окисленных ЛПНП и МДА не только по сравнению с лицами с нормальной коронарной анатомией, но и по отношению к больным, у которых ИБС развивается после 45 лет [196].

Установлено, что предоперационное повышение сывороточных концентраций 8-изо-простагландина F2 α (8-изо-PGF2 α), асимметричного диметиларгинина (ADMA) ассоциировано с повышенной частотой сердечно-сосудистой смерти в раннем послеоперационном периоде КШ [34, 215].

На основании полученных результатов был сделан вывод, что наличие постинфарктного кардиосклероза не является фактором, оказывающим влияние на скорость окисления крови в рамках стабильного течения ишемической болезни сердца [29]. При этом обращает на себя внимание, что в группе больных с ПИКС, у которых развился летальный исход, скорость окисления крови была статистически значимо выше ($2,3 > 1,9$; $p = 0,04$), чего не наблюдалось в общей группе.

Ряд исследований свидетельствует в пользу того, что наличие инфаркта миокарда в анамнезе ассоциировано с повышенным риском общей смертности после реваскуляризации [121,122,124]. Показатели летальности после хирургической реваскуляризации миокарда различаются в зависимости от времени, прошедшего после острого инфаркта миокарда. Так, в случае проведения КШ в течение 6 часов после ИМ летальность составляет 12,7%, более суток – 3,0%, после 7 дней – 2,7% [152].

Всем пациентам, включенным в данное исследование, оперативное лечение было выполнено по истечении 7 дней после перенесенного инфаркта миокарда.

Курение является одним из ключевых поведенческих факторов, ответственным за экзогенное поступление активных форм кислорода в организм. АФК образуются при сгорании табака и вдыхаются человеком в составе потока дыма, а также опосредованно в процессе биотрансформации других химических соединений, вдыхаемых при курении [27, 65].

В проведенном корреляционном анализе была обнаружена статистически значимая ($p < 0,05$) слабой силы положительная связь курения с инициальной скоростью окисления крови ($r = 0,24$), максимальной скоростью окисления крови ($r = 0,25$) и коэффициентом окислительной активности ($r = 0,24$), а также средней силы отрицательная связь со временем периода инициации ($r = -0,40$).

Табачный дым содержит множество компонентов, в том числе соединения фенолов, хиноны, тяжелые металлы и свободные радикалы, которые способны напрямую или опосредованно приводить к окислительному повреждению клеточных структур. При этом фенольные соединения в водной среде метаболизируются с образованием $O_2^{\bullet-}$ [65]. Курение компрометирует систему антиоксидантной защиты. В эритроцитах курильщиков отмечается значительное снижение активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы по сравнению с некурящими людьми [86]. Металлы, присутствующие в табачном дыме, такие как мышьяк, кадмий, свинец и ртуть, связываясь с глутатионом, снижают его биодоступность и реализацию им своих антиоксидантных свойств [65].

Сопутствующая патология, часто наблюдаемая у пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, вносит дополнительный вклад в прогрессирование ИБС. Заболевания опорно-двигательной системы в существенной мере ограничивают мобильность, затрудняя адаптацию к физическим нагрузкам даже после успешной реваскуляризации, устраняющей симптомы стенокардии.

Корреляционный анализ, отражающий взаимосвязь заболеваний костно-мышечного аппарата и показателей ИОК, продемонстрировал слабой силы положительную связь с инициальной ($r = 0,28$) и максимальной скоростью

окисления крови ($r=0,26$), отрицательную – с временем периода инициации ($r=-0,26$).

Несмотря на гетерогенность костно-мышечных заболеваний, в их патогенезе наблюдается ряд общих механизмов, в том числе активация провоспалительных медиаторов и деградация структурных компонентов суставного аппарата. Окислительный стресс, будучи типовым патологическим состоянием, служит одним из путей реализации воспалительного процесса, наблюдаемого при дегенеративных и аутоиммунных заболеваниях опорно-двигательного аппарата [83, 186].

Установлено, что пациенты с ревматоидным артритом демонстрируют более высокие показатели окислительного стресса, коррелирующие с активностью заболевания [147]. АФК опосредованно участвуют в реализации процессов аутофагии. Избыточный синтез АФК является одним из основных патогенетических факторов деградации коллагена и катаболических процессов в хрящевом матриксе [36]. НАДФН-оксидаза экспрессируется и в хондроцитах, которые являются главными продуцентами АФК в суставах [47].

В ответ на стимуляцию провоспалительными цитокинами повышается экспрессия индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS). Образующийся NO вызывает нитрозилирование клеточных белков, приводящее к нарушению их нормальной функции [256]. Формируется «порочный круг». NO активирует сигнальный путь ядерного фактора NF κ B, что стимулирует продукцию ИЛ-1 β , ФНО- α и индуцирует синтез АФК в хондроцитах [202]. АФК выступают в качестве вторичных мессенджеров, индуцирующих синтез протеаз, разрушающих клеточный матрикс, и апоптоз хондроцитов. В экспериментальной модели на мышцах угнетение системы антиоксидантной защиты через ингибирование ядерного транскрипционного фактора Nrf2 приводило к дестабилизации суставного аппарата и прогрессированию остеоартрита [176].

Универсальным механизмом, лежащим в реализации функции лейкоцитов, основных регуляторов и эффекторов ответа макроорганизма на любое повреждение, является синтез активных форм кислорода в результате активации

цитоплазматических ферментных комплексов. Эта система необходима для защиты от инфекционных агентов и элиминации продуктов клеточного распада. Повреждение ткани, в том числе эндотелия, сопровождается высвобождением DAMP, выступающих активаторами фагоцитов.

Атеросклероз является хроническим воспалительным процессом, что приводит к постоянной стимуляции гранулоцитов и выработке ими медиаторов воспаления и активных форм кислорода. Таким образом, окислительный стресс является стационарным состоянием макроорганизма при хронических заболеваниях сердечно-сосудистой системы [61].

Выявлена сильная статистически значимая ($p < 0,05$) положительная связь между временем периода инициации и количеством лейкоцитов ($r = 0,81$) и СОЭ ($r = 0,87$); сильная отрицательная связь между инициальной скоростью индуцированного окисления крови и количеством лейкоцитов ($r = -0,83$) и палочкоядерных ($r = -0,81$) нейтрофилов; сильная отрицательная связь между максимальной скоростью индуцированного окисления крови и количеством лейкоцитов ($r = -0,83$) и палочкоядерных ($r = -0,81$) нейтрофилов; сильная отрицательная связь между коэффициентом окислительной активности и количеством палочкоядерных нейтрофилов ($r = -0,81$) и СОЭ ($-0,93$).

При анализе показателей липидного профиля обнаружена сильная положительная связь между уровнем общего холестерина и скоростью индуцированного окисления крови ($r = 0,91$), и конечной скоростью индуцированного окисления крови ($r = 0,87$). По результатам факторного анализа установлено, что главными компонентами в рамках факторной модели, ассоциированными с развитием осложнений в послеоперационном периоде у больных ИБС в контексте процесса индуцированного окисления крови, являются показатели общего холестерина ($r = -0,79$).

Гиперхолестеринемия является доказанным фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит атеросклеротическое поражение коронарных артерий. ЛПНП, как одна из фракций холестерина, относятся к так называемым «проатерогенным» частицам [105].

Доказана взаимосвязь параметров, характеризующих окислительный стресс, с сывороточными концентрациями ЛПНП-фракции, не только у пациентов с атеросклерозом [106, 219], но и в популяции пациентов без установленного поражения коронарных или периферических артерий [27, 262].

Полученные результаты доказывают необходимость достижения целевых показателей липидного профиля в популяции пациентов очень высокого риска сердечно-сосудистых событий.

При корреляционном анализе в группе осложнений обнаружены сильная отрицательная корреляция между активностью щелочной фосфатазы и временем периода инициации ($r=-0,89$), сильная положительная корреляция с инициальной, максимальной скоростью окисления крови ($r=0,94$), коэффициентом окислительной активности ($r=0,94$).

В клинической практике повышение концентраций щелочной фосфатазы используется, прежде всего, в диагностике заболеваний печени, а также с целью мониторинга антирезорбтивной терапии при лечении остеопороза. Между тем, механизмы, ответственные за связь между повышением ЩФ и риском сердечно-сосудистой смертности, изучены недостаточно. Предполагается, что эта взаимосвязь может объясняться участием ЩФ во внескостной оссификации в виде кальциноза коронарных артерий, что является установленным фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [58]. В научной литературе представлены данные, свидетельствующие о том, что повышение сывороточной концентрации ЩФ ассоциировано с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ИБС при проведении реваскуляризации миокарда [127, 214].

В настоящем исследовании оценка индекса коронарного кальция не проводилась, так как это не входило в задачи исследования. Вместе с тем, потенциальная взаимосвязь окислительного стресса и щелочной фосфатазы требует дальнейшего изучения.

На основе анализа матрицы корреляций, в которой наблюдалась слабая отрицательная связь между концентрацией АЛТ и скорости окисления крови, был проведен факторный анализ, согласно результатам которого АЛТ являлась

фактором, оказывающим влияние на процессы индуцированного окисления крови ($r=0,89$).

Ряд исследований свидетельствует в пользу того, что аланинаминотрансфераза является маркером окислительного стресса [194]. Тем не менее, результаты исследований в отношении связи концентрации АЛТ и выявлением гемодинамически значимого поражения коронарных артерий носят противоречивый характер [82, 194]. Одним из распространенных патологических состояний, ассоциированным с повышением сывороточных концентраций АЛТ, является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), в развитии которой существенная роль отводится окислительному стрессу [232]. Установлено также, что НАЖБП ассоциирована с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [171].

Потенциальная взаимосвязь показателей АЛТ и сердечно-сосудистой смертности изучалась в нескольких исследованиях, полученные результаты также оказались противоречивы. Согласно N. Peltz-Sinvani и соавт. (2015) и L. Xu и соавт. (2017) пониженная концентрация АЛТ ассоциирована с повышенным риском общей смертности у пациентов с ИБС [148, 151]. В исследовании G. Ndrepera и соавт. наибольшая сердечно-сосудистая летальность выявлена именно в группе с наиболее низкими значениями АЛТ (<17 ед/л), наименьшая – в группе с показателями 26-50 ед/л. При этом подобной корреляции не наблюдалось с риском нефатальных ИМ, тромбозов стента или инсульта [133]. Исследование К.М. Choi и соавт. демонстрирует, что связь между концентрацией АЛТ и смертностью представлена U-образной кривой [125].

Следует отметить, что показатели АЛТ в группе больных ИБС, включенных в данное исследование, находились в пределах установленных референсных значений, либо лишь незначительно превышали их (до двукратного увеличения от верхней границы нормы).

Резюмируя вышеизложенное, сложно однозначно сказать, что АЛТ является независимым маркером окислительного стресса. Более вероятно, что связь АЛТ и окислительного статуса актуальна в рамках модели взаимодействия множества

взаимосвязанных ко-факторов, таких как атеросклероз, ожирение, воспаление и проводимая медикаментозная терапия.

При проведении корреляционного анализа в группе больных с развитием послеоперационных осложнений была выявлена сильная отрицательная связь между концентрацией билирубина и временем периода инициации ($r=-0,80$), сильная положительная корреляция с инициальной, максимальной скоростью окисления крови ($r=0,87$), а также коэффициентом окислительной активности ($r=0,87$).

Билирубин демонстрирует свойства антиоксиданта, угнетая активность НАДФН-оксидазы, окисление ЛПНП и матриксных металлопротеиназ, выступает сквенджером АФК и снижает агрегацию тромбоцитов [241, 248].

Парадоксально, но, несмотря на установленную нейротоксичность гипербилирубинемии, низкие концентрации билирубина ассоциированы с достоверным повышением риска сердечно-сосудистых событий [70], а также тяжестью периферического атеросклеротического поражения [118]. Однако в упомянутых выше исследованиях выводы о протективных свойствах билирубина были сделаны именно в отношении риска сосудистых событий; более высокие концентрации билирубина на фоне острого ишемического инсульта (ИИ) связаны с неблагоприятным отдаленным прогнозом [235].

Более высокие концентрации билирубина у пациентов с ИИ ассоциировано с увеличением площади церебрального инфаркта, отеком головного мозга и тяжелыми реперфузионными повреждениями по сравнению с пациентами, у которых наблюдались меньшие показатели билирубина [267]. Согласно результатам мета-анализа L. Zuo и соавт. взаимосвязь сывороточной концентрации билирубина и риска сердечно-сосудистых событий носит характер U-образной кривой [93].

Вероятно, повышение концентрации билирубина, как одного из механизмов эндогенной антиоксидантной защиты, служит показателем интенсивности окислительного стресса и ассоциированного с ним повреждения клеточных структур.

При проведении корреляционного анализа наблюдалась слабая положительная корреляция сывороточной концентрации мочевой кислоты и коэффициента окислительной активности ($r=0,27$) и слабая отрицательная корреляция со временем периода инициации ($r=-0,24$).

Мочевая кислота является эндогенным внеклеточным акцептором активных форм кислорода, на который приходится около 70,0% общей антиоксидантной способности плазмы [24, 139]. Тем не менее, трактовка концентраций мочевой кислоты как маркера окислительного стресса не является однозначной в силу особенностей биохимических процессов, протекающих с ее участием [24].

В общей группе пациентов со стабильной ИБС по результатам факторного анализа, в том числе после вращения при нормализации варимакса, мочевая кислота выступала значимым ($p<0,05$) фактором, оказывающим влияние на процессы индуцированного окисления крови ($r=0,76$) [24].

В факторной модели, описывающей взаимосвязь развития нарушений ритма сердца (экстрасистолии и фибрилляции предсердий) при проведении реваскуляризации миокарда, параметров индуцированного окисления крови и цитобиохимических показателей при проведении шунтирования коронарных артерий, мочевая кислота выступала одной из главных компонент ($r=-0,88$; $p<0,05$).

Молекулярный механизм антиоксидантного действия мочевой реализуется несколькими путями. Мочевая кислота, вступая в реакции с гидроксильными радикалами, пероксинитритом, оксидом азота, пероксидом водорода, образует стабильные продукты, а также участвует в нейтрализации кислородных радикалов совместно с супероксиддисмутазой. С другой стороны, мочевая кислота косвенно выступает как прооксидант. Она угнетает синтез оксида азота в эндотелиальных клетках, что способствует вазоконстрикции, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [24, 273].

Гиперурикемия способствует повышению продукции АФК и снижает жизнеспособность кардиомиоцитов. В основе этого явления лежит ингибирование пути PI3K / Akt (фосфоинозитид-3-киназа/протеинкиназа В) – системы

антиапоптических протеинкиназ, и активация пути ERK/P38 в тканях миокарда [24, 35, 117].

В группе пациентов, у которых наблюдались послеоперационные осложнения, наблюдалась сильная положительная корреляция концентрации мочевой кислоты и конечной скорости окисления крови ($r=0,83$)

Связь повышения уровней мочевой кислоты и риска развития фибрилляции предсердий была продемонстрирована в ряде исследований [119, 225].

В экспериментах на животных фармакологическое ингибирование ксантиноксидазы сопровождалось снижением структурного ремоделирования ткани предсердий и концентрации маркеров окислительного стресса [24]. Подобные эффекты, предположительно, реализуются за счет угнетения активности кальмодулин/ Ca^{2+} -зависимой протеинкиназы-II и экспрессии белков Na/Ca-обменника [42].

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о наличии взаимосвязи показателей индуцированного окисления крови и концентрации глюкозы в плазме крови у больных хронической ИБС. В общей группе наблюдалась слабая положительная корреляция скорости окисления крови ($r=0,28$) и конечной скорости окисления крови ($r=0,25$). Влияние гликемии на процессы индуцированного окислительного стресса подтверждалось данными, полученными при проведении факторного анализа ($r=0,71$).

Гипергликемия имеет значимый вес в прогрессировании сердечно-сосудистого континуума и развитии кардиоваскулярных событий. В условиях гипергликемии происходят существенные изменения метаболизма глюкозы [75]. Ввиду снижения активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы глюкоза-6-фосфат вступает не в пентозофосфатный, а полиоловый путь, что сопровождается повышенным потреблением НАДФН, необходимого для поддержания адекватной внутриклеточной концентрации восстановленного глутатиона. Как следствие, происходит накопление пероксида водорода [25, 75].

Кроме того, у пациентов с сахарным диабетом гипергликемия способствует синтезу диацилглицерола (ДАГ) из промежуточного метаболита глюкозы - триозофосфата.

Повышенное образование ДАГ приводит к гиперактивации протеинкиназы С и НАДФН-оксидазы [25, 252].

В условиях дефицита антиоксидантной защиты, обусловленной снижением внутриклеточного содержания НАДФН, активные формы кислорода повреждают ядерные структуры, что сопровождается компенсаторной активацией фермента репарации ДНК - поли-АДФ-рибозо-полимеразы-1 (PARP-1). Она способствует ингибированию глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназы (GAPDH), накоплению конечных продуктов гликирования и дополнительной активации сигнальных путей протеинкиназы С, что усугубляет повышенную продукцию АФК [25, 180].

По данным корреляционного анализа факторов риска сердечно-сосудистых осложнений была обнаружена слабая положительная корреляция наличия сахарного диабета и времени периода инициации ($r=0,25$). Вероятно, сахарный диабет способствует более быстрому окислению компонентов плазмы крови у больных хронической ИБС. Корреляционный анализ параметров индуцированного окисления крови и цитобиохимических показателей продемонстрировал сильную положительную связь ($r=0,84$) концентрации глюкозы в сыворотке крови и наступления неблагоприятного исхода (послеоперационных осложнений или смерти).

Специфическим осложнением сахарного диабета является развитие диабетической кардиомиопатии [22]. Возможными механизмами ее развития являются эндотелиальная и митохондриальная дисфункция, глюкозо- и липотоксичность. В условиях гипергликемии в эндотелиальных клетках происходит накопление конечных продуктов гликирования, которые, связываясь со своими рецепторами (RAGE), приводят к активации НАДФН-оксидазы и NF- κ B [27, 174].

Конечные продукты гликирования (AGEs) постоянно синтезируются в ходе метаболизма глюкозы, однако в условиях гипергликемии их количество

существенно повышается. Накопление AGEs вызывает увеличение экспрессии RAGE на мембране эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов, и, как следствие, накопление гликозилированных белков и липидов [25, 174].

Эндотелиоциты в отличие от адипоцитов, гепатоцитов и клеток скелетной мускулатуры обладают меньшей способностью снижать поступление глюкозы в клетку при повышенных ее концентрациях во внеклеточной среде. Это, в свою очередь, приводит к внутриклеточной гипергликемии, которая сопровождается повышенной выработкой АФК и индуцированной окислительным стрессом дисфункцией эндотелия, вносящей существенный вклад в развитие сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [6, 180].

Одними из наиболее часто регистрируемых послеоперационных осложнений являлись нарушения ритма сердца. У пациентов с фибрилляцией предсердий наблюдается более высокая экспрессия конечных продуктов гликирования и их растворимых рецепторов [25, 251]. Глюкозотоксичность и системное воспаление способствуют повышенной экспрессии TGF- β 1 – цитокина, модулирующего пролиферацию и дифференцировку клеток и участвующего в реализации воспалительного ответа. Системное воспаление, затрагивая миокард, сопряжено с развитием фиброза ткани предсердий и ремоделированием ионных каналов [25, 116].

Взаимосвязь скорости окисления крови и развития послеоперационных осложнений, в том числе смертности, была доказана результатами факторного анализа. Однако, несмотря на наличие положительной корреляционной связи, статистически значимых различий между показателями индуцированного окисления крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и без него получено не было.

Подобные противоречия могут объясняться тем, что гипергликемия, усугубляя окислительный стресс, изолированно не оказывает значимого влияния на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Результаты клинических исследований в отношении контроля гликемии носят достаточно противоречивый характер [92]. Поддержание эугликемии оказывает

благоприятный эффект в отношении прогноза у пациентов с острым коронарным синдромом [89].

Одним из факторов, объясняющих подобный эффект, является то, что стрессовая гипергликемия индуцирует системное воспаление и эндотелиальную дисфункцию, оказывает прокоагулянтный и протромботический эффекты [243]. В этом контексте интересно рассмотреть исследование D. Reyes-Umpierrez и соавт. о стратегии контроля гликемии (агрессивная, с целевыми уровнями гликемии 100-140 мг/дл, либо стандартная инсулинотерапия, с целевыми уровнями гликемии 141-180 мг/дл) у пациентов при проведении коронарного шунтирования.

Несмотря на более высокие показатели системного воспаления и окислительного стресса, наблюдаемые у больных с развитием послеоперационных осложнений, достоверных различий исследуемых параметров в зависимости от выбранной стратегии контроля гликемии обнаружено не было [129]. Согласно результатам крупного клинического исследования с периодом наблюдения в 15 лет, строгий контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа также не был ассоциирован со снижением частоты развития сердечно-сосудистых событий [25, 132].

Кардиохирургическое вмешательство неизбежно связано с системным воспалительным ответом, повышением маркеров окислительного стресса и повреждением миокарда [163, 191, 204].

Между группами пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения или на работающем сердце, статистически значимых различий в отношении показателей индуцированного окисления крови на каждом этапе наблюдения получено не было.

В группе On-pump спустя 6 месяцев после операции наблюдалось увеличение времени инициации ($1,17 > 0,83$) и уменьшение максимальной скорости окисления ($3,1 < 3,8$). В группе Off-pump спустя 10 суток после операции наблюдалось уменьшение времени периода инициации ($0,75 < 1,14$), повышение инициальной ($3,93 > 2,9$) и максимальной ($4,13 > 3,03$) скорости окисления крови, и коэффициента окислительной активности ($38,68 > 27,6$).

В динамике через 6 месяцев наблюдались более высокие показатели времени периода инициации ($1,17 > 0,75$), снижение инициальной ($2,91 < 3,93$) и максимальной ($2,96 < 4,13$) скорости окисления крови, а также коэффициента окислительной активности ($30,9 < 38,7$), сопоставимые с таковыми до операции ($p > 0,05$).

В предоперационном периоде время периода инициации в группе on-pump был значимо ниже, чем в группе Off-pump ($0,83 < 1,14$). Подобные различия, вероятно, связаны с клиническими характеристиками, повлиявшими на выбор вида вмешательства, а именно наличием диффузного массивного поражения коронарных артерий, при котором кардиохирурги для обеспечения полной реваскуляризации отдавали предпочтение операции в условиях ИК.

Результаты исследований свидетельствуют в пользу того, что в раннем послеоперационном периоде происходит повышенный синтез АФК независимо от выбранной тактики реваскуляризации (On-pump или Off-pump) с постепенным снижением этих показателей в течение 2-7 дней [5, 215].

В исследовании P. Vukicevic и соавт., пациенты, вмешательство которым проводилось в условиях ИК, демонстрировали более высокие показатели малонового диальдегида через 96 ч после операции, более низкие показатели антиоксидантного статуса сразу после вмешательства и через 6 ч, и более низкую активность супероксиддисмутазы в раннем послеоперационном периоде. Окислительная активность была выше в группе Off-pump в течение первых 2 суток, и сопоставимой с таковой в группе ИК через 96 ч [14, 191].

Следует подчеркнуть, что у пациентов, оперированных в условиях ИК, изначально наблюдалась более тяжелая ишемия миокарда [191]. В другом исследовании авторы оценили показатели параоксоназы-1 при проведении КШ. В обеих группах наблюдались статистически значимые изменения активности ПОН-1 в раннем послеоперационном периоде, но у больных, оперированных в условиях ИК, ее активность была ниже [200].

Предположительно, значимые изменения окислительного статуса могут носить транзиторный характер и, возникая под действием стрессового фактора,

возвращаться к первоначальным значениям в течение непродолжительного времени.

Клинические исследования и мета-анализы, несмотря на ряд противоречивых результатов, демонстрируют некоторое преимущество методики Off-pump в отношении течения раннего послеоперационного периода и равноценность методик в долгосрочной перспективе в общей популяции больных ИБС [14].

По данным R. J. Machado и соавт. реваскуляризация на работающем сердце сопровождается меньшим интраоперационным повреждением миокарда. Тем не менее, достоверных различий в отношении смертности и частоты инсультов в группах пациентов, оперированных в условиях ИК или на работающем сердце, не наблюдалось [40].

Исследование M. A. Deutsch и соавт. также не продемонстрировало преимуществ хирургии Off-pump в отношении отдаленного прогноза, однако, данная методика была ассоциирована с более низким риском инсульта в течение первого года после операции [227]. Частота инсультов в раннем послеоперационном периоде была также ниже в группе пациентов, оперированных на работающем сердце в исследовании S. Numata и соавт., но в популяции больных старше 75 лет реваскуляризация в условиях ИК оказалась предпочтительней в отношении долгосрочного прогноза [80].

Мета-анализ R. Machado и соавт. также продемонстрировал, что вмешательство на работающем сердце, при отсутствии преимуществ в отношении 30-дневной летальности, частоты сердечно-сосудистых событий и развития острого почечного повреждения, ассоциировалось с большей частотой повторной реваскуляризации в популяции больных старше 65 лет [40]. Преимущества реваскуляризации на работающем сердце в отношении 10-летней выживаемости были продемонстрированы в исследовании B. Kirmani и соавт. [146].

Вмешательство в условиях Off-pump также было ассоциировано с меньшей 30-дневной летальностью и частотой послеоперационных осложнений в популяции больных со сниженной ($\leq 40,0\%$) фракцией выброса левого желудочка согласно мета-анализу Z. Guan и соавт. [238]. При этом реваскуляризация в условиях ИК

обладает преимуществами в отношении послеоперационных осложнений в популяции больных, которым требовалось наложение ≥ 4 сосудистых анастомозов [177].

В отсутствие однозначных данных о пользе того или иного метода хирургической тактики, выбор техники операции осуществляется с учетом навыков кардиохирургической бригады, а также в зависимости от возможностей обеспечения данной методикой полноценной реваскуляризации. Также нет убедительных данных, что течение послеоперационного периода, которое, согласно многим исследованиям, более благоприятно при проведении шунтирования на работающем сердце, связано с показателями окислительного статуса организма.

Кардиopleгия вне зависимости от конкретной стратегии включает в себя все мероприятия, направленные на снижение риска интраоперационного повреждения миокарда, и преследует цель повысить резистентность сердца к повреждающему воздействию за счет снижения и стабилизации его энергетических потребностей, в том числе в кислороде [26].

В группе пациентов, где использовалась кристаллоидная кардиopleгия, спустя 6 месяцев было обнаружено значимое повышение времени периода инициации ($1,34 > 0,84$) и снижение максимальной скорости окисления крови ($2,96 < 3,92$) по сравнению с таковыми до операции.

У пациентов, в группе которых применялась кровяная кардиopleгия, было отмечено значимое повышение максимальной скорости окисления крови ($4,03 > 3,1$) и коэффициента окислительной активности ($56,62 > 46,15$) спустя 10 дней после поступления. При поступлении показатели инициальной скорости окисления крови в группе больных, оперированных с использованием кристаллоидной кардиopleгии, были выше таковых в группе кровяной кардиopleгии ($3,92 > 3,07$). Статистически значимых различий между исследуемыми показателями в группах после хирургического вмешательства не наблюдалось.

Эритроциты ввиду наличия собственных антиоксидантных систем обеспечивают дополнительную кардиопротекцию в условиях пережатия аорты [166].

Мета-анализы, проведенные V. Guru и соавт. и J. Zeng и соавт., свидетельствуют в пользу применения кровяной кардиopleгии в отношении снижения риска повреждения миокарда и развития инфаркта [76, 135]. Мета-анализ Zhou K. и соавт., напротив, существенных преимуществ кровяной кардиopleгии в отношении частоты сосудистых событий и смертности не продемонстрировал, несмотря на регистрируемые более низкие концентрации маркеров некроза миокарда [167]. В исследовании Fedosova M. и соавт. в отношении отдаленного прогноза статистически значимых различий в зависимости от выбора кардиopleгического раствора также не наблюдалось [63]. Убедительных результатов о связи выбора метода кардиopleгии с показателями маркеров окислительного стресса и системного воспаления в исследованиях так же не продемонстрировано [167].

Анализ послеоперационных осложнений позволил установить статистически значимую связь скорости окисления крови и развития фибрилляции предсердий и когнитивных нарушений в послеоперационном периоде коронарного шунтирования.

Послеоперационная когнитивная дисфункция является достаточно распространенным состоянием, особенно у пожилых пациентов. В контексте данной научной работы была изучена его взаимосвязь с окислительным стрессом в модели индуцированного окисления крови.

В группе больных с высокой скоростью окисления крови после проведения коронарного шунтирования чаще наблюдались нейрокогнитивные нарушения, чем в группе со средней скоростью окисления крови ($p=0,035$). При проведении логистического регрессионного анализа было подтверждено влияние показателей скорости окисления крови на развитие неврологических нарушений в послеоперационном периоде ($p=0,004$).

Окислительный стресс является компонентом нейровоспалительного процесса, выступающего общим звеном нейродегенеративных болезней [268]. Ряд крупных исследований доказал существование стойкой взаимосвязи окислительного стресса и развития нейродегенеративных заболеваний, прежде всего болезни Альцгеймера [31, 134, 156]. Установлено, что пациенты с депрессивными расстройствами также демонстрируют скомпрометированный оксидативный статус [31, 193]. Высокая прооксидантная активность плазмы ассоциирована с большей площадью очага у пациентов с ишемическим инсультом [31, 253]. Низкая антиоксидантная активность плазмы является независимым предиктором развития делирия в послеоперационном периоде шунтирования коронарных артерий [31, 187].

Проведенные исследования акцентируют внимание на патогенезе ассоциированных с развитием деменции нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера или болезнь Паркинсона. Механизм, лежащий в основе транзиторных нейрокогнитивных нарушений после оперативных вмешательств, изучен недостаточно. Окислительный стресс и нарушения процессов аутофагии, возникающие при проведении кардиохирургического вмешательства в рамках феномена ишемии-реперфузии, являются неотъемлемым патогенетическим звеном системного воспаления, которое, предположительно, находится в тесной связи с развитием нейрокогнитивных нарушений в послеоперационном периоде. Вместе с развивающейся дисфункцией митохондрий, патологической агрегацией белков, нарушением метаболизма нейротрансмиттеров и воспалением это приводит к гибели нейронов [31, 72, 187].

Головной мозг чрезвычайно чувствителен к окислительному стрессу, прежде всего из-за высокой метаболической активности и относительно слабой эндогенной антиоксидантной защиты. Другим немаловажным фактом является влияние окислительного стресса на токи ионов Ca^{2+} , контролирующих двунаправленную синаптическую передачу. Повышение внутриклеточного содержания катионов кальция опосредованно может приводит к угнетению

митохондриального дыхания и накоплению свободных радикалов, повреждающих клеточные структуры [31, 233].

Таким образом, транзиторные нарушения оксидативного статуса, наблюдаемые в условиях кардиохирургического вмешательства, воздействуя на чувствительную к нарушениям гомеостаза нервную систему, приводят, вероятно, к временным нейрокогнитивным расстройствам. В данном случае влияние окислительного стресса является недостаточно продолжительным для возникновения стойкого дегенеративного процесса [31].

На основании результатов логистического регрессионного анализа было установлено прогностическое влияние показателей скорости окисления крови на развитие нарушений ритма сердца, в том числе фибрилляции предсердий ($p < 0,05$) [30].

Установлено, что окислительный стресс играет существенную роль в развитии послеоперационной фибрилляции предсердий и ремоделировании миокарда [178]. Вероятный патогенетический механизм, обуславливающий действие окислительного стресса на развитие ФП связан с усилением позднего тока ионов натрия и кальция, что приводит к возникновению ранних и поздних постдеполяризаций [30, 56, 206].

В исследованиях на крысах было установлено, что для развития ФП необходимо одновременное присутствие ряда патогенетических факторов: перфузия нефиброзированных биоптатов предсердий раствором перекиси водорода не приводила к развитию ФП, равно как и наличие одного лишь фиброза миокарда. Предотвращение развития ФП через прямое ингибирование CaMKII подтвердило гипотезу о ее ключевой роли в развитии АФК-индуцированной ФП [30, 54]. АФК активируют кальмодулин-зависимую протеинкиназу II (CaMKII), опосредующую фосфорилирование рианодинового рецептора-2 (RYR-2), что приводит к перегрузке кальцием и повышенной аритмогенной активности [30, 87]. АФК также опосредованно стимулируют пролиферацию фибробластов и экспрессию генов коллагена I типа, приводя к структурному ремоделированию ткани предсердий и порождая проаритмогенный субстрат [30, 57].

Таким образом, сердечно-сосудистый континуум на каждом этапе ассоциирован с качественно отличающимся от такового у здоровых людей состоянием окислительного статуса. ИБС представляет собой стойкое смещение баланса в сторону преобладания процессов свободно-радикального окисления. Окислительный стресс выступает звеном, связывающим между собой систему факторов риска, метаболического статуса макроорганизма и исходы инвазивных вмешательств. Реваскуляризация является фактором, оказывающим влияние на транзиторную интенсификацию процессов свободно-радикального окисления, что в ряде случаев может приводить к развитию широкого спектра осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца представляет собой актуальную проблему ввиду непрерывно растущей заболеваемости, существенного неблагоприятного влияния на качество жизни больных и высокой инвалидизации и смертности, несмотря на успехи современной медицины. В данной работе проведена комплексная оценка неоднородной популяции больных стабильной ишемической болезнью сердца, изучены индивидуальные клинические характеристики, лабораторные и функциональные параметры, показатели качества жизни.

По результатам проведенного исследования установлено, что редокс-статус больных с ИБС характеризуется стойким смещением баланса с преобладанием процессов свободно-радикального окисления. Статистический анализ полученных данных позволил выделить факторы риска, демонстрирующие значимую связь с интенсификацией процессов свободно-радикального окисления. Кроме того, данные факторы относятся к категории модифицируемых, что лишний раз доказывает необходимость комплексного подхода к ведению больных с ишемической болезнью сердца.

Продемонстрировано, что ряд цитобиохимических параметров оказывает наибольшее влияние на процессы индуцированного окисления крови, что раскрывает взаимосвязь метаболических характеристик организма и окислительного стресса.

Несмотря на широкий спектр эффективных и доступных препаратов, влияющих как на прогноз, так и на качество жизни больных с ИБС, в ряде случаев существует необходимость в инвазивном вмешательстве. Хирургическая реваскуляризация миокарда неизбежно сопровождается реперфузионным повреждением, воспалительным ответом и интенсификацией процессов свободно-радикального окисления, в совокупности обуславливающими развитие осложнений, в существенной мере негативно влияющих на течение послеоперационного периода.

В настоящем исследовании проведена системная оценка лабораторных факторов, обладающих предиктивной способностью в отношении развития таких послеоперационных осложнений, как нарушения ритма сердца и когнитивная дисфункция. Установлено, что увеличение показателей индуцированного окисления крови, превышающих принятые нормальные значения, ассоциировано с развитием неблагоприятных событий при проведении хирургической реваскуляризации миокарда.

Таким образом, комплексная оценка показателей индуцированного окисления крови в совокупности с индивидуальными клинико-лабораторными характеристиками может иметь значение для прогнозирования течения послеоперационного периода при проведении коронарного шунтирования у больных стабильной ишемической болезнью сердца.

ВЫВОДЫ

1. У больных стабильной ишемической болезнью сердца определены более высокие показатели скорости индуцированного окисления крови (на 8,9%), инициальной скорости окисления крови (на 55,9%), максимальной скорости окисления крови (на 37,8%), коэффициента окислительной активности (578,0%), меньшее время периода инициации (на 96,9%), чем у здоровых лиц.
2. Выделены профили больных с низкой ($<1,5 \text{ моль} \times 10^{-8} \text{ моль/л} \cdot \text{с}$), средней ($1,5-2,29 \times 10^{-8} \text{ моль/л} \cdot \text{с}$) и высокой ($>2,29 \times 10^{-8} \text{ моль/л} \cdot \text{с}$) скоростью окисления крови. Средняя скорость окисления крови являлась превалирующей независимо от наличия инфаркта миокарда в анамнезе, что свидетельствует об универсальности биохимических механизмов, влияющих на процессы индуцированного окисления крови в популяции данных пациентов.
3. Наиболее мощными цитобиохимическими факторами, оказывающими влияние на процессы окисления крови явились тощаковая гликемия ($r=0,71$) и урикемия ($r=0,76$) при незначительной роли гиперхолестеринемии и уровня hs-CРБ. Ключевыми цитобиохимическими параметрами, в совокупности оказывающими влияние на процессы индуцированного окисления крови при развитии осложнений реваскуляризации миокарда, являлись гликемия ($r=0,77$) и урикемия ($r=-0,79$).
4. Статистически значимых различий показателей индуцированного окисления крови в зависимости от выбора методики реваскуляризации (On-pump или Off-pump) и кардиopleгического раствора не выявлено.
5. Установлено, что высокие показатели скорости окисления крови ($>2,29 \times 10^{-8} \text{ моль/л} \cdot \text{с}$) у больных стабильной ИБС являются независимым предиктором нарушений сердечного ритма и развития когнитивной дисфункции при проведении реваскуляризации миокарда.
6. У больных стабильной ИБС с инфарктом миокарда в анамнезе установлены более высокие ($>2,29 \times 10^{-8} \text{ моль/л} \cdot \text{с}$) показатели скорости индуцированного окисления крови при наступлении летального исхода.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется использовать показатель скорости индуцированного окисления крови (V_{ox}) в качестве лабораторного маркера, повышение которого более $2,29 \times 10^{-8}$ моль/л·с позволяет прогнозировать развитие когнитивной дисфункции, а также нарушений ритма сердца при проведении реваскуляризации миокарда у больных стабильной ИБС, а у больных с наличием инфаркта миокарда в анамнезе, как неблагоприятный фактор, ассоциированный со смертностью.
2. Рекомендуется оценивать показатели индуцированного окисления крови в динамике с целью мониторинга состояния системы антиоксидантной защиты при проведении реваскуляризации миокарда.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

3-НТ	– 3-нитротирозин
АГ	– артериальная гипертензия
АКШ	– аортокоронарное шунтирование
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АО	– абдоминальное ожирение
АОК	– артерия острого края
Апо	– аполипопротеин
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
АТК	– артерия тупого края
АФК	– активные формы кислорода
ВАБК	– внутриаортальная баллонная контрпульсация
ДА	– диагональная артерия
ДНК	– дезоксирибонуклеиновые кислоты
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ЖЭС	– желудочковая экстрасистолия
ЗМЖА	– задняя межжелудочковая артерия
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИК	– искусственное кровообращение
ИЛ	– интерлейкин
ИМА	– интермедиарная ветвь
ИМТ	– индекс массы тела
ИОК	– индуцированное окисление крови
КА	– коронарные артерии
КФК	– креатинфосфокиназа
КШ	– коронарное шунтирование
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности

ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	– липопротеиды очень низкой плотности
МДА	– малоновый диальдегид
МКШ	– маммарокоронарное шунтирование
МПО	– миелопероксидаза
НАДФ	– никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НЖЭС	– наджелудочковая экстрасистолия
НПВП	– нестероидные противовоспалительные препараты
НРС	– нарушения ритма сердца
НУП	– натрийуретический пептид
(О)ИМ	– (острый) инфаркт миокарда
ОА	– огибающая артерия
ОКС	– острый коронарный синдром
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОПП	– острое почечное повреждение
ПИКС	– постинфарктный кардиосклероз
ПКА	– правая коронарная артерия
ПМЖА	– передняя межжелудочковая артерия
ПОКД	– послеоперационная когнитивная дисфункция
ПОН (PON1)	– сывороточная параоксаназа 1
РНК	– рибонуклеиновые кислоты
СД	– сахарный диабет
СЛКА	– ствол левой коронарной артерии
СОАС	– синдром обструктивного апноэ сна
СОД	– супероксиддисмутаза
С-РБ	– С-реактивный белок
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	– триглицериды
ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка

ФК	– функциональный класс
ФНО α	– фактор некроза опухоли α ,
ФП	– фибрилляция предсердий
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХИБС	– хроническая ишемическая болезнь сердца
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ХС	– холестерин
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
ЩЖ	– щитовидная железа
ЩФ	– щелочная фосфатаза
ЭДТА	– этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭХОКС	– эхокардиоскопия
ААРН	– 2,2'-азобис (2-амидинопропан) дигидрохлорид
AGEs	– конечные продукты гликирования
МСР-1	– monocyte chemotactic protein-1
P2X	– пуриnergические рецепторы
АМПК	– AMP-activated protein kinase
ARE	– antioxidant response element
cGMP (цГМФ)	– циклический гуанозинмонофосфат
DAMP	– damage-associated molecular patterns
eNOS	– эндотелиальная синтаза оксида азота
ERK	– extracellular signal-regulated kinase
GFAB	– глиофибрилярный кислый белок
GPx	– глутатионпероксидаза
GSH	– восстановленный глутатион
GSK-3 β	– киназа гликогенсинтазы-3 β
GSSG	– окисленный глутатион
HIF1 α	– hypoxia-inducible factor 1 α

ICAM 1	– inter-cellular adhesion molecule 1
iNOS	– индуцируемая синтаза оксида азота
JNK	– c-Jun N-terminal kinase
Keap1	– Kelch-like ECH-associated protein 1
M-CSF	– macrophage colony-stimulating factor
MAPK	– mitogen-activated protein kinase
MH	– психологический компонент
MMSE	– Mini-Mental Status Examination
NF-κB	– nuclear factor-κB
NLR	– neutrophil to lymphocyte ratio
NO	– оксид азота
NOX	– НАДФН-оксидаза
Nrf2	– nuclear factor erythroid 2-related Factor 2
NYHA	– New York Heart Association
PERK	– protein kinase RNA-like ER kinase
PH	– физический компонент
PI3K	– phosphoinositide 3-kinase
PKC	– протеинкиназа C
PWR	– platelet-to-white blood cell ratio
RAGE	– рецепторы конечных продуктов гликирования
RISK	– Reperfusion Injury Salvage Kinase
TAS	– общий антиоксидантный статус
TGF β	– трансформирующий фактор роста β
Trx	– тиоредоксин
TrxR	– тиоредоксинредуктаза
VCAM-1	– vascular cell adhesion molecule-1
XOR	– ксантинооксидаза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритм отбора предикторов и прогнозирование фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования/ Б.И. Гельцер, К. И. Шахгельдян, В.Ю. Рублев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. - №7. - С. 40-47.
2. Биомаркеры хирургического сепсиса. Обзор зарубежных научно-медицинских публикаций/ А.С. Голота, С.Г. Щербак, Д.А. Вологжанин [и др.] // Клиническая практика. – 2023. - Т.14. - №2. - С.66-78.
3. Богачевская, С.А. Анализ сердечно-сосудистой смертности в России и ДФО в рамках реализации федеральных и региональных программ «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями»: целевые показатели, прогноз и факты/ С. А. Богачевская, С. Н. Киселев // Дальневосточный медицинский журнал. - 2024. - №1. – С. 44-50.
4. Вайсман, Д. Ш. Показатели смертности от ишемической болезни сердца в Российской Федерации и ряде регионов: особенности динамики и структуры/ Д. Ш. Вайсман, Е.Н. Енина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. - том 23. - №7. – С. 23-30.
5. Динамика показателей окислительного стресса в крови больных ишемической болезнью сердца до и после коронарного шунтирования/ Н. Л. Воронцова, М. В. Богданов, А. С. Головкин [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. - 2012. - № 4. – С. 13-17.
6. Изучение маркеров повреждения эндотелия, окислительного и клеточного стресса у коморбидных больных ИБС с различной выраженностью коронарного атеросклероза/ Ю.А. Котова, А. А. Зуйкова, Н. В. Страхова, О. Н. Красноручская // Здоровье и образование в XXI веке. - 2020. - № 6. – С. 16-20.
7. Киртбая, Л.Н. Эпидемиология и механизм развития фибрилляции предсердий после коронарных вмешательств/ Л.Н. Киртбая // Анналы аритмологии. – 2021. – том 18.- № 4. - С.247-253.

8. Коморбидность ишемической болезни сердца и ее значение в прогнозировании результатов аортокоронарного шунтирования/ В.Ю. Рублев, Б.И. Гельцер, Е.А. Сергеев [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2022. – том 21. - № 1. - С. 152-161.
9. Кузьмичкина, М.А. Факторы риска и профилактика развития фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде коронарного шунтирования: обзор литературы/ М.А. Кузьмичкина, В.С. Кавешников // Сеченовский вестник. – 2024. - том 15. - №3. - С. 4-14.
10. Обрезан, А.Г. Гетерогенность атеросклероза/ А. Г. Обрезан, А. В. Данилова // Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. - 2020. - № 1-2 (24). – С. 54-59.
11. Особенности поздней реваскуляризации сердца у пациентов с острым инфарктом миокарда/ А.В. Середицкий, Д.В. Сидоров, А.А. Снимщикова [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. - 2024. – том 19. - №4. - С.19-23.
12. Парадоксы реперфузии в практике критических состояний: возможность решения/ А. В. Колядко, Е. А. Ланг, Н. В. Говорова [и др.] // Вестник СурГУ. Медицина. - 2020. - № 3 (45). – С. 69-75.
13. Патогенез атеросклероза/ Т. Т. Мельдеханов, С. Р. Есиргепова, Б. Т. Пиржанов [и др.] // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. - 2021. - № 4. – С. 21-28.
14. Показатели индуцированного окисления крови при проведении реваскуляризации миокарда / М. В. Шерешнева, М. В. Ильин, А. В. Сандугей, А. С. Зотов // Клиническая практика. - 2022. - №2. – С. 20-28.
15. Роль натриевых каналов в механизме развития оксидативного стресса в модели ишемии/реперфузии/ Е. В. Юрова, Е. С. Погодина, Е. В. Расторгуева [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. - 2023. - № 1. – С. 145-154.
16. Роль окислительного стресса в патофизиологии кардиоваскулярной патологии/ И. В. Демко, Е. А. Собко, И. А. Соловьева [и др.] // Вестник современной клинической медицины. - 2022. - № 1. – С. 107-117.

17. Рубаненко, О.А. Влияние коронарного шунтирования на возникновение послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов пожилого возраста/ О. А. Рубаненко, А. О. Рубаненко // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2022. - том 18. - №2. - С. 160-164.
18. Спорные вопросы кодирования хронических форм ишемической болезни сердца в качестве первоначальной причины смерти/ Р.Н. Шепель, И.В. Самородская, Е.П. Какорина [и др.] // Национальное здравоохранение. - 2024. – том 5. - №2. –С. 5-16.
19. Сравнительная оценка результатов реваскуляризации миокарда на работающем сердце/ Н.Г. Хорев, П. А. Ермолин, И.А. Сукманова [и др.] // Бюллетень медицинской науки. - 2021. –№3 (23). - С.19-27.
20. Факторы, индуцируемые гипоксией: детали создают «картину». Часть I. HIF-1/ Г.А. Игнатенко, Н.Н. Бондаренко, С.В. Туманова [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. - 2023. - том 8. - №3. - С. 93-106.
21. Хроническая болезнь почек на фоне метаболического синдрома: комплексный взгляд на патофизиологию, диагностику и перспективы лечения/ А.А. Шевандова, Л.О. Аметова, Л. Е. Сорокина [и др.] // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2024. – Т.14. - №3. - С.86-95.
22. Шаронин, А.Д. Диабетическая кардиомиопатия: современное состояние проблемы/ А.Д. Шаронин, Н.Г. Ложкина // Бюллетень медицинской науки. – 2025. - №2 (38). - С. 92-104.
23. Шерешнева, М.В. Метаболический статус и развитие послеоперационных осложнений при проведении реваскуляризации миокарда // М. В. Шерешнева, М. В. Ильин // Вятский медицинский вестник. – 2025. – 1(85). – с. 36 – 40.
24. Шерешнева, М. В. Взаимосвязь уровня мочевой кислоты, параметров индуцированного окисления крови и нарушений ритма сердца при проведении реваскуляризации миокарда / М. В. Шерешнева, М. В. Ильин // Актуальные вопросы современной науки: теория, технология, методология и практика : Сборник научных статей по материалам XII Международной научно-практической конференции, Уфа, 21 апреля 2023 года. Том Часть 2. – Уфа: Общество с

ограниченной ответственностью "Научно-издательский центр "Вестник науки", 2023. – С. 245-251.

25. Шерешнева, М. В. Влияние уровня гликемии на процессы индуцированного окисления крови и развитие нарушений ритма сердца при проведении шунтирования коронарных артерий / М. В. Шерешнева, М. В. Ильин, И. Н. Староверов // Высшая школа: научные исследования : Материалы Межвузовского международного конгресса, Москва, 05 января 2023 года. – Москва: Инфинити, 2023. – С. 98-104.

26. Шерешнева, М. В. Показатели индуцированного окисления крови при использовании кровяной и кристаллоидной кардиоплегии / М. В. Шерешнева, М. В. Ильин, И. Н. Староверов // Наука и инновации - современные концепции : Сборник научных статей по итогам работы Международного научного форума, Москва, 13 января 2023 года / Отв. редактор Д.Р. Хисматуллин. – Москва: Инфинити, 2023. – С. 99-105.

27. Шерешнева, М.В. Взаимосвязь факторов риска и показателей индуцированного окисления крови у больных стабильной ишемической болезнью сердца/ М. В. Шерешнева, М. В. Ильин // Медицинская этика. – 2023. - № 4. – С. 36–40.

28. Шерешнева, М.В. Динамика показателей качества жизни при проведении хирургической реваскуляризации миокарда // М. В. Шерешнева, М. В. Ильин // Медицинская этика. – 2021. - № 4. – С. 37-41

29. Шерешнева, М.В. Индуцированное окисление крови у больных ишемической болезнью сердца/ М. В. Шерешнева, М. В. Ильин, А. В. Сандугей // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2021. - №3 – С. 34-37.

30. Шерешнева, М.В. Скорость окисления крови как предиктор развития фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде при проведении шунтирования коронарных артерий/ М.В. Шерешнева, М. В. Ильин, Ив. Н. Староверов // Человек и его здоровье. 2023. - № 26(3). - С. 36-43.

31. Шерешнева, М.В. Этические аспекты, проблемы безопасности кардиохирургического вмешательства и предикция неблагоприятных событий // М.В. Шерешнева, М.В. Ильин / Медицинская этика. - 2024. - №1. - С. 38–41.

32. Этиология и патогенез послеоперационной когнитивной дисфункции (обзор)/ М.И. Неймарк, В.В. Шмелев, А.А. Рахмонов [и др.] // *Общая реаниматология*. – 2023. – Т.19. - №1. - С. 60-71.
33. "No-Reflow" Phenomenon: A Contemporary Review/ G. Annibali, I. Scrocca, T.C. Aranzulla, [et al.] // *Journal of clinical medicine*. - 2022. – Vol. 11(8), 3.
34. 8-Isoprostanes and Asymmetric Dimethylarginine as Predictors of Mortality in Patients Following Coronary Bypass Surgery: A Long-Term Follow-Up Study/ A. Gołab, D. Plicner, A. Rzucidło-Hymczak, [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2022. – Vol. 11(1). – P. 246
35. A detrimental role of endothelial S1PR2 in cardiac ischemia-reperfusion injury via modulating mitochondrial dysfunction, NLRP3 inflammasome activation, and pyroptosis/ Y. Duan, Q. Li, J.Wu, [et al.] // *Redox biology*. – 2024. – vol. 75, 103244.
36. A Novel Autophagy-Related Marker for Improved Differential Diagnosis of Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis/ R. Z. Huang, J. Zheng, F. L. Liu, [et al.] // *Frontiers in genetics*. – 2021. – Vol. 12. - 743560.
37. A novel nomogram to predict perioperative acute kidney injury following isolated coronary artery bypass grafting surgery with impaired left ventricular ejection fraction/ H. Lin, J. Hou, H. Tang, [et al.] // *BMC cardiovascular disorders*. – 2020. – Vol. 20(1). – P. 517.
38. A Randomized Controlled Trial of Metformin on Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Coronary Artery Disease without Diabetes: The MET-REMODEL Trial / M. Mohan, S. Al-Talabany, A. McKinnie, [et al.] // *European heart journal*. – 2019. – Vol. 40. – P. 3409-3417.
39. A single preoperative blood test predicts postoperative sepsis and pneumonia after coronary bypass or open aneurysm surgery/ I. D. Van Koeverden, H. M. den Ruijter, V. P. W. Scholtes, [et al.] // *European journal of clinical investigation*. – 2019. – Vol. 49(3). – e13055.
40. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies comparing off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in the elderly/ R. J. Machado,

- F. A. Saraiva, J. Mancio, [et al.] // The Journal of cardiovascular surgery. – 2022. – Vol. 63(1). – P. 60-68.
41. Alem, M. M. Allopurinol and endothelial function: A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials/ M. M. Alem // Cardiovascular therapeutics. – 2018. – Vol. 36(4). – P. e12432.
42. Allopurinol reduces oxidative stress and activates Nrf2/p62 to attenuate diabetic cardiomyopathy in rats/ J. Luo, D. Yan, S. Li, [et al.] // Journal of cellular and molecular medicine. — 2020. — Vol. 24(2). — P. 1760–1773.
43. Allopurinol to reduce cardiovascular morbidity and mortality: A systematic review and meta-analysis/ K.H. van der Pol, K. E. Wever, M. Verbakel, [et al.] // PloS one. – 2021. – Vol. 16(2). - e0260844.
44. Allopurinol treatment adversely impacts left ventricular mass regression in patients with well-controlled hypertension/ C. R. Gingles, R. Symon, S. J. Gandy, [et al.] // Journal of hypertension. - 2019. – Vol. 37(12). – P. 2481-2489.
45. An Evaluation of the Role of Oxidative Stress in Non-Obstructive Coronary Artery Disease/ N. Pahimi, A.H.G. Rasool, Z. Sanip, [et al.] // Journal of cardiovascular development and disease. – 2022. – Vol. 92(2). – 51.
46. An Overview of Nrf2 Signaling Pathway and Its Role in Inflammation/ S. Saha, B. Buttari, E. Panieri, [et al.] // Molecules. – 2020. – Vol. 25(22). – P. 5474.
47. Ansari, M. Y. Oxidative stress and inflammation in osteoarthritis pathogenesis: Role of polyphenols/ M. Y. Ansari, N. Ahmad, T. M. Haqqi // Biomedicine & pharmacotherapy. – 2020. – Vol. 129. – P. 110452.
48. Antioxidant Activity of Bilirubin in Micellar and Liposomal Systems Is pH-Dependent / P. M. Przybylski, W. Żebrowski, M. Cybularczyk-Cecotka, [et al.] // Antioxidants (Basel). – 2024. – 13(4). – P.426
49. Antiradical Activity of Dopamine, L-DOPA, Adrenaline, and Noradrenaline in Water/Methanol and in Liposomal Systems / K. Jodko-Piórecka, B. Sikora, M. Kluzek, [et al.] // The Journal of organic chemistry – 2022. - 87(3) – P. 1791–1804.
50. Association between oxidative balance score, systemic inflammatory response index, and cardiovascular disease risk: a cross-sectional analysis based on NHANES 2007-2018

data/ K. Chen, S. Li, Z. Xie, [et al.] // *Frontiers in nutrition*. – 2024. – Vol.11. – P.1374992.

51. Association of Glycemic Indices (Hyperglycemia, Glucose Variability, and Hypoglycemia) with Oxidative Stress and Diabetic Complications/ E. Papachristoforou, V. Lambadiari, E. Maratou, [et al.] // *Journal of diabetes research*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 7489795.

52. Association of Pain With Atrial Fibrillation and Delirium After Cardiac Surgery: A DECADE Sub-Study / I. Ince, A. Chiu, A. Sagir, [et al.] // *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. – 2021. – Vol. 35(10). – P. 3021-3026.

53. Atrial Fibrillation and Heart Failure: Epidemiology, Pathophysiology, Prognosis, and Management / J. P. Ariyaratnam, D. H. Lau, P. Sanders, [et al.] // *Cardiac electrophysiology clinics*. – 2021. – Vol. 13(1). – P. 47-62.

54. Atrial Fibrillation Initiated by Early Afterdepolarization-Mediated Triggered Activity during Acute Oxidative Stress: Efficacy of Late Sodium Current Blockade/ A. Pezhouman, H. Cao, M. C. Fishbein, [et al.] // *Journal of heart health*. – 2018. – Vol. 4(1). – 10.16966/2379-769X.146.

55. Atrial Fibrillation: Current Evidence and Management Strategies During the Perioperative Period / K. Karamchandani, A. K. Khanna, S. Bose, [et al.] // *Anesthesia and analgesia*. – 2020. – Vol. 130(1). – P. 2-13.

56. Atrial Fibrillation: Pathogenesis, Predisposing Factors, and Genetics / M. Sagris, E. P. Vardas, P. Theofilis, [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2021. – Vol. 23(1). – P. 6

57. Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation: Mechanistic Insights, Diagnostic Challenges, and Emerging Therapeutic Targets/ P. Karakasis, P. Theofilis, P. K. Vlachakis, [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2024. – Vol. 26 (1). – P. 209.

58. Bäck, M. From organic and inorganic phosphates to valvular and vascular calcifications/ M. Bäck, J. B. Michel // *Cardiovascular research*. – 2021. – Vol. 117(9). – P. 2016-2029.

59. Balta, S. Endocan: a new marker of endothelial function / S. Balta, I. Balta, D. P. Mikhailidis // *Current opinion in cardiology*. – 2021. – Vol. 36(4). – P. 462-468.

60. Baseline and postoperative levels of C-reactive protein and interleukins as inflammatory predictors of atrial fibrillation following cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis/ A. Weymann, A. F. Popov, A. Sabashnikov, [et al.] // *Kardiologia polska*. – 2018. – Vol. 76(2). – P. 440-451.
61. Batty, M. The Role of Oxidative Stress in Atherosclerosis/ M. Batty, M.R. Bennett, E. Yu // *Cells*. – 2022. – Vol.11(23). – P. 3843.
62. Biomarkers of NRF2 signalling: Current status and future challenges/ C. Morgenstern, I. Lastres-Becker, B. C. Demirdöğen, [et al.] // *Redox biology*. – 2024. – Vol. 72. – P. 103134.
63. Blood cardioplegia benefits only patients with a long cross-clamp time / M. Fedosova, H. H. Kimose, J. R. Greisen, [et al.] // *Perfusion*. -2019. – Vol. 34(1). – P. 42-49.
64. Bugger, H. Mitochondrial ROS in myocardial ischemia reperfusion and remodeling/ H. Bugger, K. Pfeil // *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*. – 2020. – Vol. 1866(7). – P. 165768.
65. Caliri, A. W. Relationships among smoking, oxidative stress, inflammation, macromolecular damage, and cancer/ A. W. Caliri, S. Tommasi, A. Besaratinia // *Mutation research. Reviews in mutation research*. – 2021. – Vol. 787. – P. 108365.
66. Cardiac Delirium Index for Predicting the Occurrence of Postoperative Delirium in Adult Patients After Coronary Artery Bypass Grafting/ K. Lechowicz, A. Szylińska, M. Listewnik, [et al.] // *Clinical interventions in aging*. – 2021. – Vol. 16. – P. 486-495.
67. Cardiovascular Outcomes of Uric Acid Lowering Medications: A Meta-Analysis/ Y. Jamil, D. Alameddine, M. E, Iskandarani, [et al.] // *Current cardiology reports*. – 2024. – Vol. 26 (2). - P. 1427–1437.
68. Cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout: A meta-analysis/ X. Guan, S. Zhang, J. Liu, [et al.] // *Frontiers in pharmacology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 998441.
69. Carotid plaques from symptomatic patients are characterized by local increase in xanthine oxidase expression/ M. Ganji, V. Nardi, M. Prasad, [et al.] // *Stroke*. – 2021. Vol. 52. – P. 2792–2801.

70. Causal Associations Between Serum Bilirubin Levels and Decreased Stroke Risk: A Two-Sample Mendelian Randomization Study/ Y. Choi, S. J. Lee, W. Spiller, [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2020. – Vol. 40(2). – P. 437-445.
71. Central Sleep Apnea Predicts Pulmonary Complications After Cardiac Surgery/ M. Tafelmeier, L. Luft, E. Zistler, [et al.] // *Chest*. – 2021. – Vol. 159(2). – P. 798-809.
72. Circulating Biomarkers to Predict Post-Operative Cognitive Decline in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting/ V. Miceli, E. Lo Gerfo, E. Russelli, [et al.] // *Cellular and molecular neurobiology*. – 2025. – Vol. 45 (1). – P. 37.
73. Circulating MicroRNAs and Novel Proteins as Potential Biomarkers of Neurological Complications after Heart Bypass Surgery/ K. Szwed, M. Szwed, M. Kozakiewicz, [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2021. – Vol. 10(14). – P. 3091.
74. Clinical Study on efficacy of allopurinol in patients with acute coronary syndrome and its functional mechanism/ Y. Huang, C. Zhang, Z. Xu, [et al.] // *Hellenic journal of cardiology: HJC*. – 2017. – Vol. 58(5). – P. 360-365.
75. Clyne, A. M. Endothelial response to glucose: dysfunction, metabolism, and transport/ A.M. Clyne // *Biochemical Society transactions*. - 2021. – Vol. 49(1), P. 313–325.
76. Cold blood versus crystalloid cardioplegia for myocardial protection in adult cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies/ J. Zeng, W. He, Z. Qu, [et al.] // *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. – 2014. – Vol. 28(3). – P. 674-681.
77. Combined NOX1/4 inhibition with GKT137831 in mice provides dose-dependent reno- and atheroprotection even in established micro- and macrovascular disease/ S. P. Gray, J. C. Jha, K. Kennedy, [et al.] // *Diabetologia*. – 2017. – Vol. 60(5). – P. 927-937.
78. Comparative effects of on-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting surgery on serum cytokine and chemokine levels/ S.R. Mirhafez, S. H. Khadem, A. Sahebkar, [et al.] // *IUBMB life*. – 2021. – Vol. 73(12). – P. 1423–1431.
79. Comparison between febuxostat and allopurinol uric acid-lowering therapy in patients with chronic heart failure and hyperuricemia: a multicenter randomized controlled trial/ S. Suzuki, A. Yoshihisa, T. Yokokawa, [et al.] // *The Journal of international medical research*. – 2021. – Vol. 49(12). – P. 3000605211062770.

80. Comparison of long-term outcomes between off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting using Japanese nationwide cardiovascular surgery database/ S. Numata, H. Kumamaru, H. Miyata, [et al.] // *General thoracic and cardiovascular surgery*. – 2022. – Vol. 70(6). - P. 531–540.
81. Complex interplay between autophagy and oxidative stress in the development of pulmonary disease/ W. Ornatowski, Q. Lu, M. Yegambaram, [et al.] // *Redox biology*. – 2020. Vol. 36. - P. 101679.
82. Correlation of serum alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase with coronary heart disease/ J. Shen, J. Zhang, J. Wen, [et al.] // *International journal of clinical and experimental medicine*. – 2015. – Vol. 8(3). – P. 4399-4404.
83. Coryell, P. R. Mechanisms and therapeutic implications of cellular senescence in osteoarthritis/ P. R. Coryell, B.O. Diekman, R.F. Loeser // *Nature reviews. Rheumatology*. – 2021. - Vol. 17(1). - P. 47–57.
84. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases/ T. Gong, L. Liu, W. Jiang, [et al.] // *Nature reviews. Immunology*. – 2020. - Vol. 20(2). – P. 95-112.
85. Depression as a predictor of postoperative delirium after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis/ A. Falk, J. Kåhlin, C. Nymark, [et al.] // *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. – 2021. – Vol. 23. - №3. – P. 371-379.
86. Detection of Vascular Inflammation and Oxidative Stress by Cotinine in Smokers: Measured Through Interleukin-6 and Superoxide Dismutase/ K. Kumboyono, I. N.Chomsy, A.K. Hakim, [et al.] // *International journal of general medicine*. – 2022. – Vo. 15. – P. 7319–7328.
87. Developing Pharmacological Therapies for Atrial Fibrillation Targeting Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress: A Scoping Review/ A. D. S. Menezes Júnior, A. L. G. França-E-Silva, J. M. Oliveira, [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2023. – Vol. 25 (1). – P. 535.
88. Devinney, M. J. Postoperative Delirium and Postoperative Cognitive Dysfunction: Two Sides of the Same Coin? / M. J. Devinney, J. P. Mathew, M. Berger // *Anesthesiology*. – 2018. – Vol. 129(3). – P. 389-391.

89. Diabetes Mellitus in Acute Coronary Syndrome/ P. K. Stampouloglou, A. Anastasiou, E. Bletsas, [et al.] // *Life* (Basel, Switzerland). – 2023. – Vol.13 (11) - P. 2226.
90. Differential regulation of hypoxanthine and xanthine by obesity in a general population/ M. Furuhashi, M. Koyama, Y. Higashiura, [et al.] // *Journal of diabetes investigation*. – 2020. - Vol. 11(4). – P. 878–887.
91. Discovery of new therapeutic redox targets for cardioprotection against ischemia/reperfusion injury and heart failure/ A. Daiber, I. Andreadou, M. Oelze, [et al.] // *Free radical biology & medicine*. – 2020. – Vol. 163. – P. 325-343.
92. Does a strict glycemic control during acute coronary syndrome play a cardioprotective effect? Pathophysiology and clinical evidence/ A. Caturano, R. Galiero, P. C. Pafundi, [et al.] // *Diabetes research and clinical practice*. – 2021. - Vol. 178. – P. 108959
93. Dose-Response Association Between Bilirubin and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis/ L. Zuo, J. Huang, H. Zhang, [et al.] // *Angiology*. – 2022. – Vol. 73(10). – P. 911-919.
94. Durrington, P. N., Paraoxonase 1 and atherosclerosis/ P.N. Durrington, B. Bashir, H. Soran // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2023. – Vol.10. - P. 1065967
95. Durrington, P. Paraoxonase 1: evolution of the enzyme and of its role in protecting against atherosclerosis/ P. Durrington, H. Soran // *Current opinion in lipidology*. – 2024. - Vol. 35(4), P. 171–178.
96. Effects of Metformin in Heart Failure: From Pathophysiological Rationale to Clinical Evidence/ T. Salvatore, R. Galiero, A. Caturano, [et al.] // *Biomolecules*. – 2021. – Vol. 11(12). – P. 1834.
97. Effects of Nutritional Supplements and Dietary Interventions on Cardiovascular Outcomes: An Umbrella Review and Evidence Map/ S. U. Khan, M. U., Khan, H. Riaz, [et al.] // *Annals of internal medicine*. – 2019. – Vol. 171(3). – P. 190-198.
98. Effects of vitamin E on stroke: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis / H. C. Loh, R. Lim, K. W. Lee, [et al.] // *Stroke and vascular neurology*. – 2021. – Vol. 6(1). – P. 109-120

99. Elbatreek, M. H. NOX Inhibitors: From Bench to Naxibs to Bedside / M. H. Elbatreek, H. Mucke, H. Schmidt // Handbook of experimental pharmacology. – 2021. – Vol. 264. – P. 145-168.
100. Elevated red cell distribution width and cardiovascular mortality in ASCVD risk cohorts: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)/ A. Katamreddy, D.G. Kokkinidis, J. Miles, [et al.] // Reviews in cardiovascular medicine. – 2022. – Vol. 23(2). - 51.
101. Endocan, sepsis, pneumonia, and acute respiratory distress syndrome/ N. De Freitas Caires, A. Gaudet, L. Portier, [et al.] // Critical care (London, England). – 2018. – Vol. 22(1). – P.280.
102. Endothelium-dependent remote signaling in ischemia and reperfusion: Alterations in the cardiometabolic continuum / R. Erkens, M. Totzeck, A. Brum, [et al.] // Free radical biology & medicine. – 2021. – Vol. 165, - P. 265-281.
103. Energy substrate metabolism and mitochondrial oxidative stress in cardiac ischemia/reperfusion injury/ M. Dambrova, C. J. Zuurbier, V. Borutaite [et al.] // Free radical biology & medicine. – 2021. – Vol. 165. – P. 24-37.
104. Engin, M. Investigation of the Effect of HATCH Score and Coronary Artery Disease Complexity on Atrial Fibrillation after On-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery / M. Engin, C. Aydın // Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre. – 2021. – Vol. 30(1). – P. 45-51.
105. Epidemiology of Coronary Artery Disease / J. P. Duggan, A. S. Peters, G. D. Trachiotis, [et al.] // The Surgical clinics of North America. – 2022. – Vol. 102(3). – P. 499-516.
106. Evaluation of Oxidative Stress and Inflammatory Biomarkers Pre and Post-Treatment in New Diagnosed Atherosclerotic Patients/ A. Belce, B. N. Ozkan, F. S. Dumlu, [et al.] // Clinical and experimental hypertension (New York, N.Y. : 1993). – 2022. – Vol. 44(4). - P. 320-325.
107. Evaluation of Oxidative Stress Parameters and Antioxidant Status in Coronary Artery Disease Patients/ S. Varadhan, R. Venkatachalam, S. M. Perumal, [et al.] // Archives of Razi Institute. – 2022. – Vol. 77(2). – P. 853-859.

108. Expression of inflammatory factors and oxidative stress markers in serum of patients with coronary heart disease and correlation with coronary artery calcium score/ D. Chen, M. Liang, C. Jin, [et al.] // *Experimental and therapeutic medicine*. – 2020. – Vol. 20(3). – P. 2127-2133.
109. Flavonoid intake and cardiovascular disease mortality: a prospective study in postmenopausal women / P. J. Mink, C. G. Scrafford, L. M. Barraj, [et al.] // *The American journal of clinical nutrition*. – 2007. – Vol. 85(3). – P. 895-909.
110. Flohé, L. Looking Back at the Early Stages of Redox Biology/ L. Flohé // *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. – 2020. – Vol. 19(12). - 1254.
111. FNDC4 alleviates cardiac ischemia/reperfusion injury through facilitating HIF1 α -dependent cardiomyocyte survival and angiogenesis in male mice/ X. Zhang, Y.P. Gao, W.S. Dong, [et al.] // *Nature communications*. – 2024. – Vol. 15(1). - P. 9667
112. Forman, H. J. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy/ H. J. Forman, H. Zhang // *Nature reviews. Drug discovery*. – 2021. – Vol. 20(9). - P. 689–709.
113. Galectin-3: action and clinical utility in chronic kidney disease/ G. Syn, Y. Q. Lee, Z.Y. Lim, [et al.] // *International urology and nephrology*. -2024. - vol. 56(11). - P. 3535–3543.
114. Ghezzi, P. Environmental risk factors and their footprints in vivo - A proposal for the classification of oxidative stress biomarkers/ P. Ghezzi // *Redox biology*. – 2020. – Vol. 34. – P. 101442.
115. Global epidemiology of heart failure/ M.S. Khan, I. Shahid, A. Bennis, [et al.] // *Nature reviews. Cardiology*. – 2024. - vol. 21(10). - P. 717–734.
116. Harada, M. Implications of Inflammation and Fibrosis in Atrial Fibrillation Pathophysiology/ M. Harada, S. Nattel // *Cardiac electrophysiology clinics*. - 2021. – Vol. 13(1). - P. 25–35.
117. High Uric Acid Inhibits Cardiomyocyte Viability Through the ERK/P38 Pathway via Oxidative Stress/ Z. Li, Y. Shen, Y. Chen, [et al.] // *Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. – 2018. – Vol. 45(3). – P. 1156-1164.

118. High-normal serum bilirubin decreased the risk of lower limb atherosclerosis in type 2 diabetes: a real-world study/ C. C. Zhao, J. W. Wang, M. Y. Chen, [et al.]// *Diabetology & metabolic syndrome*. – 2023. – Vol. 15 (1) – P. 15
119. Hyperuricemia Increases the Risk of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis/ Z. Gao, H. Shi, W. Xu, [et al.] // *International journal of endocrinology*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 8172639.
120. Ikeda, S. The role of autophagy in death of cardiomyocytes/ S. Ikeda, D. Zablocki, J. Sadoshima // *Journal of molecular and cellular cardiology*. – 2022. – Vol.165. – P.1-8.
121. Impact of established cardiovascular disease on 10-year death after coronary revascularization for complex coronary artery disease/ R. Wang, S. Garg, C. Gao, [et al.] // *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society*. – 2021. – Vol. 110(10). – P. 1680-1691.
122. Impact of established cardiovascular disease on outcomes in the randomized global leaders trial/ S. Garg, P. Chichareon, N. Kogame, [et al.] // *Catheterization and cardiovascular interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. - 2020. – Vol. 96(7). – P.1369–1378.
123. Impact of postoperative complications after cardiac surgery on long-term survival/ S. Pahwa, A. Bernabei, H. Schaff, [et al.] // *Journal of cardiac surgery*. – 2021. – Vol. 36(6). - P. 2045-2052.
124. Impact of pre-existent vascular and poly-vascular disease on acute myocardial infarction management and outcomes: an analysis of 2 million patients from the National Inpatient Sample/ O. Kobo, T. Contractor, M. O. Mohamed, [et al.]// *International journal of cardiology*. – 2020. – Vol. 327. – P. 1-8.
125. Implication of liver enzymes on incident cardiovascular diseases and mortality: A nationwide population-based cohort study/ K. M. Choi, K. Han, S. Park, [et al.] // *Scientific reports*. – 2018. – Vol. 8(1). – P. 3764.
126. Incidence of acute kidney injury post cardiac surgery: a comparison of the AKIN and KDIGO criteria/ T. F. D. Silva, K. R. D. C. Silva, C. M. Nepomuceno, [et al.] // *Brazilian journal of anesthesiology (Elsevier)*. – 2021. – Vol. 71(5). – P. 511-516.

127. Increased Serum Parathyroid Hormone, Osteocalcin and Alkaline Phosphatase Are Associated with a Long-Term Adverse Cardiovascular Outcome after Coronary Artery Bypass Graft Surgery/ O. Barbarash, M. Zykov, V. Kashtalap, [et al.] // *Diagnostics (Basel)*. – 2019. – Vol. 9(4). – P. 143.
128. Inducible nitric oxide synthase (iNOS): More than an inducible enzyme? Rethinking the classification of NOS isoforms/ A. Farahani, A. Farahani, K. Kashfi, [et al.] // *Pharmacological research*. – 2025. – Vol. 216. – P. 107781.
129. Inflammation and Oxidative Stress in Cardiac Surgery Patients Treated to Intensive Versus Conservative Glucose Targets/ D. Reyes-Umpierrez, G. Davis, S. Cardona, [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2017. – Vol. 102(1). – P. 309-315
130. Inhibition of MPO (myeloperoxidase) attenuates endothelial dysfunction in mouse models of vascular inflammation and atherosclerosis / D. Cheng, J. Talib, C. P. Stanley, [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2019. – Vol. 39. – P. 1448–1457.
131. Inhibition of the ROS-EGFR Pathway Mediates the Protective Action of Nox1/4 Inhibitor GKT137831 against Hypertensive Cardiac Hypertrophy via Suppressing Cardiac Inflammation and Activation of Akt and ERK1/2 / S. Y. Zeng, Q. J. Yan, L. Yang, [et al.] // *Mediators of inflammation*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 1078365.
132. Intensive Glucose Control in Patients with Type 2 Diabetes - 15-Year Follow-up/ P. D. Reaven, N. V. Emanuele, W. L. Wiitala, [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2019. – Vol. 380(23). – P. 2215-2224.
133. Inverse association of alanine aminotransferase within normal range with prognosis in patients with coronary artery disease/ G. Ndrepepa, S. Holdenrieder, R. Colleran, [et al.]. // *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. – 2019. – Vol. 496. – P. 55-61.
134. Ionescu-Tucker, A. Emerging roles of oxidative stress in brain aging and Alzheimer's disease/ A. Ionescu-Tucker, C.W. Cotman // *Neurobiology of aging*. – 2021 – Vol. 107, p. 86–95.

135. Is blood superior to crystalloid cardioplegia? A meta-analysis of randomized clinical trials/ V. Guru, J. Omura, A. A. Alghamdi, [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. I331–I338.
136. Is Endocan a Diagnostic Marker for Pneumonia After Cardiac Surgery? The ENDOLUNG Study/ A. Perrotti, C. Chenevier-Gobeaux, F. Ecarnot, [et al.] // *The Annals of thoracic surgery*. – 2018. – Vol. 105(2). – P. 535-541.
137. Ischemia/Reperfusion Injury: Pathophysiology, Current Clinical Management, and Potential Preventive Approaches/ C. D. Sánchez-Hernández, L. A. Torres-Alarcón, A. González-Cortés, [et al.] // *Mediators of inflammation*. – 2020.- Vol. 2020. – P. 8405370.
138. Jodko-Piórecka, K. Antioxidant activity of dopamine and L-DOPA in lipid micelles and their cooperation with an analogue of α -tocopherol/ K. Jodko-Piórecka, G. Litwinienko // *Free radical biology & medicine*. – 2015 – Vol. 83 - P. 1–11.
139. Kimura, Y. Uric Acid in Inflammation and the Pathogenesis of Atherosclerosis/ Y. Kimura, D. Tsukui, H. Kono // *International journal of molecular sciences*. – 2022. – Vol. 22 (2). – P. 12394.
140. Konopko, A. Unexpected Role of pH and Microenvironment on the Antioxidant and Synergistic Activity of Resveratrol in Model Micellar and Liposomal Systems/ A. Konopko, G. Litwinienko // *The Journal of organic chemistry*. - 2022. - 87(3). P. 1698–1709.
141. Label-free detection of glutathione and glutathione disulfide in biological fluid by using an alpha-hederin nanopore/ S. M. You, K. B. Jeong, D. G. Kang, [et al.] // *Biosensors & bioelectronics*. – 2024. – Vol. 262. – P.116559.
142. Left Ventricular Hypertrophy in Diabetic Cardiomyopathy: A Target for Intervention/ M. Mohan, A. Dihoum, I. R. Mordi, [et al.] // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 746382.
143. Leong, X. F. Lipid Oxidation Products on Inflammation-Mediated Hypertension and Atherosclerosis: A Mini Review/ X.F. Leong // *Frontiers in nutrition*. – 2021. – Vol. 8. – P. 717740.
144. Libby, P. Inflammation in Atherosclerosis-No Longer a Theory/ P. Libby // *Clinical chemistry*. – 2021. – Vol. 67(1). – P. 131-142.

145. Lindsay, R. T. Reactive Oxygen Species (ROS) in Metabolic Disease-Don't Shoot the Metabolic Messenger/ R. T. Lindsay, C. J. Rhodes // *International journal of molecular sciences*. - 2025. – Vol. 26(6). - P. 2622.
146. Long-term survival following on-pump and off-pump coronary artery bypass graft surgery: a propensity score-matched analysis/ B. H. Kirmani, H. Guo, O. Ahmadyur, [et al.] // *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. – 2019. – Vol. 56(6). – P. 1147-1153.
147. López-Armada, M. J. Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in Rheumatoid Arthritis/ M. J. López-Armada, J. A. Fernández-Rodríguez, F. J. Blanco // *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. – 2022. – Vol. 11 (6). - P. 1151.
148. Low ALT Levels Independently Associated with 22-Year All-Cause Mortality Among Coronary Heart Disease Patients/ N. Peltz-Sinvani, R. Klempfner, E. Ramaty, [et al.] // *Journal of general internal medicine*. – 2015. – Vol. 31(2). – P. 209-214.
149. Markers of Inflammation, Oxidative Stress, and Fibrosis in Patients with Atrial Fibrillation/ P. Pauklin, M. Zilmer, J. Eha, [et al.] // *Oxidative medicine and cellular longevity*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 4556671.
150. Mechanisms of action of metformin in type 2 diabetes: Effects on mitochondria and leukocyte-endothelium interactions / N. Apostolova, F. Iannantuoni, A. Gruevska, [et al.] // *Redox biology*. – 2020. – Vol. 34. – P. 101517.
151. Mendelian randomization estimates of alanine aminotransferase with cardiovascular disease: Guangzhou Biobank Cohort study/ L. Xu, C. Q. Jiang, T. H. Lam, [et al.] // *Human molecular genetics*. – 2017. – Vol. 26(2). – P. 430-437.
152. Meta-Analysis of Nonrandomized Studies to Assess the Optimal Timing of Coronary Artery Bypass Grafting After Acute Myocardial Infarction / F. Weigel, M. Nudy, G. Krakowski, [et al.] // *The American journal of cardiology*. – 2022. – Vol. 164. – P. 44-51.
153. Metformin, Macrophage Dysfunction and Atherosclerosis/ X. Feng, W. Chen, X. Ni, [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 682853.

154. Metformin: A Review of Potential Mechanism and Therapeutic Utility Beyond Diabetes/ S. Dutta, R.B. Shah, S. Singhal, [et al.] // Drug design, development and therapy. – 2023. – Vol. 17. - p. 1907–1932.
155. MicroRNA-181 in cardiovascular disease: Emerging biomarkers and therapeutic targets/ B. Lv, S. He, P. Li, [et al.] // FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. – 2024. – Vol. 38(9). - P. e23635.
156. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, neuroinflammation, and metabolic alterations in the progression of Alzheimer's disease: A meta-analysis of in vivo magnetic resonance spectroscopy studies/ T. Song, X. Song, C. Zhu, [et al.] // Ageing research reviews. – 2021. – Vol. 72. – P. 101503.
157. Mitochondrial Glutathione in Cellular Redox Homeostasis and Disease Manifestation/ T. H. Chen, H. C. Wang, C. J. Chang, [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2024. – Vol. 25(2). – P. 1314.
158. Molecular insights of NADPH oxidases and its pathological consequences/ B.N. Waghela, F.U. Vaidya, Y. Agrawal, [et al.] // Cell biochemistry and function. – 2021. – Vol. 39(2). – P. 218–234.
159. Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus/ H. Yaribeygi, T. Sathyapalan, S. L. Atkin, [et al.] // Oxidative medicine and cellular longevity. – 2020. – Vol. 2020. – P.8609213.
160. Mui, D. Mitochondrial scenario: roles of mitochondrial dynamics in acute myocardial ischemia/reperfusion injury/ D. Mui, Y. Zhang // Journal of receptor and signal transduction research. – 2021. – Vol. 41(1). – P. 1-5.
161. Myeloperoxidase inhibition in mice alters atherosclerotic lesion composition/ R. J. Roth Flach, C. Su, E. Bollinger, [et al.] // PloS one. – 2019. – Vol. 14(3). – P. e0214150.
162. Myeloperoxidase: A versatile mediator of endothelial dysfunction and therapeutic target during cardiovascular disease/ S. L. Maiocchi, J. Ku, T. Thai, [et al.] // Pharmacology & therapeutics. – 2021. – Vol. 221. P. 107711.
163. Myocardial ischemia/reperfusion injury: Mechanisms of injury and implications for management (Review)/ J. He, D. Liu, L. Zhao, [et al.] // Experimental and therapeutic medicine. – 2022. – Vol. 23(6)– 430.

164. Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury: Therapeutics from a Mitochondria-Centric Perspective/ M. Zhou, Y. Yu, X. Luo, [et al.] // *Cardiology*. – 2021. – Vol. 146(6). – P. 781–792.
165. Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury: Unraveling Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Emerging Prevention Strategies/ M. Sagris, A. Apostolos, P. Theofilis, [et al.] // *Biomedicines*. – 2024. – Vol.12(3). – P. 802.
166. Myocardial protection in cardiac surgery: how limited are the options? A comprehensive literature review/ A. Whittaker, M. Aboughdir, S. Mahbub, [et al.] // *Perfusion*. – 2021. – Vol. 36(4). – P. 338-351.
167. Myocardial Protection With Different Cardioplegia in Adult Cardiac Surgery: A Network Meta-Analysis/ K. Zhou, X. Zhang, D. Li, [et al.] // *Heart, lung & circulation*. – 2022. – Vol. 31(3). – P. 420-429.
168. NADPH oxidases and oxidase crosstalk in cardiovascular diseases: novel therapeutic targets/ Y. Zhang, P. Murugesan, K. Huang, [et al.] // *Nature reviews. Cardiology*. – 2020. – Vol. 17(3). – P. 170-194.
169. Natriuretic Peptides as a Prognostic Marker for Delirium in Cardiac Surgery-A Pilot Study/ T. Saller, S. Peterss, P. Scheiermann, [et al.] // *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. – 2020. – Vol. 56(6). – P. 258.
170. Neutrophil-Mediated Cardiac Damage After Acute Myocardial Infarction: Significance of Defining a New Target Cell Type for Developing Cardioprotective Drugs/ M. El Kazzi, B. S. Rayner, B. Chami, [et al.] // *Antioxidants & redox signaling*. – 2020. – Vol. 33(10). – P. 689-712.
171. Nonalcoholic fatty liver disease/ Y. C. Zhao, G. J. Zhao, Z. Chen, [et al.] // *Hypertension*. – 2020. – Vol. 75. – P. 275-284.
172. Novel Markers for Predicting Type 2 Neurologic Complications of Coronary Artery Bypass Grafting/ K. Szwed, A. Słomka, W. Pawliszak, [et al.] // *The Annals of thoracic surgery*. – 2020. – Vol. 110(2). – P. 599-607.
173. Novel Targets of Metformin in Cardioprotection: Beyond the Effects Mediated by AMPK/ S. Bolívar, L. Noriega, S. Ortega, [et al.] // *Current pharmaceutical design*. – 2021. – Vol.27 (1). - P. 80–90.

174. Nuñez-Selles, A. J. Linking oxidative stress biomarkers to disease progression and antioxidant therapy in hypertension and diabetes mellitus/ A. J. Nuñez-Selles, R. A. Nuñez-Musa, R. A. Guillen-Marmolejos // *Frontiers in molecular biosciences*. – 2025. – Vol. 12. – P. 1611842.
175. Off pump Versus On pump Coronary Artery Bypass Grafting: Short-term Outcomes/ I.H. Karabdic, S. Straus, N. Granov, [et al.] // *Acta informatica medica: AIM: journal of the Society for Medical Informatics of Bosnia & Herzegovina* – 2023. – Vol. 31 (2). – P. 107-110.
176. Omaveloxolone inhibits IL-1 β -induced chondrocyte apoptosis through the Nrf2/ARE and NF- κ B signalling pathways in vitro and attenuates osteoarthritis in vivo/ Z. Jiang, G. Qi, W. Lu, [et al.] // *Frontiers in pharmacology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 952950
177. On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery for multi-vessel coronary revascularization/ A. Zubarevich, B. Kadyraliev, V. Arutyunyan, [et al.] // *Journal of thoracic disease*. – 2020. – Vol. 12(10). – P. 5639-5646.
178. Optimising risk factors for atrial fibrillation post-cardiac surgery/ C. J. Goulden, A. Hagana, E. Ulucay, [et al.] // *Perfusion*. – 2022. – Vol. 37. - №7. – P. 675–683.
179. Oxidative Stress and Antioxidants in Atherosclerosis Development and Treatment/ A.V. Poznyak, A.V. Grechko, V.A. Orekhova, [et al.]. // *Biology (Basel)*. – 2020.- Vol. 9(3). - P. 6.
180. Oxidative stress and diabetes: antioxidative strategies/ P. Zhang, T. Li, X. Wu, [et al.] // *Frontiers of medicine*. – 2020. – Vol. 14(5). – P. 583-600.
181. Oxidative Stress and Diseases Associated with High-Altitude Exposure/ E. Pena, S. El Alam, P. Siques, [et al.] // *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. – 2022. – Vol. 11(2). – P. 267.
182. Oxidative Stress and Hypertension/ K. K. Griendling, L. L. Camargo, F. J. Rios, [et al.] // *Circulation research*. – 2021. – Vol. 127(8). – P. 993-1020
183. Oxidative Stress and Inflammation Are Associated with Coexistent Severe Multivessel Coronary Artery Stenosis and Right Carotid Artery Severe Stenosis in

Elderly Patients/X. Li, D. Guo, Y. Hu, [et al.] // *Oxidative medicine and cellular longevity*. – 2021. – Vol. 2021. - 2976447.

184. Oxidative Stress and Inflammation Induced by Environmental and Psychological Stressors: A Biomarker Perspective/ P. Ghezzi, L. Floridi, D. Boraschi, [et al.] // *Antioxidants & redox signaling*. – 2018. – Vol. 28(9). – P. 852–872.

185. Oxidative stress and its role in cancer/ M.D. Jelic, A.D. Mandic, S. M. Maricic, [et al.] // *Journal of cancer research and therapeutic*. – 2021. – Vol. 17(1). – P. 22-28.

186. Oxidative Stress and Lipid Mediators Modulate Immune Cell Functions in Autoimmune Diseases/ P. Wójcik, A. Gęgotek, N. Žarković, [et al.] // *International journal of molecular sciences*. - 2021. - Vol. 22(2). – P. 723.

187. Oxidative stress and soluble receptor for advanced glycation end-products play a role in the pathophysiology of delirium after cardiac surgery/ J. Kaźmierski, P. Miler, A. Pawlak, [et al.] // *Scientific reports*. – 2021. – Vol. 11(1). – P. 23646.

188. Oxidative Stress Biomarkers in Coronary Artery Disease/S. Simantiris, C. Papastamos, A.S. Antonopoulos, [et al.] // *Current topics in medicinal chemistry*. – 2023. - Vol. 23(22). - P. 2158–2171.

189. Oxidative stress caused by activation of NADPH oxidase 4 promotes contrast-induced acute kidney injury/ B. Y. Jeong, H. Y. Lee, C. G. Park [et al.] // *PloS one*. – 2017. – Vol. 13(1). – P. e0191034.

190. Oxidative Stress in Ischemic Heart Disease/ A. Kibel, A.M. Lukinac, V. Dambic, [et al.] // *Oxidative medicine and cellular longevity*. – 2020. - Vol. 2020. - P. 6627144.

191. Oxidative Stress in Patients before and after On-Pump and Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting: Relationship with Syntax Score/ P. Vukicevic, A. Klisic, V. Neskovic, [et al.] // *Oxidative medicine and cellular longevity*. – 2021. – Vol. 2021. – P. 3315951.

192. Oxidative Stress Markers in Inflammatory Bowel Diseases: Systematic Review/ M. Krzystek-Korpacka, R. Kempieński, M. A. Bromke, [et al.] // *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. – 2020. – Vol. 10(8). – P. 601.

193. Oxidative stress parameters and antioxidants in adults with unipolar or bipolar depression versus healthy controls: Systematic review and meta-analysis/ S. Jiménez-

Fernández, M. Gurpegui, D. Garrote-Rojas, [et al.] // *Journal of affective disorders*. – 2022. - Vol. 314. - P. 211–221.

194. Oxidative Stress Status and Liver Markers in Coronary Heart Disease/ M. Cheraghi, H. Ahmadvand, A. Maleki, [et al.] // *Reports of biochemistry & molecular biology*. – 2019. – Vol. 8(1). – P. 49-55.

195. Oxidative Stress-Induced Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases/A. Shaito, K. Aramouni, R. Assaf, [et al.] // *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*. – 2022. – Vol. 27(3). - P. 105.

196. Oxidized-LDL is a useful marker for predicting the very early coronary artery disease and cardiovascular outcomes/ X. Zhao, H. W. Zhang, R. X. Xu, [et al.] // *Personalized medicine*. – 2018. – Vol. 15(6). – P. 521-529.

197. Packer, M. Uric acid is a biomarker of oxidative stress in the failing heart: lessons learned from trials with allopurinol and SGLT2 inhibitors / M. Packer // *Journal of cardiac failure*. – 2020. – Vol. 26 (11). – P. 977-984.

198. Paclet, M. H., Regulation of Neutrophil NADPH Oxidase, NOX2: A Crucial Effector in Neutrophil Phenotype and Function/ M. H. Paclet, S. Laurans, S. Dupré-Crochet // *Frontiers in cell and developmental biology*. – 2022. – Vol. 10. – P. 945749.

199. Pala, A.A., Is the Mean Platelet Volume a Predictive Factor for Atrial Fibrillation Developing After Coronary Artery Bypass Grafting in Elderly Patients? / A. A. Pala, Y. S. Urcun // *The heart surgery forum*. – 2020. – Vol. 23(6). – P. 809-814.

200. Paraoxonase 1 low activity and SYNTAX score may predict postoperative complications after coronary artery surgery/ P. Vukicevic, A. Klisic, J. Kotur-Stevuljevic, [et al.] // *European review for medical and pharmacological sciences*. – 2021. – Vol. 25(3). – P. 1511-1521.

201. Paraoxonase 2 protects against acute myocardial ischemia-reperfusion injury by modulating mitochondrial function and oxidative stress via the PI3K/Akt/GSK-3 β RISK pathway/ D. Sulaiman, J. Li, A. Devarajan, [et al.] // *Journal of molecular and cellular cardiology*. – 2019. – Vol. 129. – P. 154-164.

202. Parkin clearance of dysfunctional mitochondria regulates ROS levels and increases survival of human chondrocytes/ M. Y. Ansari, N. M. Khan, I. Ahmad, [et al.] // *Osteoarthritis and cartilage*. – 2018. – Vol. 26(8). – P. 1087–1097.
203. Performance and validation of a simplified postoperative atrial fibrillation risk score / L. Chen, X. Du, J. Dong, [et al.] // *Pacing and clinical electrophysiology: PACE*. – 2018. – Vol. 41(9). – P. 1136-1142.
204. Pharmacodynamics of malondialdehyde as indirect oxidative stress marker after arrested-heart cardiopulmonary bypass surgery/ A. Djordjević, P. Kotnik, D. Horvat, [et al.] // *Biomedicine & pharmacotherapy*. – 2020. – Vol. 132. – P. 110877.
205. Pharmacological Protection against Ischemia-Reperfusion Injury by Regulating the Nrf2-Keap1-ARE Signaling Pathway/ B. I. Ucar, G. Ucar, S. Saha, [et al.] // *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. – 2021. – Vol. 10(6). – P. 823.
206. Postoperative Atrial Fibrillation Following Cardiac Surgery: From Pathogenesis to Potential Therapies/ Y. Rezaei, M. M. Peighambari, S. Naghshbandi, [et al.]. // *American journal of cardiovascular drugs: drugs, devices, and other interventions*. -2020. – Vol. 20(1). – P. 19-19.
207. Postoperative Cognitive Dysfunction: A Review/ N. Anand, R. Gupta, S. P. Mishra, [et al.] // *Asian journal of anesthesiology*. – 2024. - Vol. 62(1). – P.1–11.
208. Potent Antioxidant and Anti-Tyrosinase Activity of Butein and Homobutein Probed by Molecular Kinetic and Mechanistic Studies/ W. Pan, I. Giovanardi, T. Sagynova, [et al.] // *Antioxidants (Basel)*. – 2023. - 12(9). – P. 1763.
209. Prdx1 alleviates cardiomyocyte apoptosis through ROS-activated MAPK pathway during myocardial ischemia/reperfusion injury / W. Guo, X. Liu, J. Li, [et al.] // *International Journal of Biological Macromolecules*. - 2018. - Vol. 112. - P. 608–615.
210. Predicting acute kidney injury following nonemergent cardiac surgery: A preoperative scorecard/ A. T. Mokhtar, K. Tennankore, S. Doucette, [et al.] // *Journal of cardiac surgery*. – 2021. – Vol. 36(7). – P. 2204–2212.
211. Predicting postoperative ischemic stroke problems in patients following coronary bypass surgery using neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and red

- blood cell distribution width values/ D. Tatlisuluoglu, B. Tezcan, İ. Mungan, [et al.]. // *Kardiochirurgia i torakochirurgia polska*. – 2022. – Vol. 19(2). – P. 90-95.
212. Preoperative plasma biomarkers associated with atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery/ X. Y. Li, H. T. Hou, H. X. Chen, [et al.] // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2021. – Vol. 162(3). – P. 851-863.
213. Preoperative red cell distribution width predicts postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass grafting/ J. Wan, P. Luo, X. Du, [et al.] // *Bioscience reports*. – 2020. – Vol. 40(4). – P. BSR20194448.
214. Preoperative Serum Alkaline Phosphatase and Clinical Outcome of Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery/ T. K. Kim, D. M. Hong, Y. H. Choi, [et al.] // *Circulation journal*. – 2017. – Vol. 81(6). – P. 799-805.
215. Preoperative values of inflammatory markers predict clinical outcomes in patients after CABG, regardless of the use of cardiopulmonary bypass/ D. Plicner, J. Stoliński, M. Wąsowicz, [et al.] // *Indian heart journal*. – 2016. – Vol. 68. – P. 10-15.
216. Prognostic value of coronary artery calcium score in symptomatic individuals: A meta-analysis of 34,000 subjects/ M. S. Lo-Kioeng-Shioe, D. Rijlaarsdam-Hermsen, R. T. van Domburg, [et al.] // *International journal of cardiology*. – 2020. – Vol. 299. – P. 56-62.
217. Propensity score analysis comparing off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in older adults/ S. Ogawa, Y. Mori, T. Batkhishig, [et al.] // *General thoracic and cardiovascular surgery*. – 2023. – Vol. 71(9). - P. 498–504.
218. Protective effect of dimethyl fumarate on oxidative damage and signaling in cardiomyocytes/ Y. Kuang, Y. Zhang, Z. Xiao, [et al.] // *Molecular medicine reports*. – 2020. – Vol. 22(4). – P. 2783-2790.
219. Qin, S. LDL and HDL Oxidative Modification and Atherosclerosis / S. Qin // *Advances in experimental medicine and biology*. – 2020. - Vol. 1276. - P.157–169.
220. Quantification and prospective evaluation of serum NfL and GFAP as blood-derived biomarkers of outcome in acute ischemic stroke patients/ F. Ferrari, D. Rossi, A. Ricciardi, [et al.] // *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the*

International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism. – 2023. - Vol. 43(9). - P. 1601–1611.

221. Recent advances and perspectives of postoperative neurological disorders in the elderly surgical patients/ B. Liu, D. Huang, D., Y. Guo, [et al.] // *CNS neuroscience & therapeutics*. – 2022. – Vol. 28(4). – P.470-483.

222. Redox-related biomarkers in human cardiovascular disease - classical footprints and beyond/ A. Daiber, O. Hahad, I. Andreadou, [et al.] // *Redox biology*. – 2021. - Vol. 42. – P. 101875.

223. Reexamination of a meta-analysis of the effect of antioxidant supplementation on mortality and health in randomized trials / H. K. Biesalski, T. Grune, J. Tinz, [et al.] // *Nutrients*. – 2010. – Vol. 29(9). – P. 929-949.

224. Relationship between platelet mass index and postoperative atrial fibrillation after elective coronary artery bypass surgery: a retrospective study/ O. Guzelburc, A. Zengin, M. Karatas, [et al.] // *Herz*. – 2023. - Vol. 48(4), P. 309–315.

225. Relationship between serum uric acid levels and different types of atrial fibrillation: An updated meta-analysis/ X. Wang, Y. Hou, X. Wang, [et al.] // *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. – 2021. - Vol. 31 (10). - P. 2756–2765.

226. Risk factors for postoperative delirium after cardiac surgical procedures with cardioplegic arrest/ T. B. Andrasi, I. Talipov, G. Dinges, [et al.] // *European journal of cardio-thoracic surgery*. – 2022. – Vol. 62(1). – P. ezab570.

227. Risk-adjusted analysis of long-term outcomes after on- versus off-pump coronary artery bypass grafting/ M. A. Deutsch, A. Zittermann, A. Renner, [et al.] // *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. – 2021. – Vol. 33(6). – P. 857-865.

228. Roger, V. L. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective / V. L. Roger // *Circulation research*. – 2021. – Vol. 128(10). – P. 1421-1434.

229. Roginsky, V. Chain-breaking antioxidant activity of natural polyphenols as determined during the chain oxidation of methyl linoleate in Triton X-100 micelles/ V. Roginsky // *Archives of biochemistry and biophysics*. - 2003. – Vol. 414(2) – P. 261–270.

230. Roginsky, V. Kinetics of oxidation of hydroquinones by molecular oxygen. Effect of superoxide dismutase/ V. Roginsky, T. Barsukova // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions*. - 2000. – Vol. 2. – P. 1575–1582.
231. Role of Oxidative Stress in Reperfusion following Myocardial Ischemia and Its Treatments/ M. Xiang, Y. Lu, L. Xin, [et al.] // *Oxidative medicine and cellular longevity*. – 2021. – Vol. 2021. - P. 6614009.
232. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease/ Z. Chen, R. Tian, Z. She, [et al.] // *Free radical biology & medicine*. – 2020. – Vol. 152. – P. 116-141.
233. Sanghai, N. Biochemical and Molecular Pathways in Neurodegenerative Diseases: An Integrated View/ N. Sanghai, G. K. Tranmer // *Cells*. – 2023. – Vol. 12(18). – P. 2318.
234. Selenium, antioxidants, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials/ D. Jenkins, D. Kitts, E. L. Giovannucci, [et al.] // *The American journal of clinical nutrition*. – 2020. – Vol. 112(6). – P. 1642-1652.
235. Serum Bilirubin Associated with Stroke Severity and Prognosis: Preliminary Findings on Liver Function after Acute Ischemic Stroke/ H. Duan, Z. Cheng, H. J. Yun, [et al.] // *Neurological research*. – 2023. – Vol. 45. - №1. – P.62-69.
236. Setanaxib (GKT137831) Ameliorates Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity by Inhibiting the NOX1/NOX4/Reactive Oxygen Species/MAPK Pathway/ H. Zheng, N. Xu, Z. Zhang, [et al.] // *Frontiers in pharmacology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 823975.
237. Shaik, N. F. Platelets as drivers of ischemia/reperfusion injury after stroke/ N. F. Shaik, R. F. Regan, U. P. Naik // *Blood advances*. – 2021. – Vol. 5(5). – P. 1576-1584.
238. Short-term outcomes of on- vs off-pump coronary artery bypass grafting in patients with left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis/ Z. Guan, X. Guan, K. Gu, [et al.] // *Journal of cardiothoracic surgery*. – 2020. – Vol. 15(1). – P. 84.
239. Sies, H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine / H. Sies // *Redox Biology*. – 2015. – Vol. 4. – P. 180–183.

240. Sodium thiocyanate treatment attenuates atherosclerotic plaque formation and improves endothelial regeneration in mice/ A. Zietzer, S. T. Niepmann, B. Camara, [et al.] // *PloS one*. – 2019. – Vol. 14(4). – P. e0214476.
241. Soto Conti, C. P. Bilirubin: The toxic mechanisms of an antioxidant molecule/ C. P. Soto Conti // *Archivos argentinos de pediatria*. - 2021. – Vol. 119(1). – P. e18-e25.
242. Spirometry Assessment and Correlation With Postoperative Pulmonary Complications in Cardiac Surgery Patients/ M. Alam, M. I. Shehzad, S. Hussain, [et al.]. // *Cureus*. – 2020. - Vol. 12(10). – P. e11105.
243. Stress hyperglycemia and poor outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis/ A.H. Alkatiri, N. Qalby, I. Mappangara, [et al.] // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2024. – Vol. 11. - 1303685.
244. Substituted p-hydroquinones as inhibitors of lipid peroxidation/ V. Roginsky, T. Barsukova, D. Loshadkin, [et al.] // *Chemistry and physics of lipids*. – 2003. – Vol.125(1) – c. 49–58.
245. Targeted pharmacotherapy for ischemia reperfusion injury in acute myocardial infarction/ A. Rout, U. S. Tantry, M. Novakovic, [et al.] // *Expert opinion on pharmacotherapy*. – 2020. – Vol. 21(15). – P. 1851–1865.
246. Ten-Year Outcomes of Off-Pump vs On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in the Department of Veterans Affairs: A Randomized Clinical Trial/ J. A. Quin, T.H. Wagner, B. Carr. Hattler, [et al.] // *JAMA surgery*. - 2022. – Vol. 157(4). - P. 303–310.
247. The Nox1/4 Dual Inhibitor GKT137831 or Nox4 Knockdown Inhibits Angiotensin-II-Induced Adult Mouse Cardiac Fibroblast Proliferation and Migration. AT1 Physically Associates With Nox4 / N. K. Somanna, A. J. Valente, M. Krenz, [et al.] // *Journal of cellular physiology*. – 2016. – Vol. 231(5). – P. 1130-1141.
248. The physiology of bilirubin: health and disease equilibrium/ L. Vitek, T.D. Jr.Hinds, D.E. Stec, [et al.] // *Trends in molecular medicine*. – 2023. - Vol. 29(4). P. 315–328.
249. The Prognostic Value of Derivatives-Reactive Oxygen Metabolites (d-ROMs) for Cardiovascular Disease Events and Mortality: A Review/ F. Pigazzani, D. Gorni, K. A. Dyar, [et al.] // *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. – 2022. – Vol. 11(8). - 1541.

250. The relation between intensity and complexity of coronary artery lesion and oxidative stress in patients with acute coronary syndrome/ T. Turan, Ü. Menteşe, M. T. Ağaç, [et al.] // *Anatolian journal of cardiology*. – 2015. – Vol. 15(10). – P. 795-800.
251. The Role of Advanced Glycation End-Products in the Pathophysiology and Pharmacotherapy of Cardiovascular Disease/ K. O. Mota, C. M. L. de Vasconcelos, L. A. Kirshenbaum, [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2025. – Vol. 26. - №15. - 7311.
252. The Role of PKC-MAPK Signalling Pathways in the Development of Hyperglycemia-Induced Cardiovascular Complications/ F.F. Jubaidi, S. Zainalabidin, I.S. Taib, [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2022. - Vol. 23(15). - 8582.
253. The Role of Potential Oxidative Biomarkers in the Prognosis of Acute Ischemic Stroke and the Exploration of Antioxidants as Possible Preventive and Treatment Options/ F. Z. Kamal, R. Lefter, H. Jaber, [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2023. – Vol. 24(7). – P. 6389.
254. The Roles of Neutrophil-Derived Myeloperoxidase (MPO) in Diseases: The New Progress/ W. Lin, H. Chen, X. Chen, [et al.] // *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. – 2024. – Vol. 13(1). - 132.
255. The spectrum of myocardial homeostasis mechanisms in the settings of cardiac surgery procedures (Review)/ E. Papadakis, M. Kanakis, A. Kataki, [et al.] // *Molecular medicine reports*. – 2020. – Vol. 17(2). – P. 2089–2099.
256. The superoxide radical switch in the biology of nitric oxide and peroxynitrite/ L. Piacenza, A. Zeida, M. Trujillo, [et al.] // *Physiological reviews*. – 2022. – Vol. 102(4). – P.1881-1906.
257. Therapeutic inhibition of MPO stabilizes pre-existing high risk atherosclerotic plaque/ W. Chen, S. Tumanov, S. M. Kong, [et al.] // *Redox biology*. – 2022. – Vol. 58. – P. 102532.
258. Toro-Pérez, J. Contribution of oxidative stress in the mechanisms of postoperative complications and multiple organ dysfunction syndrome/ J. Toro-Pérez, R. Rodrigo // *Redox report : communications in free radical research*. – 2021. – Vol. 26(1). – P. 35-44.

259. Transcription Factor NRF2 as a Therapeutic Target for Chronic Diseases: A Systems Medicine Approach/ A. Cuadrado, G. Manda, A. Hassan, [et al.] // *Pharmacological reviews*. – 2018. – Vol. 70(2). – P. 348-383.
260. Triazolopyrimidines identified as reversible myeloperoxidase inhibitors/ F. Duclos, L. M. Abell, D. G. Harden, [et al.]. // *MedChemComm*. – 2017. – Vol. 8(11). – P. 2093-2099.
261. Tsikas, D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges/ D. Tsikas // *Analytical biochemistry*. – 2017. – Vol. 524. – P. 13-30.
262. Unraveling the role of oxidative stress and lipid status parameters in the onset of preeclampsia/ P. Cabunac, N. Karadžov Orlić, D. Ardalić, [et al.] // *Hypertension in pregnancy*. – 2021. – Vol. 40(2). – P. 162-170.
263. Uppu, R. M. Measurement of Oxidative Stress Status in Human Populations: A Critical Need for a Metabolomic Profiling/ R. M. Uppu, D. Woods, N. L. Parinandi // *Measuring Oxidants and Oxidative Stress in Biological Systems*, edited by Lawrence J. Berliner et. al., Springer. – 2020. – Chapter 8. – P. 123-131.
264. U-Shaped Relationship Between Cardiovascular Mortality and Serum Uric Acid May Be Attributed to Stroke- and Heart-Specific Mortality, Respectively, Among Hypertensive Patients: A Nationally Representative Cohort Study / H. You, K. Chen, P. Han, [et al.] // *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. – 2021. – Vol. 27. – P. e928937.
265. Usta, S. Can Peroperative Neutrophil To Lymphocyte Ratio Change (Deltanlr) Be Used as a Parameter in Predicting Acute Renal Failure Following Coronary Bypass Operations With Cardiopulmonary Bypass? / S. Usta, M. Abanoz // *The Heart Surgery Forum*. – 2021. – Vol. 24(1). – P. E194-E200.
266. Wang, W. Oxidative Stress and Antioxidant Treatments in Cardiovascular Diseases / W. Wang, P. M. Kang // *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. – 2020. – Vol. 9(12). – P.1292.
267. Wang, X. Serum bilirubin and ischaemic stroke: a review of literature / X. Wang, D. Wu, P. Zhong // *Stroke and vascular neurology*. – 2020. – Vol. 5(2). – P. 198-204.

268. Webers, A. The role of innate immune responses and neuroinflammation in amyloid accumulation and progression of Alzheimer's disease/ A. Webers, M. T. Heneka, P. A. Gleeson // *Immunology and cell biology*. – 2020. – Vol. 98. – P. 28-41.
269. Wronska, A. The Role of microRNA in the Development, Diagnosis, and Treatment of Cardiovascular Disease: Recent Developments/ A. Wronska // *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. - 2023. – Vol. 384(1). - P. 123–132.
270. Xanthine oxidase and uric acid as independent predictors of albuminuria in patients with diabetes mellitus type 2 / A. Klisic, G. Kocic, N. Kavacic, [et al.] // *Clinical and experimental medicine*. – 2018. – Vol. 18. - P. 283–290.
271. Xanthine oxidoreductase: A leading actor in cardiovascular disease drama/ L. Polito, M. Bortolotti, M.G. Battelli, [et al.] // *Redox biology*. – 2021. – Vol. 48. – P. 102195.
272. Yu, L. Megakaryocytic Leukemia 1 Bridges Epigenetic Activation of NADPH Oxidase in Macrophages to Cardiac Ischemia-Reperfusion Injury/ L. Yu, G. Yang, X. Zhang // *Circulation*. – 2018. – Vol. 138(24). - P. 2820-2836.
273. Yu, W. Uric Acid and Cardiovascular Disease: An Update From Molecular Mechanism to Clinical Perspective / W. Yu, J. D. Cheng // *Frontiers in pharmacology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 582680.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

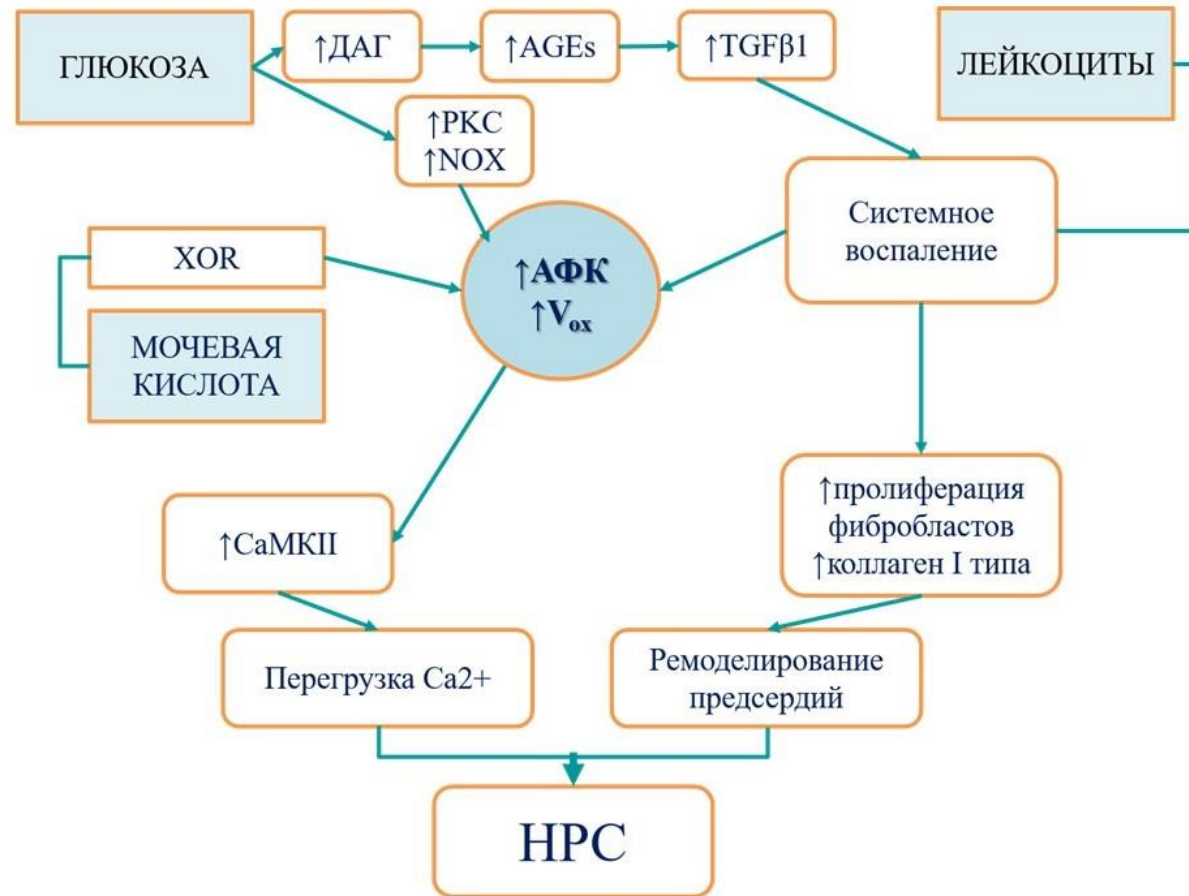


Рисунок А.1 - Связь цитобioхимических параметров и скорости индуцированного окисления крови с развитием НПС

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

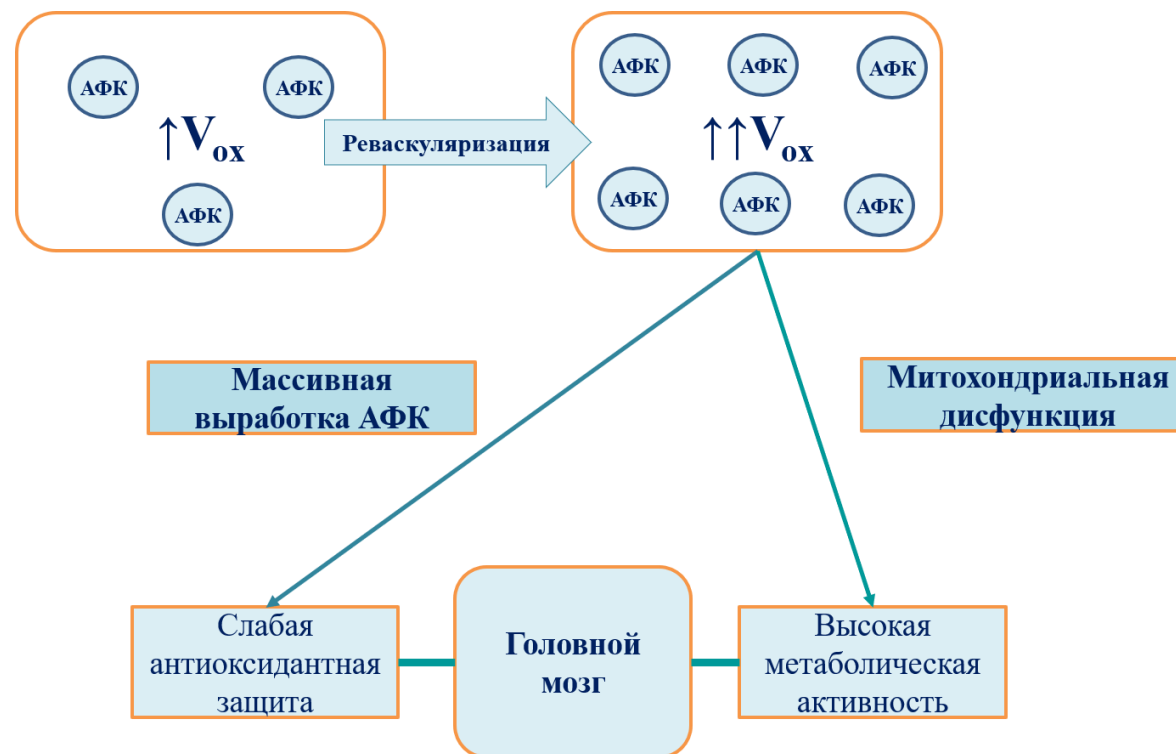


Рисунок Б.1 - Связь скорости индуцированного окисления крови и развития ПОКД