

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ • ORIGINAL ARTICLES

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ АМИНОТИОЛОВ В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Шумаков Д.В.¹, Донцов В.В.*¹, Зыбин Д.И.¹, Иванов А.В.²,
 Попов М.А.¹, Агафонов Е.Г.¹, Пронина В.П.¹, Золотарева Л.С.^{3,4},
 Взваров С.А.¹, Масленников Р.А.¹

DOI: 10.25881/20728255_2025_20_4_4

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский
 клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

² ФГБНУ Научно-исследовательский институт общей патологии
 и патофизиологии, Москва

³ Институт материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ
 им. Н.И. Пирогова, Москва

⁴ ДГКБ им. Н.Ф. Филатова, Москва

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

Цель – определить роль уровня маркеров окислительного стресса у пациентов с ИБС при хирургической реваскуляризации миокарда.

Материал и методы. Исследование выполнено на базе ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского».

Проведено проспективное обследование 40 пациентов и 40 здоровых добровольцев: 1 группа – пациенты (n = 40) с многососудистым поражением коронарных артерий, которым была выполнена операция полной реваскуляризации миокарда в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в период с января 2022 г. по январь 2023 г.; 2 группа – здоровые добровольцы (n = 40), группа контроля для расчета норм уровня аминотиолов в крови.

Результаты. Уровень глутатиона до операции, мкмоль/л (GSH, мкМ) в группе исследования был статистически значимо ниже уровня глутатиона у здоровых добровольцев (787,2±170,9 в группе исследования и 1019,9±106,4 в группе здоровых добровольцев, p<0,001).

Группы статистически значимо не различались по уровню окисленной формы глутатиона (GSSG), мкмоль/л (p = 0,665). Соотношение глутатиона и дисульфида глутатиона было статистически значимо выше у здоровых добровольцев в сравнении с пациентами из основной группы (p<0,001).

Уровень цистеина и глутатиона у пациентов группы исследования снижался в динамике (p<0,001).

Уровень цистеина после операции, мкмоль/л коррелировал с амплитудой систолического движения фиброзного кольца митрального клапана (MAPSE) (R = 0,380, p = 0,048).

Уровень глутатиона, мкмоль/л до операции отрицательно коррелировал с уровнем глюкозы до операции (R = -0,225, p = 0,044), ИЛП до операции (R = -0,284, p = 0,011), Е/А до операции (R = -0,291, p = 0,009), Ve*(лат) до операции (R = -0,463, p = 0,003), положительно коррелировал с MAPSE (R = 0,326, p = 0,003) и TAPSE (R = 0,479, p<0,001) до операции.

CHANGES IN THE LEVEL OF AMINOTHIOLS IN THE BLOOD OF PATIENTS WHO UNDERWENT CARDIAC SURGERY

Shumakov D.V.¹, Dontsov V.V.*¹, Zybin D.I.¹, Ivanov A.V.², Popov M.A.¹,
 Agafonov E.G.¹, Pronina V.P.¹, Zolotareva L.S.^{3,4}, Vzvarov S.A.¹,
 Maslennikov R.A.¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy, Moscow

² Institute of general pathology and pathophysiology, Moscow

³ Institute of Motherhood and Childhood, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

⁴ O.M. Filatov City Clinical Hospital №15, Moscow

Abstract. The plasma pool of aminothiols, on the one hand, has a significant effect on the metabolism of glutathione in the tissues of blood vessels and the heart, and on the other hand, it may reflect its disorders. CABG, in turn, can be considered as a procedure that triggers stress and adaptive mechanisms that can significantly affect the metabolism of aminothiols. However, to date, data on this effect of CABG is fragmentary. To understand the processes occurring in the aminothiol system in coronary heart disease and CABG, it is important to detect not only shifts in the concentrations of these markers, but also to identify the presence or absence of their association with each other. Currently, there is still insufficient information about the features of the aminothiol system in patients with coronary heart disease and about changes in this system in the postoperative period after CABG.

Material and methods. The present study was performed on the basis of the M.F. Vladimirovsky State Medical University of the Russian Academy of Sciences.

A prospective examination of 40 patients and 40 healthy volunteers was conducted: group 1 – patients (n = 40) with multivessel coronary artery disease who underwent complete myocardial revascularization at the M. F. Vladimirovsky State Medical University in the period from January 2022 to January 2023; group 2 – healthy volunteers (n = 40), a control group for calculating the norms of the level of aminothiols in the blood.

Results. The level of glutathione before surgery, mmol/l (GSH, mkm) in the study group was statistically significantly lower than the level of glutathione in healthy volunteers (787.2±170.9 in the study group and 1019.9±106.4 in the group of healthy volunteers, p<0.001).

The groups did not significantly differ in the level of the oxidized form of glutathione (GSSG), mkmol/l (p = 0.665). The ratio of glutathione and glutathione disulfide was statistically significantly higher in healthy volunteers compared with patients from the main group (p<0.001).

The level of cysteine and glutathione in the study group decreased in dynamics (p<0.001).

The level of cysteine after surgery, mmol/l correlated with the amplitude of systolic movement of the mitral valve fibrous ring (MAPSE) (R = 0.380, p = 0.048).

* e-mail: vvdontsov@yandex.ru

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

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

Заключение. Проанализированы изменения в двух взаимосвязанных биохимических циклах – цикле S-аденозилметионина и цикле глутатиона, происходящих у пациентов с кардиохирургическими заболеваниями в ответ на оперативное вмешательство. В послеоперационном периоде наблюдали снижение уровня глутатиона в крови у пациентов, перенесших АКШ.

Наблюдали защитные эффекты S-аденозилметионина, цистеина и глутатиона после операции АКШ, высокий окислительно-восстановительный потенциал аминотиолов отрицательно коррелирует с тяжестью клинического состояния пациентов, оцененной с использованием ЭхоКГ и лабораторных методов обследования.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, аминотиолы, глутатион, гомоцистеин, коронарное шунтирование.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности, по оценкам, в 2019 г. от них умерло 17,9 млн. человек, что составляет 32% всех случаев смерти в мире.

Помимо медикаментозной терапии, в основном состоящей из контроля стенокардии и предотвращения или реверсии прогрессирования бляшек, доступны две ключевые инвазивные стратегии, направленные на восстановление адекватного кровоснабжения участков миокарда, недостаточно снабжаемых вследствие тяжелого коронарного стеноза или окклюзии сосудов: чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и аортокоронарное шунтирование (АКШ). Эффективность АКШ продемонстрирована во множестве исследований [1].

Цистеин, гомоцистеин, глутатион (γ -глутамилцистеинил-глицинтрипептид) и цистеинилглицин представляют собой метаболически родственные низкомолекулярные аминотиолы, участвующие в антиоксидантной защите и окислительно-восстановительном контроле тиолов во многих клеточных и внеклеточных процессах [2].

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

При состояниях, связанных с окислительным стрессом, наблюдается общее увеличение потребности глутатиона в антиоксидантных реакциях, реакциях конъюгации и восстановлении дисульфидов белков. Так, повышение уровня bGSH наблюдалось в раннем послеоперационном периоде при АКШ в условиях искусственного крово-

The level of glutathione, mmol/l before surgery was negatively correlated with the level of glucose before surgery ($R = -0,225$, $p = 0,044$), iLP before surgery ($R = -0,284$, $p = 0,011$), E/A before surgery ($R = -0,291$, $p = 0,009$), Ve" (Latin) before surgery ($R = -0,463$, $p = 0,003$), positively correlated with MAPSE ($R = 0,326$, $p = 0,003$) and TAPSE ($R = 0,479$, $p < 0,001$) before surgery.

The level of glutathione, mmol/l one year after surgery was negatively correlated with EF ($R = -0,317$, $p = 0,046$), positively correlated with TAPSE ($R = 0,334$, $p = 0,035$) before surgery, with CSR ($R = 0,335$, $p = 0,035$), IXO ($R = 0,319$, $p = 0,045$) in the long-term period, negatively – with glucose levels ($R = -0,315$, $p = 0,048$) and EF ($R = -0,344$, $p = 0,030$).

In the long term, one year after surgery, the quality of life of the patients in the study group was lower than the quality of life of healthy volunteers (4.5 (3; 7) and 0 (0;0), Mann-Whitney criterion, $p < 0,001$).

Conclusion. In our article, we analyzed changes in two interrelated biochemical cycles, the S-adenosylmethionine cycle and the glutathione cycle, occurring in patients with cardiac surgery in response to surgery. In the postoperative period, we observed a decrease in blood glutathione levels in patients undergoing cardiac surgery (CABG).

In the course of our study, we observed the protective effects of S-adenosyl methionine, cysteine, and glutathione after coronary artery bypass surgery, and the high redox potential of aminothiols negatively correlates with the severity of the patients' clinical condition, assessed using instrumental (echocardiography) and laboratory examination methods.

Keywords: coronary heart disease, glutathione, homocysteine, coronary bypass surgery.

обращения [4]. Более 99% пула bGSH сосредоточено в эритроцитах, поэтому после массивной кровопотери (более 10% объема циркулирующей крови) происходит гемодилюция и уровень bGSH должен снижаться. Однако в исследовании [5] через 7 суток после АКШ обнаружено повышение концентрации GSH в эритроцитах.

Установлено, что гипергликемия индуцирует ферроптоз по оси p53/xc-/глутатион [6]. Ингибирование транспорта глюкозы смягчает повреждение сердечной функции *in vivo* на модели диабетической кардиомиопатии и повышает уровень глутатиона в клетках [7].

Данные о влиянии АКШ на аминотиолы плазмы неполны и противоречивы. Нам не удалось найти информацию об изменении tCys, tCG и tGSH в системном кровообращении в раннем послеоперационном периоде после АКШ. Установлено, что с первых минут реперфузии и в первые сутки после операции уровень восстановленного глутатиона в плазме крови существенно снижается, однако не известно, как этот показатель меняется в последующий период. Значительное увеличение GSSG в крови/плазме и дисульфида GSH-Cys в плазме также было обнаружено в первые 30 мин. реперфузии при холодовой интермиттирующей кардиоopleгии [8]. В исследовании Jeremy JY и соавт. [9] повышение уровня tHcy наблюдалось через 6 суток после АКШ. Однако, в других исследованиях не обнаружилось повышения этого показателя на 5-е сутки, а выявили его снижение в первые сутки. В исследовании [8] также наблюдалось снижение tHcy в первые сутки с последующим увеличением выше исходного уровня. Эти данные свидетельствуют о том, что наибольшие изменения уровня аминотиолов плазмы в послеоперационном периоде происходят в первые часы и их уровень стабилизируется в течение нескольких суток.

Интересно отметить, что по данным метаболомного анализа плазмы крови, полученной непосредственно от

больных во время АКШ, содержание восстановленного цистеина и H₂S во внутренней грудной артерии было заметно выше, чем в восходящей аорте [10]. Это указывает на то, что донор шунта – внутренняя грудная артерия – имеет более стабильную систему регуляции метаболизма метионина и, таким образом, может оказывать благоприятное паракринное воздействие на миокард. Эти метаболиты, вероятно, влияют на реваскуляризацию миокарда посредством вазодилатационного, антиатеросклеротического и антиоксидантного действия.

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

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского».

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

Проведено проспективное обследование 40 пациентов и 40 здоровых добровольцев: 1 группа – пациенты ($n = 40$), с многососудистым поражением коронарных артерий, которым была выполнена операция полной реваскуляризации миокарда в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского в период с января 2022 г. по январь 2023 г.; 2 группа – здоровые добровольцы ($n = 40$), группа контроля для расчета норм уровня аминотиолов в крови.

Критерии включения для всех участников исследования: информированное согласие на участие в исследовании; критерии включения в группу здоровых добровольцев: возраст от 18 до 55 лет, отсутствие хронических заболеваний, многососудистое поражение коронарных артерий; полная реваскуляризация миокарда; критерии невключения для всех участников исследования: информированное несогласие на участие в исследовании до его начала, отказ от проведения исследования до его начала, любое состояние, которое,

по мнению исследователя, может подвергнуть субъект опасности или повлиять на результат исследования, пациенты с ОКС; критерии исключения для всех участников исследования: отказ от участия в исследовании после его начала, развитие ОИМ, возникновение необходимости проведения реанимационных мероприятий, возникновение в ходе исследования любого состояния, которое, по мнению исследователя, может подвергнуть субъект опасности или повлиять на результат исследования.

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

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

До начала терапии проводилась оценка состояния пациентов клиническими методами обследования. Выполнялся анализ жалоб и истории болезни. У пациентов основной группы наблюдались: легочная гипертензия – 8 (20%) случаев, нарушения ритма – 13 (32,5%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 40 (100%), постинфарктный кардиосклероз – 24 (60%), аневризма левого желудочка – 3 (7,5%), дислипидемия – 2 (5%) случаев. У здоровых добровольцев хронических заболеваний не было.

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

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

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

ЭхоКГ выполнялось на ультразвуковом сканере экспертного класса Toshiba Artida, Япония с датчиком 2,5–3,5 МГц. Протокол исследования предусматривает оценку параметров насосной и сократительной функции миокарда ЛЖ, таких как фракция выброса (ФВ), среднее отношение ранней диастолической скорости потока митрального клапана к средней ранней диастолической скорости движения митрального кольца (E/e_{ср}), отношение ранней и поздней митральной скорости (E/A), систолическая экскурсия плоскости митрального кольца (MAPSE), систолическая экскурсия кольца трёхстворчатого клапана (TAPSE). Линейные размеры измерялись в продольном сечении ЛЖ в 2-D режиме, учитывая изменение формы полости ЛЖ в систолу и диастолу, такие как конечный диастолический объем (КДО), Индекс КДО, конечный систолический объем (КСО), индекс КСО.

Анализ уровня аминотиолов в плазме крови

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

Определение аминотиолов в плазме (цистеина, цистеинил-глицина и гомоцистеина) проводили с помощью жидкостной хроматографии. Сначала к 50 мкл плазмы добавляли 10 мкл 0,1 М дитиотреитола, 10 мкл 0,5 мМ пенициллина, 10 мкл 0,4 М Na-фосфатного буфера (pH 8,0), 8 мкл 1 М NaOH и 12 мкл воды, и смесь инкубировали в течение 30 мин. при 37 °С. Затем добавляли 300 мкл 67 мМ 5,5'-дитиобис-(2-нитробензойной кислоты) в ацетонитриле с 10% этанола, и после перемешивания и центрифугирования (5 мин. при 15 000× g) к 300 мкл супернатанта добавляли 10 мкл 1 М HCl и 150 мкл CHCl₃. После интенсивного перемешивания смесь центрифугировали в течение 2 мин. при 3000×g и отбирали верхнюю фазу, которую высушивали в вакууме (30 мин. при 45 °С). Остаток повторно растворяли в 200 мкл воды. Затем 10 мкл образца вводили в хроматограф (Acquity UPLC H-class, Waters, Milford, MA, USA). Хроматографию проводили с использованием колонки Zorbax Eclipse plus C18 Rapid Resolution HD (150 мм × 2,1 мм × 1,8 мкм; Agilent, Санта-Клара, Калифорния, США) с градиентом ацетонитрила от 2,5% до 14% в присутствии 0,15 М ацетата NH₄ с 0,1% муравьиной кислоты в течение 7 мин. при потоке 0,15 мл/мин. (температура колонки: 40 °С), затем колонку промывали 50% ацетонитрилом (1 мин.) и 2,5% ацетонитрилом (6 мин.). Сигнал детектировали с использованием уровня поглощения при 330 нм. Точность анализа была в пределах 5%, а правильность составила 93–104%.

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

Методы лечения

По поводу ИБС 40 (100%) пациентов основной группы получили хирургическое лечение. Операции выполнялись по принятой методике. После обработки операционного поля раствором антисептика проводилась стернотомия. Выделялась левая внутригрудная артерия, параллельно обрабатывалась вена с нижней конечности. Всем пациентам выполнялось коронарное шунтирование на работающем сердце без применения искусственного кровообращения в условиях оптимальной гепаринизации. Первым этапом, с помощью стабилизатора миокарда создавалась экспозиция передней межжелудочковой артерии (ПМЖВ). Артерия вскрывалась, устанавливался интракоронарный шунт необходимого размера. Формировался анастомоз левой внутренней грудной артерии (ЛВГА) с ПМЖВ непрерывным обвивным швом нерасщепляющимся шовным материалом (пролен 8/0) по типу «конец в бок». Следующим этапом, по аналогичной методике накладывались дистальные анастомозы венозных шунтов с коронарными артериями русла огибающей и правой коронарных артерий. Боковое отжатие аорты. Накладывались проксимальные анастомозы венозных шунтов по типу «конец в бок». Проводилась профилактика воздушной эмболии. Вводился протамин для нейтрализации гепарина. Выполнялись гемостаз с применением диатермокоагуляции и послойное ушивание раны.

В работе проанализированы выборки из 40 пациентов и 40 здоровых добровольцев. Статистическая обработка осуществлялась с помощью Microsoft Office Excel и пакета программ SPSS 13.0. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха, среднего и стандартного отклонения или долей, % в зависимости от типа распределения. Для описания норм (данных здоровых добровольцев) приведены также 2,5 и 97,5 процентиля и диапазон значений (минимум, максимум). Группы сравнивались с использованием Т-критерия Стьюдента, критерия Манна-Уитни (количественные и порядковые данные) или критерия хи-квадрат с поправкой Йейтса на непрерывность и точного критерия Фишера (для но-

минальных показателей) (в зависимости от типа данных и типа распределения). Для оценки основной группы в динамике был использован критерий Фридмана. Для оценки корреляций – коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5%.

Результаты исследования и обсуждение

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

Уровень аминотиолов в крови у здоровых добровольцев (предполагаемая норма) представлен в таблице 1.

Уровень глюкозы в группе здоровых добровольцев был статистически значимо ниже, чем у пациентов группы исследования (5 (4,6; 5,3) ммоль/л у здоровых добровольцев и 5,35 (4,65; 6,575) ммоль/л у пациентов группы исследования, $p = 0,023$). Более выраженная гипергликемия, вероятно, патогенетически связана с атеросклеротическим поражением сосудов у пациентов группы исследования, приведшим к поражению коронарного русла (согласуется с более высокой частотой ИБС у данной группы пациентов) и необходимости хирургического вмешательства.

В отдаленном периоде (через год после перенесенного оперативного вмешательства и при повторном измерении в группе здоровых добровольцев) уровень лейкоцитов ($6,2 (5,2; 7,2) 10^9/\text{л}$ в группе здоровых добровольцев и $7,2 (6,2; 8,1) 10^9/\text{л}$ у пациентов группы исследования) и глюкозы ($6,2 (5,2; 7,2) 10^9/\text{л}$ в группе здоровых добровольцев и $7,2 (6,2; 8,1) 10^9/\text{л}$ у пациентов группы исследования) у здоровых добровольцев был статистически значимо ниже, чем в группе исследования после оперативного вмешательства (критерий Манна-Уитни, $p = 0,002$ и $p < 0,001$, соответственно), а качество жизни было выше (критерий Манна-Уитни, $p < 0,001$), что, вероятно, может свидетельствовать о более высокой предрасположенности пациентов группы исследования к воспалительным заболеваниям.

Частота легочной гипертензии, нарушений ритма, ишемической болезни сердца (ИБС), постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) в группе исследования была выше, чем у здоровых добровольцев (таблица 3). Различия между выборками по частоте аневризмы левого желудочка и дислипидемии были статистически незначимыми, вероятно, вследствие небольшого количества наблюдаемых случаев и малого размера выборок (таблица 2).

Конечный диастолический объем (КДО) в группе здоровых добровольцев был статистически значимо ниже, чем у пациентов группы исследования, что говорит о нарушении функции сердца и связано со снижением фракции выброса у пациентов группы исследования. Индекс КДО также был статистически значимо ниже в группе здоровых добровольцев, чем у пациентов группы исследования. Конечный систолический объем (КСО) в

Табл. 1. Нормы, рассчитанные на основе анализа показателей здоровых добровольцев

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

Табл. 2. Частота сопутствующих заболеваний в группе исследования и у здоровых добровольцев, абс.ч. и доли, %

Сопутствующие заболевания	Группа исследования (N = 40)	Здоровые добровольцы (N = 40)	Уровень значимости
Легочная гипертензия	8 (20%)	0 (0%)	$p = 0,005$
Нарушения ритма	13 (32,5%)	0 (0%)	$p < 0,001$
ИБС	40 (100%)	0 (0%)	$p < 0,001$
Постинфарктный кардиосклероз	24 (60%)	0 (0%)	$p < 0,001$
Аневризма левого желудочка	3 (7,5%)	0 (0%)	$p = 0,241$
Дислипидемия	2 (5%)	0 (0%)	$p = 0,494$

группе здоровых добровольцев был статистически значимо ниже, чем у пациентов группы исследования (свидетельствуя о снижении фракции выброса у пациентов группы исследования), при этом группы не различались по индексу КСО. Фракция выброса (ФВ) была ниже в группе исследования в сравнении с контрольной, что указывает на формирование сердечной недостаточности у пациентов группы исследования. Индекс левого предсердия (иЛП) у здоровых добровольцев был статистически значимо ниже, чем у пациентов группы исследования. Увеличение иЛП у группы исследования свидетельствует о диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) у пациентов группы исследования. Группы не различались по индексу правого предсердия (иПП). Среднее отношение ранней диастолической скорости потока митрального клапана к средней ранней диастолической скорости движения митрального кольца (E/e_{cp}) не различалось в группах здоровых добровольцев и пациентов группы исследования (диастолическая дисфункция определяется при $E/e > 14$). Отношение ранней и поздней митральной скорости (E/A) у здоровых добровольцев было статистически значимо ниже, чем у пациентов группы исследования. Систолическая экскурсия плоскости митрального кольца (MAPSE) у здоровых добровольцев была статистически значимо выше, чем у пациентов группы исследования. В норме MAPSE 12–15 мм, чем показатель ниже, тем меньше ФВ (при MAPSE > 10 мм ФВ $> 55\%$), таким образом, снижение MAPSE у группы исследования в сравнении со здоровыми добровольцами говорит о снижении фракции выброса у пациентов из группы исследования. Систолическая экскурсия кольца трёхстворчатого клапана (TAPSE) у здоровых добровольцев была статистически значимо выше, чем у пациентов группы

Табл. 3. Показатели ЭхоКГ в группах

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

исследования. TAPSE коррелирует с фракцией выброса правого желудочка, при TAPSE >16 мм ФВ ПЖ в норме, таким образом, снижение TAPSE у группы исследования в сравнении со здоровыми добровольцами говорит о снижении фракции выброса ПЖ у пациентов из группы исследования. Основная группа исследования и здоровые добровольцы различались по степени ожирения (выше в группе исследования) и по качеству жизни по опроснику для пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ниже в группе исследования) (таблица 3).

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

Как ранее было показано в исследованиях, уровень оксидативного стресса у пациентов с ИБС и сердечной недостаточностью является повышенным. Аминотиолы (глутатион (GSH), цистеин (Cys), гомоцистеин (Hcy), цистеинилглицин (CG) и т.д.) имеют большое значение для защиты клеток и тканей от оксидативного стресса. Метаболизм глюкозы также связан с метаболизмом глутатиона. Сахарный диабет II типа связан со снижением уровня глутатиона в плазме крови [11], а ингибирование транспорта глюкозы повышает уровень глутатиона.

Уровень глутатиона до операции, мкмоль/л (GSH, mkM) в группе исследования был статистически значимо ниже уровня глутатиона у здоровых добровольцев, свидетельствуя о снижении потенциала антиоксидантной защиты (787,2±170,9 в группе исследования и 1019,9±106,4 в группе здоровых добровольцев, p < 0,001). В других исследованиях также была выявлена связь низких уровней GSH

с ИБС и сердечной недостаточностью и со смертностью у пациентов с ИБС [12].

Группы статистически значимо не различались по уровню окисленной формы глутатиона (GSSG), мкмоль/л (p = 0,665). Соотношение глутатиона и дисульфида глутатиона (видимо, за счет более высокого уровня глутатиона) было статистически значимо выше у здоровых добровольцев в сравнении с пациентами из основной группы (p < 0,001), что говорит о лучшей антиоксидантной защите у здоровых добровольцев (соотношение глутатиона и его окисленной формы является одним из основных показателей оксидативного стресса в организме [13]).

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

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

Уровень цистеина и глутатиона у пациентов группы исследования снижался в динамике (p < 0,001). Между первым и повторным измерениями (до операции и на 3–4 сутки после операции) изменения были статистически незначимыми, однако через год наблюдалось статистически значимое снижение уровня цистеина и глутатиона (таблица 4), что говорит об оксидативном стрессе у пациентов после операции (снижение уровня цистеина, как основного ограничивающего синтез глутатиона субстрата, приводило к снижению синтеза глутатиона, при этом соотношение глутатиона и его окисленной формы увеличивалось в динамике, что является благоприятной тенденцией). Вероятно, что цистеин затрачивается, отдавая сульфгидрильные группы, для обеспечения антиоксидантной защиты организма.

Отмечалось нарастание уровня гомоцистеина в динамике. Наши данные согласуются с результатами предыдущих исследований, в которых было продемонстрировано, что гипергомоцистеинемия связана с тяжестью ИБС и риском осложнений, заболеваемости и смертности после АКШ или стентирования у пациентов с сердечной недостаточностью [14]. По мнению исследователей гомоцистеин может служить маркером развития атеросклероза [15]. Вероятно, гомоцистеин в данном случае также может служить маркером повреждения миокарда атеросклеротического генеза. Через год после оперативного вмешательства уровень гомоцистеина, мкмоль/л был статистически значимо выше, чем до операции (p < 0,001). При гипергомоцистеинемических состояниях зачастую наблюдается уменьшение соотношения SAM/SAH [16], однако в нашем исследовании наблюдалось повышение концентрации как SAM, так и

САН в динамике, без изменения соотношения данных субстратов.

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

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

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

Уровень цистеина (Cys) до операции, мкмоль/л коррелировал с величиной скорости движения фиброзного кольца митрального клапана во время раннего наполнения ЛЖ (Ve'' (септ), см/сек) в послеоперационном периоде ($R = 0,387$, $p = 0,014$). Как известно, чем выше уровень цистеина, тем больше синтезируется глутатиона, тем лучше антиоксидантная защита организма. При этом

чем выше Ve'' (септ), тем меньше выраженность диастолической дисфункции. Таким образом, данная корреляция отражает тяжесть состояния пациентов, включенных в исследование.

Уровень цистеина после операции, мкмоль/л коррелировал с амплитудой систолического движения фиброзного кольца митрального клапана (MAPSE) (напомним, что MAPSE является показателем фракции выброса ЛЖ) ($R = 0,380$, $p = 0,048$) (чем выше уровень цистеина, тем выше фракция выброса, что, вероятно, опосредовано через синтез адреналина, но повышение сократимости (силы и частоты сердечных сокращений в п/о периоде) может негативно влиять на исход) и средним отношением ранней диастолической скорости потока митрального клапана к ранней диастолической скорости движения митрального кольца E/e ($R = 0,410$, $p = 0,009$), в послеоперационном периоде.

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

Уровень цистеинил-глицина через год после операции, мкмоль/л отрицательно коррелировал с концентрацией глюкозы в раннем и отдаленном послеоперационном периоде ($R = -0,391$, $p = 0,013$ и $R = -0,362$, $p = 0,022$, соответственно). Ранее в исследованиях было показано, что глицин увеличивает секрецию инсулина и снижает интенсивность глюконеогенеза в печени, что способствует снижению концентрации глюкозы в крови [17], что согласуется с результатами нашей работы.

S-аденозилметионин представляет собой кофермент, принимающий участие в реакциях переноса метильных групп и являющийся донором метильной группы. Процессы метилирования тесно связаны с патогенезом атеро-

Табл. 4. Изменение уровня аминотиолов в группе исследования в динамике

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

склероза, и было продемонстрировано, что гипометилирование ДНК является признаком атеросклеротического поражения сосудистого русла [18].

В цикле SAM превращается в S-аденозилгомоцистеин (SAH), который гидролизуется до гомоцистеина и аденозина, гомоцистеин обратно превращается в метионин, который, в свою очередь, может служить субстратом для образования SAM [19]. В случае высоких уровней SAM гомоцистеин не реметилируется с образованием SAM, а переходит на путь транссульфации с образованием цистеина, и, в дальнейшем, глутатиона, связывая цикл SAM и поддержание окислительно-восстановительного гомеостаза. Направляя гомоцистеин в путь транссульфации, цикл SAM способствует синтезу глутатиона, который необходим для защиты клетки от окислительного повреждения. Доступность кофакторов, таких как фолат (витамин B9), витамин B12 и витамин B6, имеет решающее значение для поддержания цикла SAM. Их дефицит может нарушить повторное метилирование метионина и привести к гипергомоцистеинемии.

S-аденозилгомоцистеин (SAH) – продукт деметилирования SAM, ингибитор ДНК-метилтрансфераз (и, соответственно, метилирования ДНК), одно из основных соединений, регулирующих процессы метилирования в клетках. В норме гомоцистеин находится в обратимом равновесии с SAH. Castro R. и соавт. продемонстрировали связь между гипометилированием ДНК и уровнями SAH и гомоцистеина [18]. По данным Castro R. и соавт. высокий уровень гомоцистеина и SAH в крови у пациентов с атеросклерозом связан с гипометилированием ДНК в организме, которое может быть вызвано ингибированием SAH метилирования ДНК. Гипометилирование ДНК наблюдается в атеросклеротических бляшках человека. Связь атеросклероза, гипометилирования ДНК и повышенных уровней гомоцистеина также наблюдались в экспериментах на животных.

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

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

Уровень SAM/SAH до операции коррелировал с Е/А до операции ($R = 0,433$, $p = 0,006$) (то есть, индекс метилирования отрицательно коррелирует с диастолической функцией ЛЖ, вероятно, процессы метилирования отражают выраженность атеросклеротического поражения миокарда и, соответственно, диастолическую функцию ЛЖ, в частности) и концентрацией калия в отдаленном послеоперационном периоде ($R = -0,372$, $p = 0,020$).

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

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

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

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

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

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

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

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

Уровень гомоцистеина, мкмоль/л на 3–4 сутки после операции отрицательно коррелировал с иЛП ($R = -0,325$, $p = 0,044$) и Е/А ($R = -0,344$, $p = 0,032$), положительно коррелировал с S (скорость ФК в систолу) ($R = 0,411$, $p = 0,009$) до операции (вероятно, отражая тяжесть состояния пациентов, выраженность диастолической дисфункции и гипертрофии ЛЖ), положительно коррелировал с уровнем гемоглобина ($R = 0,356$, $p = 0,026$), эритроцитов ($R = 0,373$, $p = 0,019$), гематокритом ($R = 0,390$, $p = 0,014$), концентрацией кальция ($R = 0,411$, $p = 0,009$) в послеоперационном периоде, отрицательно с иЛП после операции ($R = -0,335$, $p = 0,037$), положительно – с уровнем кальция

($R = 0,442$, $p = 0,005$), гематокритом ($R = -0,329$, $p = 0,041$). Вне костной системы только 1% кальция находится во внеклеточном пространстве, повышение уровня кальция в крови может быть связано с артериальной гипертензией, гипертрофией миокарда и диастолической дисфункцией ЛЖ, а также кальцинозом сосудов.

В исследованиях было показано, что уровень глутатиона в крови и его окислительно-восстановительный потенциал у пациентов с ИБС значительно снижены [20].

Уровень глутатиона, мкмоль/л до операции отрицательно коррелировал с уровнем глюкозы до операции ($R = -0,225$, $p = 0,044$), иЛП до операции ($R = -0,284$, $p = 0,011$), Е/А до операции ($R = -0,291$, $p = 0,009$), $Ve^{''}$ (лат) до операции ($R = -0,463$, $p = 0,003$), положительно коррелировал с MAPSE ($R = 0,326$, $p = 0,003$) и TAPSE ($R = 0,479$, $p < 0,001$) до операции, отрицательно коррелировал с RR в послеоперационном периоде ($R = -0,335$, $p = 0,035$) и в отдаленном периоде ($R = -0,401$, $p = 0,010$), $Ve^{''}$ (лат) после операции ($R = -0,405$, $p = 0,010$), гематокритом в отдаленном периоде ($R = -0,266$, $p = 0,017$), положительно коррелировал с Е/е после операции ($R = 0,377$, $p = 0,017$), MPI после операции ($R = 0,475$, $p = 0,002$).

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

Соотношение восстановленного и окисленного глутатиона (окислительно-восстановительный потенциал глутатиона, GSH/GSSG) является маркером окислительного стресса, снижаясь до значений 10:1 и даже 1:1 в различных моделях окислительного стресса. Соотношение GSH/GSSG до операции отрицательно коррелировало с концентрацией натрия до операции, положительно – с размером ПЖ в четырехкамерной апикальной позиции и $Ve^{''}$ (септ) до операции, размером ПЖ в послеоперационном периоде, КСО и размером ПЖ в отдаленном периоде (таблица 5).

Табл. 5. Корреляции GSH/GSSG до операции

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

Табл. 6. Корреляции GSH/GSSG через 3–4 суток после операции

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

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

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

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

Соотношение GSH/GSSG через 3–4 суток после операции положительно коррелировало с уровнем гемоглобина и эритроцитов, отрицательно – с иКДО в предоперационном периоде, уровнем лейкоцитов, иКСО, положительно – с ФВ и $Ve^{''}$ (септ) в отдаленном периоде (таблица 6).

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

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

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

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

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

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

Заключение

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

Далее, в течение года после операции, в период восстановления, цистеин затрачивается на обеспечение антиоксидантной защиты организма, и его уровень в динамике снижается; происходит дальнейшее снижение уровня глутатиона, накопление гомоцистеина, восстановление окислительно-восстановительного потенциала глутатиона, повышение активности цикла S-аденозилметионина.

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

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

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ*. 2014; 348: g3859. doi: 10.1136/bmj.g3859.
- Pavão ML, Ferin R, Lima A, Baptista J. Cysteine and related aminosulfols in cardiovascular disease, obesity and insulin resistance. *Adv Clin Chem*. 2022; 109: 75-127. doi: 10.1016/bs.acc.2022.03.003.
- Thiengburanatham S. Hyperhomocysteinemia-induced myocardial injury after coronary artery bypass. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2009; 17(5): 483-489. doi: 10.1177/0218492309348635.
- Dogan A, Turker FS. The Effect of On-Pump and Off-Pump Bypass Operations on Oxidative Damage and Antioxidant Parameters. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017: 8271376. doi: 10.1155/2017/8271376.
- Yildiz D, Ekin S, Sahinalp S. Evaluations of Antioxidant Enzyme Activities, Total Sialic Acid and Trace Element Levels in Coronary Artery Bypass Grafting Patients. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2021; 36(6): 769-779. doi: 10.21470/1678-9741-2020-0162.
- Luo EF, Li HX, Qin YH, et al. Role of ferroptosis in the process of diabetes-induced endothelial dysfunction. *World J Diabetes*. 2021; 12(2): 124-137. doi: 10.4239/wjdv12.i2.124.
- Du S, Shi H, Xiong L, Wang P, Shi Y. Canagliflozin mitigates ferroptosis and improves myocardial oxidative stress in mice with diabetic cardiomyopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 1011669. doi: 10.3389/fendo.2022.1011669.
- Karu I, Taal G, Zilmer K, Pruunsild C, Starkopf J, Zilmer M. Inflammatory/oxidative stress during the first week after different types of cardiac surgery. *Scand Cardiovasc J*. 2010; 44(2): 119-124. doi: 10.3109/14017430903490981.
- Jeremy JY, Shukla N, Angelini GD, et al. Sustained increases of plasma homocysteine, copper, and serum ceruloplasmin after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2002; 74(5): 1553-1557. doi: 10.1016/s0003-4975(02)03807-9.
- Kim JS, Kim AH, Jang C, et al. Comparison of the Plasma Metabolome Profiles Between the Internal Thoracic Artery and Ascending Aorta in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery Using Gas Chromatography Time-of-Flight Mass Spectrometry. *J Korean Med Sci*. 2019; 34(13): e104. doi: 10.3346/jkms.2019.34.e104.
- Максимова М.Ю., Иванов А.В., Никифорова К.А. и др. Сахарный диабет 2-го типа у пациентов с острым ишемическим инсультом ассоциируется со снижением уровня глутатиона в плазме крови // Российский неврологический журнал. – 2020. – №25(5). – С.29-35. [Maksimova MYu, Ivanov AV, Nikiforova KA, et al. Type 2 diabetes mellitus in patients with acute ischemic stroke is associated with a decrease in plasma glutathione levels. *Russian neurological journal*. 2020; 25(5): 29-35. (In Russ.)] doi: 10.30629/2658-7947-2020-25-5-29-35.
- Musthafa QA, Abdul Shukur MF, Ismail NAS, et al. Oxidative status and reduced glutathione levels in premature coronary artery disease and coronary artery disease. *Free Radic Res*. 2017; 51(9-10): 787-798. doi: 10.1080/10715762.2017.1379602.
- Sánchez-Rodríguez MA, Mendoza-Núñez VM. Oxidative Stress Indexes for Diagnosis of Health or Disease in Humans. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019: 4128152. doi: 10.1155/2019/4128152.
- Balogh E, Maros T, Daragó A, et al. Plasma homocysteine levels are related to medium-term venous graft degeneration in coronary artery bypass graft patients. *Anatol J Cardiol*. 2016; 16(11): 868-873. doi: 10.14744/AnatolJC-cardiol.2016.6738.
- Taylor LM Jr. Elevated plasma homocysteine as risk factor for peripheral arterial disease--what is the evidence?. *Semin Vasc Surg*. 2003; 16(3): 215-222. doi: 10.1016/s0895-7967(03)00027-9.
- Сабирова А.В. Гомоцистеинемия – маркер мультифакториальных заболеваний детского возраста // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2021. – № 1. – С. 57-67. [Sabirova AV. Homocysteinemia — a marker of multifactorial diseases of childhood. *Pediatric Bulletin of the South Ural*. 2021; 1: 57-67. (In Russ.)] doi: 10.34710/Chel.2021.61.52.008.
- Yan-Do R, Duong E, Manning Fox JE, et al. A Glycine-Insulin Autocrine Feedback Loop Enhances Insulin Secretion From Human β -Cells and Is Impaired in Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2016; 65(8): 2311-2321. doi: 10.2337/db15-1272.
- Castro R, Rivera I, Struys EA, et al. Increased homocysteine and S-adenosylhomocysteine concentrations and DNA hypomethylation in vascular disease. *Clin Chem*. 2003; 49(8): 1292-1296. doi: 10.1373/49.8.1292.
- Födinger M, Hörl WH, Sunder-Plassmann G. Molecular biology of 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase. *J Nephrol*. 2000; 13(1): 20-33.
- Ivanov AV, Popov MA, Metelkin AA, et al. Influence of Coronary Artery Bypass Grafts on Blood Aminosulfols in Patients with Coronary Artery Disease. *Metabolites*. 2023; 13(6): 743. doi: 10.3390/metabo13060743.