

**Елена Медведева
Юрий Шукин
Евгений Селезнёв**

**Окислительный стресс и воспаление у больных
атеросклерозом**

**Елена Медведева
Юрий Щукин
Евгений Селезнёв**

**Окислительный стресс и
воспаление у больных
атеросклерозом**

**возможности эффективной коррекции
при сосудистых реконструкциях**

LAP LAMBERT Academic Publishing

Impressum / Выходные данные

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek: Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Alle in diesem Buch genannten Marken und Produktnamen unterliegen warenzeichen-, marken- oder patentrechtlichem Schutz bzw. sind Warenzeichen oder eingetragene Warenzeichen der jeweiligen Inhaber. Die Wiedergabe von Marken, Produktnamen, Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen u.s.w. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Библиографическая информация, изданная Немецкой Национальной Библиотекой. Немецкая Национальная Библиотека включает данную публикацию в Немецкий Книжный Каталог; с подробными библиографическими данными можно ознакомиться в Интернете по адресу <http://dnb.d-nb.de>.

Любые названия марок и брендов, упомянутые в этой книге, принадлежат торговой марке, бренду или запатентованы и являются брендами соответствующих правообладателей. Использование названий брендов, названий товаров, торговых марок, описаний товаров, общих имён, и т.д. даже без точного упоминания в этой работе не является основанием того, что данные названия можно считать незарегистрированными под каким-либо брендом и не защищены законом о брендах и их можно использовать всем без ограничений.

Coverbild / Изображение на обложке предоставлено: www.ingimage.com

Verlag / Издатель:

LAP LAMBERT Academic Publishing

ist ein Imprint der / является торговой маркой

AV Akademikerverlag GmbH & Co. KG

Heinrich-Böcking-Str. 6-8, 66121 Saarbrücken, Deutschland / Германия

Email / электронная почта: info@lap-publishing.com

Herstellung: siehe letzte Seite /

Напечатано: см. последнюю страницу

ISBN: 978-3-659-32642-4

Copyright / АВТОРСКОЕ ПРАВО © 2013 AV Akademikerverlag GmbH & Co. KG

Alle Rechte vorbehalten. / Все права защищены. Saarbrücken 2013

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	2
ОКИСЛИТЕЛЬНО-НИТРОЗИЛИРУЮЩИЙ СТРЕСС ПРИ РАСПРОСТРАНЁННОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ	3
РОЛЬ АТОРВАСТАТИНА В КОРРЕКЦИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ БОЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ СОСУДИСТЫХ РЕКОНСТРУКЦИЙ	5
Основные механизмы формирования и коррекция плазменного окислительного стресса	6
<i>Особенности антиоксидантной активности плазмы крови и её изменение за период наблюдения</i>	9
<i>Взаимосвязи прооксидантных и антиоксидантных параметров плазмы крови в обследуемых группах</i>	11
Особенности развития и коррекции внутриклеточного окислительного стресса в эритроцитах	14
<i>Состояние структурно-функциональных свойств эритроцитов у больных атеросклерозом в пред- и послеоперационном периодах аортоподвздошных реконструкций</i>	20
Характеристика свободно-радикального метаболизма и функционального состояния тромбоцитов	32
ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ЭНДОГЕННОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ, ИХ КОРРЕКЦИЯ АТОРВАСТАТИНОМ ПРИ АОРТОПОДВЗДОШНЫХ РЕКОНСТРУКЦИЯХ	45
Особенности развития эндотоксемии	49
РОЛЬ РАЗНОДОЗОВОЙ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ СТАТИНОТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПЕРИОПЕРАЦИОННЫХ КАРДИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ СОСУДИСТЫХ РЕКОНСТРУКЦИЯХ	55
Статины в реконструктивной сосудистой хирургии: все ли вопросы решены	57
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	59
Литература	60
Список сокращений	65

ВВЕДЕНИЕ

Современные исследования в области кардиологии всё более ориентированы на фундаментальную науку. Особенно это касается изучения биохимических и молекулярно-генетических аспектов атерогенеза, позволяющих исследовать новые звенья патогенеза и разрабатывать стратегии профилактики и лечения.

В последние годы большое внимание уделяется свободнорадикальной концепции атеросклероза. Окислительный стресс, являясь универсальным патологическим процессом, протекающим как внутри, так и внеклеточно, безусловно, разнонаправлено изменяется в разные периоды заболевания. Многофакторной и неоднозначной представляется и роль антиоксидантной системы. Одним из ключевых молекулярных участников атеросклероза являются окисленные ЛПНП (ок-ЛПНП). В отличие от нативных, они содержат различное количество гидроперекисей жирных кислот и белков, продуктов их распада, которые способны инициировать циклы окислительной трансформации структурных компонентов сосудистой стенки. Также эти молекулы усиливают адгезию нейтрофилов, что вызывает повреждение эндотелия. Захват макрофагами ок-ЛПНП происходит через скэвинджер рецепторы, это приводит к образованию пенистых клеток, их накоплению в интиме сосудов и формированию бляшки. В многочисленных исследованиях продемонстрировано участие процессов окислительного стресса в атерогенезе, однако мало изученной остаётся их роль в прогрессировании атеросклероза, а также возможности эффективной коррекции данных нарушений.

В свою очередь воспаление в сосудистой стенке также детально рассматривается в различных аспектах: роль С-реактивного белка в модификации ЛПНП, экспрессии молекул адгезии, связывании эндотоксиновых комплексов; значение Т-клеточного иммунного ответа и цитокинового каскада в инициации и развитии атерогенеза. Отдельной проблемой представляется оценка взаимосвязей указанных процессов, создание единой патогенетической сети, понимание которой выявит новые точки приложения для лекарственной терапии.

Сегодня активно развиваются и хирургические методы лечения, которые являются необходимыми, как для экстренной, так и плановой помощи пациентам с атеросклерозом. Однако реконструктивные сосудистые операции на аорте и её ветвях сопряжены с высоким риском осложнений. Это обусловлено, прежде всего, системностью атеросклеротического процесса. Так у пациентов с критической ишемией нижних конечностей с высокой частотой встречаются поражения коронарного бассейна, которые в случае дестабилизации могут привести к развитию жизнеугрожающих осложнений. Высокая частота кардиальных осложнений, необходимость патогенетически обоснованной профилактики их развития стали предпосылкой для анализа процессов окислительного стресса и воспаления в реконструктивной сосудистой хирургии. Действительно, пациент с атеросклеротической

болезнью должен быть в центре внимания сразу нескольких специалистов. А хирургическое лечение данной категории больных требует не только качественного оперативного и анестезиологического пособия, но и адекватной предоперационной оценки и подготовки.

ОКИСЛИТЕЛЬНО-НИТРОЗИЛИРУЮЩИЙ СТРЕСС ПРИ РАСПРОСТРАНЁННОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Современные научные исследования доказали участие активированных кислородных метаболитов в этиопатогенезе более чем 200 заболеваний и патологических состояний. В их основе лежит единый механизм – нарушение баланса между выработкой свободных кислородных радикалов и их ингибированием антиоксидантами. Для описания такого дисбаланса между прооксидантами и антиоксидантами используется термин – «окислительный стресс». Значимыми действующими факторами окислительного стресса являются свободные радикалы, большая часть из которых представлены соединениями реактивного кислорода. Отличительной их особенностью является высокая окислительная способность, создающая существенную угрозу для редокс-чувствительных компонентов клетки, прежде всего белков, липидов и нуклеиновых кислот. В группу активных форм кислорода (АФК) входят супероксидный анион-радикал, перекись водорода, гидроксильный радикал, пероксидный радикал, синглетный кислород. Наряду с реактивными формами кислорода, реактивные формы азота (РФА) также участвуют в свободнорадикальных процессах. Для обозначения механизмов, включающих повышенную генерацию РФА и повреждение ими молекулярных компонентов клетки, в работах J.S. Stamler, A. Hausladen (1998) был предложен термин «нитрозилирующий стресс (nitrosative stress)», по аналогии с окислительным стрессом (oxidative stress) [52]. Изучение закономерностей нитрозилирующего стресса является сегодня одним из развивающихся научных направлений.

Важное значение для развития ОС, как следует из его определения, имеют нарушения не только в образовании АФК и РФА, но и в системе антиоксидантов. Особенности функционирования, изучению механизмов антиоксидантной системы (АОС) посвящено большое число современных исследований. С позиций механизма действия в антиоксидантной системе можно выделить специфические и неспецифические компоненты. Специфическая АОС непосредственно снижает уровень оксидантов в тканях посредством обрыва цепей свободно-радикальных реакций. Различают ферментативную и неферментативную специфическую АОС. К ферментативным элементам относят супероксиддисмутазу (СОД), каталазу (КАТ), глутатионпероксидазу (ГПО), глутатионредуктазу (ГР) и другие, к неферментативным – витамины (Е, К, С), церулоплазмин, белки плазмы, трансферрин, мочевую кислоту. Действие неспецифической АОС обусловлено снижением возможности дополнительной продукции свободных радикалов, например редукцией пула металлов переменной валентности, участвующих в

свободно-радикальных процессах. При патологических состояниях, развивающихся на фоне ОС, изменения АОС могут быть обусловлены непосредственной инактивацией за счёт окислительной деструкции, либо за счёт окислительного нарушения кодирующих ферменты нуклеиновых кислот и регуляции активности факторов транскрипции [6]. Установлено, что АФК ингибируют активность ферментов-антиоксидантов.

Одним из ключевых маркеров окислительного стресса при атеросклеротическом процессе являются окисленные липопротеины низкой плотности (ок-ЛПНП). Необходимо отметить, что в ряде клинических исследований изучалось содержание ок-ЛПНП при сердечнососудистой патологии. Например, установлена корреляция уровня ок-ЛПНП, окислительной модификации липидов с дестабилизацией атеросклеротической бляшки [27]. Особый интерес в рамках исследования окислительно-нитрозилирующего стресса представляют работы, в которых показано, что пероксинитрит может модифицировать ЛПНП, делая их доступными для захвата макрофагами. Кроме того, в исследованиях *in vitro* установлено, что в липопротеинах из атеросклеротических бляшек содержание 3-нитротирозина (основного показателя нитрозилирующего стресса) в 90 раз выше, чем в нативных ЛПНП. Всё это демонстрирует возможность участия 3-нитротирозина в окислительной модификации ЛПНП. Тем не менее, остаётся мало изученной роль окислительно-нитрозилирующего стресса в атерогенезе *in vivo* у больных с атеросклерозом.

РОЛЬ АТОРВАСТАТИНА В КОРРЕКЦИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ БОЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ СОСУДИСТЫХ РЕКОНСТРУКЦИЙ

Актуальным представляется исследование способов коррекции патогенного окислительного стресса у больных с атеросклерозом. Статинотерапия является одним из наиболее приоритетных направлений лечения данной категории больных, прежде всего, по влиянию на прогноз и частоту сердечнососудистых событий. Роль данного класса препаратов продолжает широко изучаться и обсуждаться во многом в связи с широким патогенетическим потенциалом – множественные плейотропные эффекты.

Нами изучалось состояние плазменного окислительно-нитрозилирующего стресса и возможности его коррекции у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. В исследование было включено 130 пациентов с хронической критической ишемией нижних конечностей, которым планировалось выполнение реконструктивных сосудистых операций на аортоподвздошном сегменте (аортобедренное шунтирование (протезирование) - АБШ (П)). Всем пациентам выполнялись общеклинические исследования, ЭКГ, ЭХОКГ, УЗДГ артерий нижних конечностей и брахиоцефальных сосудов, нагрузочные пробы по показаниям (ЧПЭС). Характеристика пациентов по группам представлена в таблице 1. Критериями исключения из исследования были перенесённый инфаркт миокарда давностью менее 6 месяцев, нестабильная стенокардия, стенокардия напряжения IV ФК, хроническая сердечная недостаточность (IIA, IIB, III стадии / III и IV ФК по классификации ОССН), сахарный диабет, почечная недостаточность (уровень креатинина более 200 мкмоль/л), гемодинамически значимые пороки сердца, статинотерапия менее чем за 4 недели до включения в исследование.

Таблица 1. Общая характеристика обследованных больных

Показатели	Группы больных		P ₁₋₂
	1 группа N=64	2 группа N=66	
Возраст, годы	57±2,7	58±2,2	0,9
Число мужчин/число женщин	62/4	60/4	0,47
Хроническая ишемия нижних конечностей (число больных)			
II Б ст.	15	15	1,0
III-IVст.	45	47	
Аневризма брюшного отдела аорты	4	4	
Систолическое/диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	140/85	138/84	0,29
Курение (число больных)	60	58	0,54
Креатинин плазмы крови (мкмоль/л)	76±3,2	80±2,5	0,55

P₁₋₂ – уровень достоверности различий между группами.

Структура сердечнососудистых заболеваний у обследуемых свидетельствовала о мультифокальности атеросклеротического процесса у данной категории пациентов. Так, у 42 больных (32%) в анамнезе был инфаркт миокарда, стабильная стенокардия напряжения II-III функциональных классов была установлена у 88 (67,7%), артериальная гипертензия у 70 (53,8%) пациентов, нарушения ритма имели место у 30 человек (23,1%), 62 пациента имели хроническую сердечную недостаточность, стенозы брахиоцефальных артерий определены в 86 (66,2%) случаях, 9 больных (7%) перенесли ОНМК.

В зависимости от особенностей медикаментозной предоперационной подготовки обследуемые были рандомизированы на две группы, сопоставимые по клинико-инструментальным данным. В 1 группу было включено 64 пациента, получавших стандартную терапию (β -блокаторы, иАПФ, антиагреганты и нитраты по показаниям), в том числе аторвастатин в дозе 10 мг в сутки, во 2 группу - 66 больных, получавших наряду со стандартной терапией аторвастатин в высокой дозе - 60 мг в сутки в течение 12 дней перед оперативным лечением. Наблюдение и оценка полного спектра показателей осуществлялись исходно, после лечения, на 1-е, 5-е и 15-е сутки после оперативного вмешательства. Контрольную группу составили 36 человек без клинико-инструментальных признаков атеросклероза.

Основные механизмы формирования и коррекция плазменного окислительного стресса

Окисляемость ЛПНП интегрально отражает уровень плазменного окислительного стресса, так как именно эти молекулы являются основным субстратом окисления. Определение проводили по методике Ю.И. Рагино с соавт. [11]. Исходная окисляемость ЛПНП у больных обеих групп по сравнению с контрольным уровнем (42 нмоль/мг белка) была значительно повышена, причём достоверной разницы между группами не было ($p=0,104$) (табл.2).

У пациентов 2 группы, получавших высокодозовую терапию аторвастатином, окисляемость ЛПНП снижалась на 19,3% ($p=0,000001$), в то время как у больных 1 группы изменение было недостоверным (табл.2).

В 1 сутки послеоперационного периода окисляемость ЛПНП в обеих группах значительно возросла. Причём уровень окисляемости ЛПНП у больных 1 группы был на 30% достоверно выше, чем у пациентов 2 группы. На 5-6 сутки послеоперационного периода наблюдалось снижение окисляемости ЛПНП в обеих группах ($p<0,05$), при этом её уровень во 2 группе был достоверно ниже на 25%. К 14-15 суткам послеоперационного периода интенсивность окислительного стресса у больных 2 группы достоверно не отличалась от значений после лечения. В то время как в 1 группе к 14-15 суткам окисляемость ЛПНП была сопоставима лишь с исходными показателями.

Таблица 2. Динамика окисляемости ЛПНП (нмоль/мг белка) в исследуемых группах

Группы Сроки исследования	Больные атеросклерозом		P ₁₋₂
	1 группа (n=64) M(25-75)	2 группа (n=66) M(25-75)	
Исходный уровень	52(48-57,5)^	52(48-53,5)^	0,104
После лечения	50(47-54,5)^	42(40-44)*	<0,0001
P	0,06	0,000001	-
1 сутки после операции	70(66,5-74)^*#	56(55-59)^*#	<0,0001
5-6 сутки после операции	62(60-65)^*	47(46-51)^	<0,001
14-15 сутки после операции	54(51-56)^	44 (40,5-45)	<0,001

Примечание (здесь и далее): M- медиана,(25-75)- 25-й и 75-й процентиля, ^- наличие достоверности различий с показателями контрольной группы, *- наличие достоверности различий с исходным уровнем, #- наличие достоверности различий с предоперационным уровнем, P - различие между показателями до и после лечения, P₁₋₂ - достоверность различий между показателями 1 и 2 групп.

Исследование 3-нитротирозина как ключевого маркера нитрозилирующего стресса проводили с применением иммуноферментного анализа. У больных обеих групп исходная концентрация 3-нитротирозина была достоверно повышена относительно контрольного уровня (1,8 нмоль/мл). В результате высокодозовой терапии аторвастатином у больных 2 группы содержание 3-нитротирозина достоверно снизилось на 22% относительно исходного значения по критерию Вилкоксона. Тогда как у пациентов 1 группы лечение сопровождалось недостоверным снижением этого показателя (табл.3).

В 1 сутки послеоперационного периода 3-нитротирозин достоверно повышался в обеих группах, при этом его содержание у пациентов 1 группы превышало таковое во второй, что свидетельствовало о большей выраженности послеоперационного нитрозилирующего стресса в 1 группе (табл.3).

В последующие сроки наблюдения активность стресса постепенно снижалась. При этом с использованием критерия множественных сравнений Фридмана, было установлено, что у пациентов 2 группы уровень 3-нитротирозина на 5-6 сутки после операции достоверно не отличался от исходных значений (p=0,09), а на 14-15 сутки достигал предоперационной величины (p=0,22). Тогда как в 1 группе активация нитрозилирующего стресса сохранялась более длительно: так, содержание 3-нитротирозина на 5-6 сутки

достоверно превышало исходный уровень и достигало его только на 14-15 сутки ($p=0,23$).

Таблица 3. Содержание 3-нитротирозина (нмоль/мл) в крови больных атеросклерозом перед операцией и в раннем послеоперационном периоде

Группы Сроки исследования	Больные атеросклерозом		P ₁₋₂
	1 группа (n=64) M(25-75)	2 группа (n=66) M(25-75)	
Исходный уровень	2,42 (1,88-3)^	2,35(1,78-2,95)^	0,46
После лечения	2,2 (1,78-2,55)^	1,83(1,6-2,03)*	0,0002
P	0,068	0,000029	-
1 сутки после операции	3,3 (3-3,75)^ *#	2,48 (2,2-2,65)^ * #	<0,0001
5-6 сутки после операции	2,8 (2,68-2,95)^ *#	2,1(1,93-2,3)^#	<0,001
14-15 сутки после операции	2,5(2,25-2,95)^#	1,95(1,7-2,3)	<0,001

Таким образом, согласно нашим результатам, нитрозилирующий стресс в плазме проявлялся значимым увеличением концентрации 3-нитротирозина на 34,4% ($p<0,01$) по сравнению с группой контроля, что соотносится с данными М.Н. Shishehbor et al. [51], свидетельствующими об ассоциации уровня нитротирозина с распространённостью атеросклеротического процесса. Влияние аторвастатина на 3-нитротирозин в нашем исследовании заключалось в достоверном снижении его концентрации в группе, получавшей 60 мг препарата. Известно, что применение статинов приводит к снижению продукции окисленных метаболитов оксида азота, в т.ч. нитротирозина за счёт угнетения образования супероксид-аниона посредством ингибирования изопренилирования ключевых НАДН(Ф)-оксидазных компонентов сосудистой ткани [35]. Однако детально *in vivo* механизмы такого воздействия не изучены, в тоже время согласно нашим результатам, данный эффект носит плейотропный и дозозависимый характер и ассоциирован со снижением окисляемости ЛПНП. В свою очередь хирургический стресс сопровождался достоверной активацией 3-нитротирозина в 1 сутки после операции (на 50% в 1 группе, 35% - во 2). Сходные данные были получены М. Troxler et al. [53], которые выявили увеличение его продукции у больных при открытой реконструкции аорты по сравнению с эндоваскулярной. В нашей работе впервые продемонстрирована динамика этого важнейшего маркера в послеоперационном периоде в зависимости от особенностей предоперационной подготовки. Установлено, что предшествующая высокодозовая статинотерапия

сопровождалась восстановлением этого показателя до исходных величин к 5-6 суткам, в то время как низкодозовая – только к 14-15 суткам после операции. Таким образом, можно констатировать, что применение высоких доз аторвастатина ассоциировано с ингибированием нитрозилирующего стресса как в пред- так и в раннем послеоперационном периоде.

Обобщая приведённые результаты, следует отметить, что интенсивная высокодозовая терапия аторвастатином в предоперационном периоде имеет достоверное преимущество по влиянию на прооксидантную активность плазмы крови, которое сохраняется на протяжении послеоперационного периода наблюдения.

Особенности антиоксидантной активности плазмы крови и её изменение за период наблюдения

Для полноценной оценки проводили исследование как энзиматического, так и неферментного компонентов антиоксидантной защитной системы плазмы крови. При исследовании ферментативных антиоксидантных систем было выявлено достоверное уменьшение активности ГПО сыворотки крови на 17,3% по сравнению с контрольным уровнем (50,8 Ед/мл/мин), причём значимой достоверности различий между 1 и 2 группами не было. Как видно из таблицы 4, только лечение высокими дозами аторвастатина сопровождалось достоверной активацией ГПО перед операцией. У пациентов обеих групп первые сутки после операции сопровождались компенсаторной активацией ГПО в ответ на окислительный стресс, однако при сравнении значения во 2 группе оказались достоверно выше. Значимое различие отмечалось и между активностью ГПО на 5-6 сутки после операции, так медиана во 2-й группе превышала таковую в первой группе на 11%.

Таблица 4. Изменение активности ГПО (Ед/мл/мин) в исследуемых группах в течение периода наблюдения

Группы Сроки исследования	Больные атеросклерозом		P ₁₋₂
	1 группа(n=64) М (25-75)	2 группа(n=66) М (25-75)	
Исходный уровень	42(38-47) [^]	43(39-48) [^]	0,551
После лечения	45(38-49) [^]	53,5(50-57)*	<0,0001
P	0,15	0,000001	-
1 сутки после операции	60,5(58-65) ^{^*#}	69,5(64-73) ^{^*#}	<0,001
5-6 сутки после операции	57(54-64) [^]	64(58-65) [^]	0,0001
14-15 сутки после операции	47(44,5-49) [^]	52,5(48-56) [^]	<0,001

На 14-15 сутки послеоперационного периода данный показатель во 2 группе не отличался от предоперационной величины. Такая закономерность реализовывалась и в 1 группе, однако активность ГПО в данном случае была достоверно ниже (табл.4).

При определении в сыворотке крови SH-групп (по методу Веревкиной И.В. с соавт.) [2], как важнейшего компонента неферментативной антиоксидантной защиты, было выявлено исходное достоверное их снижение по сравнению с контрольным уровнем – 450 мкМ/л. В результате лечения во 2 группе отмечалось повышение содержания SH-групп, причём этот показатель становился сопоставимым со значением контрольной группы ($p=0,71$). В свою очередь низкодозовое лечение не сопровождалось достоверным увеличением SH-групп ($p=0,06$). В дальнейшем на 1 сутки после операции происходило значительное уменьшение концентрации SH-групп, однако при сравнении этих значений отмечено достоверное преимущество высокодозовой терапии (табл.5).

К 5-6 суткам послеоперационного периода концентрация SH-групп в сыворотке крови пациентов, принимавших 60 мг аторвастатина, возросла и достоверно не отличалась от исходных показателей. В отличие от 2 группы, в 1 такая закономерность отсутствовала: данный показатель на 5-6 сутки был достоверно ниже исходного значения. На 14-15 сутки после операции содержание SH-групп у всех обследуемых отличалось от контрольного уровня, что свидетельствовало об отсутствии полной компенсации в антиоксидантном статусе. Однако при межгрупповом сравнении по критерию Манна-Уитни доказано преимущество высокодозовой статинотерапии перед низкодозовой.

Таблица 5. Динамика содержания SH-групп у больных атеросклерозом в зависимости от предоперационного лечения

Группы Сроки исследования	Больные атеросклерозом		P ₁₋₂
	1 группа(n=64) M (25-75)	2 группа(n=66) M (25-75)	
Исходный уровень	370(360-395) [^]	375(365-390) [^]	0,842
После лечения	380(370-397,5) [^]	440(430-449,5) [*]	<0,001
P	0,06	0,0000001	-
1 сутки после операции	280(265-290) ^{^*#}	342(324-358) ^{^*#}	<0,001
5-6 сутки после операции	320(312-326) [^]	380(370-400) [^]	<0,001
14-15 сутки после операции	343(340-360) [^]	400(395-420) [^]	<0,001

Таким образом, антиоксидантная система активировалась в большей степени под влиянием 60 мг аторвастатина, чем при использовании 10 мг.

Кроме того, во 2 группе отмечалось и более быстрое восстановление антиоксидантного потенциала в послеоперационном периоде.

Взаимосвязи прооксидантных и антиоксидантных параметров плазмы крови в обследуемых группах

Особое значение при изучении оксидантного статуса плазмы крови придаётся соотношению про- и антиоксидантных компонентов, их влиянию друг на друга. Для объективной характеристики различных взаимосвязей использовали корреляционный анализ по Спирмену.

Так, интенсивность процесса окислительной модификации ЛПНП во многом определяется соотношением в плазме крови защитных и повреждающих факторов. Были установлены обратные умеренные корреляционные связи между окисляемостью ЛПНП и активностью ГПО исходно как в первой группе ($R_1 = -0,403$, $p_1 = 0,001$), так и во второй ($R_2 = -0,427$, $p_2 = 0,0006$). Кроме того, более достоверные корреляции этих же показателей выявлены во 2 группе ($p_2 = 0,000004$), по сравнению с 1 ($p_1 = 0,006$) в период после лечения.

Особый интерес представляет установленная обратная корреляционная связь между исходными значениями SH-групп и 3-нитротирозина в обеих группах ($R_1 = -0,328$, $p_1 = 0,01$; $R_2 = -0,314$, $p_2 = 0,014$). Данная корреляционная связь усиливалась после лечения, в особенности в группе с высокодозовой статинотерапией. Выявленные корреляции подтверждают комплексное влияние аторвастатина на указанные показатели и отражает механизм его антиоксидантного действия.

В 1 сутки послеоперационного периода в обеих группах активировались процессы окислительного стресса, однако в 1 группе это сопровождалось более выраженным угнетением антиоксидантной системы и активацией прооксидантов. Это подтверждает и характер корреляционных связей между соответствующими параметрами. Так, при корреляционном анализе установлена умеренная отрицательная взаимосвязь между окисляемостью ЛПНП и концентрацией SH-групп в сыворотке крови, причём более сильная именно в 1 группе пациентов (рис.1).

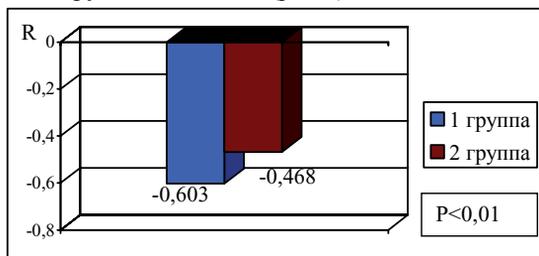


Рис.1. Коэффициенты корреляции между окисляемостью ЛПНП и содержанием SH-групп в 1 сутки послеоперационного периода.

Кроме того, в 1 сутки послеоперационного периода только в 1 группе определялась положительная достоверная корреляционная связь между ГПО и окисляемостью ЛПНП ($R_1=0,338$, $r_1=0,008$), что также свидетельствовало о более выраженной активации процессов окислительного стресса у этой категории больных.

Процесс плазменного окислительного стресса тесно связан с липидсодержащими структурами сыворотки крови и, прежде всего, в рамках реакций перекисного окисления липидов. Гиперхолестеринемия, в особенности обусловленная повышением ХС ЛПНП, относится к факторам регуляции окислительного стресса. Кроме того, изменение содержания липидов в сыворотке крови является рутинным методом контроля эффективности статинотерапии.

Исследования показали, что у больных обеих групп по сравнению с результатами контрольной группы была установлена достоверная гиперхолестеринемия, выражавшаяся в повышении содержания общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). Под влиянием лечения уровни ОХС и ХС ЛПНП у пациентов 2 группы достоверно снизились соответственно на 31% ($p<0,05$) и 37% ($p<0,05$) и достигли целевых значений, в то время как у больных 1 группы они уменьшились только на 10% и 11% ($p>0,05$).

Окислительный стресс в плазме больных атеросклерозом, по нашим данным, проявлялся значимыми изменениями в проокислительном и антиоксидантном статусе. Согласно исследованию Z. Serdar et al. [50], с увеличением числа поражённых коронарных артерий прогрессивно нарастает дисбаланс между про- и антиоксидантными плазменными факторами, что соотносится с нашими результатами при распространённом атеросклерозе. Выявлено истощение плазменных энзиматических и неэнзиматических компонентов АОЗ (снижение активности ГПО на 17,3% ($p<0,01$), содержания SH-групп на 17,8% ($p<0,01$)), что обратно коррелировало с активацией окЛПНП.

Известно, что существует прямая взаимосвязь между выраженностью окислительного стресса и эндотелиальной дисфункцией, что объясняется изменением продукции NO и его окислительной модификацией [37]. В нашей работе усиление окисления NO-метаболитов нашло своё отражение в увеличении содержания 3-НТ, что достоверно коррелировало со снижением SH-групп. Механизм такой взаимосвязи можно объяснить, опираясь на свободно-радикальную биологию. Имеются данные, что пероксинитрит способен окислять белковые SH-группы, с его же участием происходит образование 3-нитротирозина [4], поэтому развитие нитрозилирующего стресса в нашем исследовании и сопровождалось ингибированием SH-групп. К тому же приведённая корреляция, на наш взгляд, отражает порочный круг прогрессирования эндотелиальной дисфункции: антиоксидантная супрессия

ведёт к активации продукции пероксинитрита, который, как указывалось, ингибирует антиоксидантную систему.

Уже приведённые результаты, характеризующие влияние статинов на нитрозирующий стресс, требуют дополнения, демонстрирующего воздействие на окислительный стресс в целом. В большинстве современных исследований плеiotропные эффекты статинов, в том числе и антиоксидантный, изучаются при длительном приёме (8 и более недель) среднетерапевтических доз препаратов [46]. В нашей работе оценивалось влияние двух режимов дозирования аторвастатина при кратковременной терапии перед операцией. Исходя из полученных данных, аторвастатин в дозе 60 мг в сутки (продолжительность лечения 12 дней) обладал комплексными антиоксидантными эффектами: снижал содержание окЛПНП (на 19,3%, $p < 0,01$), активировал ГПО (на 24,4%, $p < 0,01$), повышал содержание SH-групп до величины, сопоставимой с контрольным уровнем. При низкодозовой статинотерапии достоверных изменений не отмечалось. Патогенетические механизмы развития антиоксидантного эффекта *in vivo* остаются дискуссионными, хотя выявлена способность статинов уменьшать циркуляцию и захват макрофагами окисленно-модифицированных ЛПНП, ингибировать НАДН-оксидазу, миелопероксидазу и активировать каталазу и параоксидазу [32, 42]. В проведённом исследовании установлено воздействие не только на отдельные параметры, но и на про-антиоксидантное равновесие в целом. Примером может служить значимая обратная корреляция между окЛПНП и активностью ГПО после лечения 60 мг аторвастатина ($r_2 = -0,56$, $p_2 = 0,000004$), которая отражает эффект препарата на оксидантный гомеостаз.

Заслуживают внимания результаты, характеризующие изменения оксидантного статуса в послеоперационном периоде. Нами выявлены следующие закономерности: 1 сутки после операции сопровождались достоверной активацией окислительного стресса в обеих группах больных, что проявлялось значимым увеличением прооксидантов и компенсаторным повышением плазменной антиоксидантной системы (ГПО). В 1 сутки после операции отмечалось увеличение уровня МДА в плазме обследуемых больных, при этом различие между группами составило 16% ($p < 0,01$). В последующие сроки наблюдения показатели между группами также достоверно отличались на 5-6 сутки - на 21%, на 14-15 сутки - 16%. Клиническая и патогенетическая значимость таких различий становится очевидной при обращении к данным литературы. Установлено, что протезирование аорты сопряжено со значительным повышением МДА, кроме того, у пациентов с аневризмами, осложнёнными разрывом, отмечался более высокий его уровень в послеоперационном периоде [41]. В работе авторов [5] высокое содержание МДА в плазме крови больных после АКШ ассоциировалось с развитием полиорганной недостаточности.

Наряду с этим по динамике антиоксидантного статуса плазмы, нами были выявлены следующие особенности. Неэнзиматический компонент АОЗ (SH-

группы) значительно снижался в 1 сутки после АБШ (П) в обеих группах соответственно на 26,3% и 22%, причём различие между группами носило достоверный характер ($p < 0,01$). Более того, снижение содержания SH-групп достоверно коррелировало с увеличением окисляемости ЛПНП в этот период наблюдения ($r_1 = -0,603$, $p_1 = 0,000001$; $r_2 = -0,468$, $p_2 = 0,000165$). С другой стороны, выявлялась выраженная активация энзиматической составляющей, представленной ГПО. По нашему мнению, такая кинетика фермента имела компенсаторный характер, это подтверждается положительной корреляцией в 1 сутки после операции между ГПО и ок-ЛПНП ($r_1 = 0,338$, $p_1 = 0,008$), наблюдавшейся в 1 группе больных с большей интенсивностью ОС.

В последующие сроки наблюдения: на 5-6-е и 14-15 сутки после операции происходило постепенное восстановление про- и антиоксидантных параметров плазмы. Необходимо подчеркнуть, что в данный период во 2 группе больных показатель окЛПНП был достоверно ниже, а SH-группы и ГПО выше значений 1 группы. В связи с этим можно заключить, что влияние аторвастатина на окислительный стресс исходный и послеоперационный представляется аналогичным таковому воздействию на нитрозилирующий стресс. Таким образом, доказано преимущество высокодозовой терапии аторвастатином над низкодозовой по купированию ОС у больных мультифокальным атеросклерозом до и после АБШ (П).

Особенности развития и коррекции внутриклеточного окислительного стресса в эритроцитах

Как ранее отмечалось, нами была зарегистрирована системная активация окислительного стресса у обследуемых больных. Рассмотрев процессы, происходящие в плазме, обратимся к анализу результатов полученных по клеточному оксидативному стрессу. Несомненно, в этой связи особое значение придаётся изучению форменных элементов крови – эритроцитов и тромбоцитов, так как они могут служить не только абстрактной клеточной моделью, но и выполняют широкий спектр жизненно важных функций. Для оценки радикальных окислительных процессов в эритроцитах определяли количество соединений, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, т.е. ТБК-реактивные продукты. Основную часть среди них составляет малоновый диальдегид (МДА), концентрация которого и отражает интенсивность оксидантных процессов. В контрольной группе медиана концентрации МДА составила 1,2 мкМ/гНв. Исходно у пациентов обеих групп выявлено (табл.6) достоверное увеличение МДА в мембранах эритроцитов по сравнению с приведённым контрольным уровнем, что свидетельствовало об исходной интенсификации прооксидантных процессов у больных распространённым атеросклерозом. Причём обе группы были сопоставимы по исходному уровню МДА. Терапия аторвастатином в предоперационном периоде привела к снижению этого показателя в обеих группах, однако в 1 группе это изменение было недостоверным, а во 2 наблюдалось достоверное снижение концентрации МДА

на 12% ($p=0,0001$). Кроме того, при сравнении значений после лечения, между группами также выявлено достоверное различие (табл.6). В 1 сутки послеоперационного периода отмечалось значительное повышение концентрации МДА в эритроцитах, при этом полученные значения в 1 группе достоверно превышали таковые во 2 (табл. 6).

В последующие сроки наблюдения МДА снижался в обеих группах, однако во 2 группе данный процесс реализовывался значительно быстрее. Так, к 5-6 суткам содержание МДА во 2 группе приближалось к исходному, а к 14-15 суткам было сопоставимо с уровнем после лечения, в то время как в 1 группе на 14-15 сутки этот показатель оставался достоверно высоким по сравнению и с исходным, и с предоперационным уровнем ($p=0,00055$).

Таблица 6. Изменение концентрации МДА (мкМ/гНб) в эритроцитах больных атеросклерозом в пред- и послеоперационном периодах

Сроки исследования	Группы больных атеросклерозом		P ₁₋₂
	1 группа (n=64) M (25-75)	2 группа (n=66) M (25-75)	
Исходный уровень	1,7 (1,6-1,84)	1,65 (1,55-1,78)	0,094
После лечения	1,65 (1,57-1,77) [^]	1,45(1,4-1,55) ^{^*}	<0,01
P	0,064	0,0001	-
1 сутки после операции	2,5 (2,35-2,6) ^{^*#}	2,0 (1,95-2,15) ^{^*#}	<0,01
5-6 сутки после операции	2,25(2,1-2,35) ^{^*#}	1,7(1,58-1,8) [^]	<0,01
14-15 сутки после операции	1,8(1,65-2) ^{^*#}	1,425(1,3-1,5) [^]	<0,01

Для оценки влияния процессов свободно-радикального окисления на мембраны эритроцитов определяли активность ФЛА₂. Установлено, что активность ФЛА₂ у пациентов обеих групп была достоверно повышена на 15% по сравнению с контрольным уровнем – 146 ед/гНб/л. Терапия аторвастатином в высоких дозах сопровождалась достоверным снижением активности ФЛА₂ на 6%, в 1 группе значимых изменений не отмечалось (табл.7). В 1 сутки после операции выявлено достоверное повышение активности ФЛА₂ у пациентов 1 группы на 29%, 2 группы – на 17%, причём между группами наблюдалось достоверное различие как в 1 сутки, так и на протяжении всего послеоперационного периода (табл. 7). При проведении множественных сравнений между измерениями во 2 группе активность ФЛА₂ уже на 5-6 сутки достоверно не отличалась от исходного уровня ($p=0,17$), а на 14-15 сутки была сопоставима с предоперационной величиной ($p=0,33$). В 1 группе

восстановление активности до исходного уровня произошло только на 14-15 сутки после операции.

Таблица 7. Динамика активности ФЛА₂ (Ед/гНб/л) в эритроцитах больных в пред и послеоперационном периоде

Сроки исследования	Группы больных атеросклерозом		P ₁₋₂
	1 группа (n=64) М (25-75)	2 группа (n=66) М (25-75)	
Исходный уровень	170 (160-177,5) [^]	167,5 (160-175) [^]	0,13
После лечения	170 (155-175) [^]	157,5 (150-165) ^{^*}	<0,01
P	0,063	0,00002	-
1 сутки после операции	240 (230-250) ^{^*#}	190 (180-210) ^{^*#}	<0,01
5-6 сутки после операции	220 (210-230) ^{^*#}	165 (155-172,5) ^{^#}	<0,01
14-15 сутки после операции	175(165-180) ^{^#}	160 (150-170) [^]	<0,01

Из этого следует, что кратковременная статинотерапия по влиянию на прооксидантные показатели в эритроцитах имеет дозозависимый эффект. В свою очередь течение послеоперационного периода по интенсивности ОС также имело свои особенности в группах сравнения. Уровень МДА и активность ФЛА₂ были достоверно выше в 1 группе больных как в 1 сутки после операции, так и в остальные сроки наблюдения. Более того, во 2 группе восстановление указанных показателей до исходных величин происходило к 5-6 суткам после операции, а в 1 группе только к 14-15 суткам. Таким образом, острый послеоперационный рост прооксидантов в эритроцитах купировался в более ранние сроки при применении высоких доз аторвастатина.

Исходя из полученных данных, интерес представляет роль активации ПОЛ в изменении функциональной активности эритроцитов. В литературе есть указание на наличие прямой корреляции между концентрацией МДА и снижением деформируемости эритроцитов – важнейшего реологического параметра крови [10]. В нашей работе уровень МДА положительно коррелировал с активностью эритроцитарной ФЛА₂ как исходно, так и в 1 сутки после операции, что отражало влияние окислительных процессов на эритроцитарные мембраны (рис.2).

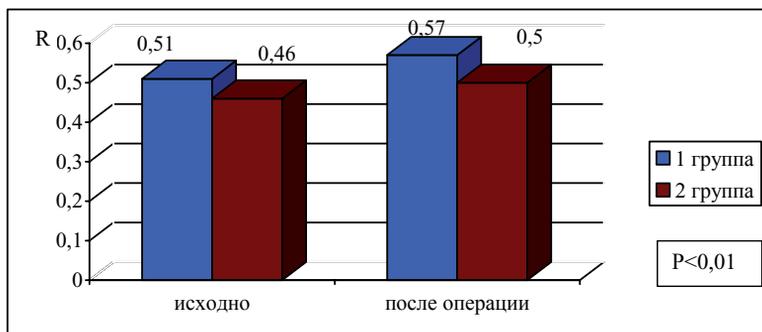


Рис. 2. Коэффициенты корреляции между содержанием МДА и активностью ФЛА₂.

Известно, что эритроциты обладают мощной системой АОЗ и следовательно, принимают активное участие в развитии окислительного стресса. При оценке антиоксидантного статуса эритроцитов особое место занимает система глутатиона, которая включает восстановленный глутатион (ВГ) и 2 энзима: глутатионпероксидазу (ГПО) и глутатионредуктазу (ГР).

Восстановленный глутатион является значимым внутриклеточным не-энзиматическим антиоксидантом: за счёт донации SH-групп он инактивирует свободно-радикальные метаболиты. При исследовании содержания ВГ в эритроцитах больных атеросклерозом нами выявлено достоверное его снижение на 22,5% по сравнению с контрольным уровнем 24,5 мкМ/гНб, причём исходные показатели в обеих группах не отличались друг от друга. Лечение аторвастатином в 1 группе не сопровождалось значимым изменением ВГ, в то же время во 2 группе было отмечено увеличение его концентрации на 21% ($p<0,05$), что характеризует один из механизмов антиоксидантного эффекта высокодозовой терапии аторвастатином (табл.8).

В 1 сутки после операции в 1 группе отмечалось достоверное повышение содержания ВГ по сравнению как с исходным, так и с предоперационным уровнем (по критерию Фридмана $p<0,01$). Во 2 группе увеличение содержания ВГ было достоверным в 1 сутки по сравнению только с исходными значениями ($p<0,01$). 5-6 сутки после операции характеризовались снижением концентрации ВГ в обеих группах, однако значения во 2 группе были достоверно выше таковых в 1 на 14,4%. На 14-15 сутки содержание ВГ было сопоставимо с исходными показателями и различия между группами были уже не значимыми (табл.8).

Таблица 8. Содержание восстановленного глутатиона (мкМ/гНв) в эритроцитах больных в пред- и послеоперационный периоды наблюдения

Сроки исследования	Группы больных атеросклерозом		P ₁₋₂
	1 группа (n=64) M (25-75)	2 группа (n=66) M (25-75)	
Исходный уровень	20 (17,5-21)^	20 (18,25-21,75)^	0,13
После лечения	20 (18-21)^	25,25 (23-26)*	<0,01
P	0,09	0,0001	-
1 сутки после операции	25 (24-26,5)*#	28,5 (27-30,5)^*	<0,01
5-6 сутки после операции	22,25 (21-24)^#	26 (24-27)^#	<0,01
14-15 сутки после операции	21 (18,5-23)^	22 (19,75-23)^#	0,068

В исследовании Е. Zawadzka-Bartczak [56] у больных с выраженным коронарным атеросклерозом отмечалось достоверное снижение активности эритроцитарных СОД и ГПО, в противоположность этим данным в работе других авторов [21] не наблюдалось значимого уменьшения активности указанных ферментов при облитерирующем атеросклерозе. Согласно нашим результатам, исходно у обследуемых больных с распространённым атеросклерозом отмечалось угнетение АОС эритроцитов: СОД (на 15,8%, $p < 0,01$), КАТ (на 17%, $p < 0,01$), ГР (19%, $p < 0,01$), ГПО (16%, $p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой. Полученные данные концептуально согласуются с работами В.З. Ланкина и соавт. [9], которые полагают, что прогрессирование атеросклеротического процесса протекает на фоне «синдрома дефицита антиоксидантов». В их исследованиях показано снижение концентрации эритроцитарной СОД и ГПО у больных с подтверждённым атеросклерозом, причём более низкие показатели активности регистрировались при большей распространённости атеросклеротического процесса. Тем не менее, ряд исследователей указывали на активацию АОС в стабильной атеросклеротической бляшке [28]. Полученные в данной работе результаты свидетельствуют о том, что гипоантиоксидантемия является одним из ключевых механизмов формирования хронического окислительного стресса у пациентов с атеросклерозом и это ещё раз демонстрируют установленные нами отрицательные корреляционные связи: СОД-МДА, КАТ-МДА, ГПО-МДА ($p < 0,01$). Так, например, при корреляционном анализе исходных показателей у больных атеросклерозом выявлена достоверная умеренная отрицательная связь между уровнем МДА и активностью СОД в обеих группах (табл. 9). После лечения отмечалось незначительное усиление исходных корреляционных

связей между МДА и СОД в 1 группе, во 2 группе это проявилось в большей степени. Такое различие можно объяснить выраженным антиоксидантным эффектом высокодозовой терапии аторвастатином. При корреляционном анализе этих показателей в 1 сутки после операции отмечалось изменение характера связи. Была выявлена положительная корреляционная связь: как в первой группе, так и во второй.

Таблица 9. Динамика корреляционных связей между СОД и МДА в эритроцитах больных атеросклерозом в разные сроки наблюдения

Корреляционные пары	R ₁	P ₁	R ₂	P ₂
СОД-МДА (исходно)	-0,391	0,002	-0,367	0,004
СОД-МДА (после лечения)	-0,409	0,001	-0,551	<0,0001
СОД-МДА (1 сутки после операции)	0,487	<0,0001	0,574	<0,0001

В работе [31] показано преимущество аторвастатина над флувастатином по влиянию на эритроцитарные антиоксиданты у больных с факторами риска ИБС. Сравнивая приведённые данные с полученными в данном исследовании, можно констатировать, что антиоксидантный эффект статинов носит универсальный характер: может реализовываться как у лиц с факторами риска без выраженных нарушений в оксидантном статусе, так и у пациентов при распространённом атеросклерозе с исходным угнетением АОС. В свою очередь, дозозависимость антиоксидантного эффекта статинов ранее не изучалась и в проведённом исследовании была чётко показана эффективность аторвастатина в дозе 60 мг в сутки в активации эритроцитарной антиоксидантной системы в течение всего периода наблюдения. Сегодня механизмы антиоксидантного внутриклеточного влияния статинов продолжают активно изучаться. Так, группа исследователей показала, что аторвастатин *in vitro* и *in vivo* стимулирует экспрессию м-РНК эритроцитарной каталазы [225]. По полученным данным, реализация антиоксидантного эффекта аторвастатина на клеточном уровне была ассоциирована с ингибированием прооксидантов (во 2 группе больных отмечалось усиление отрицательной корреляционной связи МДА-ГПО ($r=-0,635$, $p<0,01$), МДА-КАТ($r=-0,607$, $p<0,01$)).

На функционирование АОС оказывают влияние различные регуляторные механизмы. Именно изучение динамики ферментов может дать комплексное представление о патогенетической сущности протекающих процессов. По полученным данным, операционный и реперфузионный стресс являются важнейшими триггерными факторами, влияющими не только на плазменный, но и на клеточный оксидантный гомеостаз. Полученные результаты указывают на значимую достоверную активацию антиоксидантных систем эритроцитов: СОД-КАТ, глутатиона в раннем послеоперационном периоде АБШ (П). Такое изменение энзимов может объясняться включением компенсаторных механизмов АОЗ – активация на острый оксидантный стресс. С другой

стороны, в работе Л.А. Бокерия и соавт. (2004) у пациентов с ФВ<35% в раннем послеоперационном периоде АКШ не отмечалось активации внутриклеточной АОС [1]. Противоречие приведённых данных связано, скорее всего с клиническим аспектом. Так, из настоящего исследования исключались пациенты с декомпенсированной сердечной недостаточностью, при которой качественно изменены компенсаторные возможности антиоксидантного пула. Ранее нами установлено, что выраженная дисфункция ЛЖ ассоциируется с истощением резервных возможностей АОС и, прежде всего, системы глутатиона, функционирующей на трёх ферментативных линиях защиты [18]. Действительно, патогенетические механизмы окислительного каскада и их реализация обусловлены множеством факторов. Как показали наши результаты, одним из ключевых параметров является развитие острого операционного и реперфузионного стресса, который в отличие от хронического вызывает «экстренную» активацию внутриклеточной АОС.

Состояние структурно-функциональных свойств эритроцитов у больных атеросклерозом в пред- и послеоперационном периодах аортоподвздошных реконструкций

Одним из информативных методов оценки функционального состояния эритроцитарных мембран является изучение процесса агрегации эритроцитов. Известно, что физиологическая агрегация – процесс обратимый и в норме дезагрегация доминирует над агрегацией. Дисбаланс этих сил приводит к повышению агрегационной способности красных клеток крови. Объединённые в агрегат клетки постепенно изменяют форму: происходит их набухание с дальнейшим повреждением мембран и гемолизом.

Для приготовления исследуемой суспензии эритроцитов цельную кровь разводили в фосфатном буфере с рН=7,3 в 200 раз (добавляя 0,01 мл цельной крови в 2 мл буфера). Агрегацию эритроцитов исследовали с помощью анализатора агрегации АТ-02. Для оценки агрегации эритроцитов в кювету с магнитной мешалкой последовательно вносили 0,3 мл суспензии эритроцитов (концентрация клеток 20-30 тыс. клеток/мм³) и индуктор агрегации - 0,02мл 1,5% молочной кислоты (конечная концентрация $11 \cdot 10^{-3} \text{М}$). Молочная кислота специфический индуктор, который способен вызывать агрегацию эритроцитов с последующим гемолизом клеток. Данный процесс является рН-зависимым, агрегация эритроцитов может способствовать гемолизу, так как в это время происходит деформация клеток, сопровождающаяся нарушением целостности мембран [17]. При изучении процесса агрегации эритроцитов оценивали следующие параметры кривой – время начала агрегации эритроцитов, амплитуду агрегации и время начала гемолиза (выхода кривой на плато). Исследование проводили в те же установленные временные сроки. Для регистрации и анализа агрегатограмм использовался лицензионный пакет прикладных программ к АТ-02, установленный на персональный компьютер. На рис.3 приведён пример агрегатограммы и результатов её обработки.

1.	Бланк Агрегатограммы	
1.1		Дата и время
1.2		ФИО
1.3	Молочная кислота	Реактив и концентрация
1.4		Комментарий

Примечания:

2.	Результаты измерений		
	Параметр	Значение	Единицы
	I волна		
2.1.	Латентный период	14	Сек
2.2.	Скорость на 30й секунде	32,1	%/мин
2.3.	Макс. Амплитуда - МА1	24,1	%
2.4.	Время достижения МА1	78	Сек
3.	Лаборант (ФИО)		
4.	Дата и время последней обработки 5 декабря 2010 г. 18:05:28		

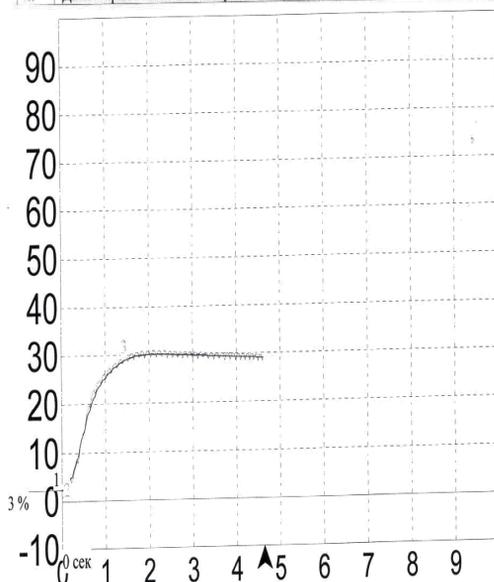


Рис. 3. Кривая агрегации эритроцитов.

При исследовании агрегации эритроцитов с использованием молочной кислоты нами оценивались ключевые показатели - амплитуда агрегации и время наступления гемолиза. В контрольной группе медиана амплитуды агрегации составила 1,5 отн.ед. В таблице 10 представлены изменения амплитуды агрегации эритроцитов в разные сроки наблюдения. Исходно у больных обеих групп отмечалось достоверное усиление агрегации эритроцитов по сравнению с контрольным уровнем ($p < 0,01$), что проявлялось увеличением

амплитуды агрегации на 93%. В свою очередь лечение аторвастатином в высоких дозах привело к достоверному снижению амплитуды агрегации эритроцитов на 13,3%, в то время как стандартная терапия не сопровождалась значимыми изменениями данного показателя (табл.10). В 1 сутки послеоперационного периода наблюдалась значительная активация процесса агрегации эритроцитов. В 1 группе амплитуда агрегации достоверно возросла на 56% относительно предоперационного уровня, в то время как во 2 группе только на 41%, причём при межгрупповом сравнении отмечена высокая достоверность различий.

При оценке данного показателя в динамике и проведении множественных сравнений установлено, что у пациентов 1 группы амплитуда агрегации эритроцитов стала сопоставимой с исходными показателями только на 14-15 сутки после операции ($p=0,17$), а во 2 группе достоверно не отличалась от них уже на 5-6 сутки ($p=0,06$ по критерию Фридмана).

Таблица 10. Динамика амплитуды агрегации эритроцитов (относительные единицы) у больных атеросклерозом в пред- и послеоперационный периоды АБШ (П)

Сроки исследования	Группы больных атеросклерозом		P ₁₋₂
	1 группа (n=64) M (25-75)	2 группа (n=66) M (25-75)	
Исходный уровень	2,95 (2,8-3,15)^	3 (2,7-3,1)^	0,7
После лечения	2,9 (2,65-3)^	2,6 (2,5-2,7)^*	<0,01
P	0,11	0,001	-
1 сутки после операции	6,6 (6,4-6,8)^*#	4,4 (4,25-4,5)^*#	<0,01
5-6 сутки после операции	4,7 (4,5-4,9)^*#	3 (2,9-3,1)^	<0,01
14-15 сутки после операции	3 (2,9-3,2)^#	2,8 (2,6-2,9)^	<0,01

Время начала гемолиза в контрольной группе составило 120 секунд. В ходе анализа агрегационных кривых установлено, что гемолиз эритроцитов в обследуемых группах пациентов наступал раньше, чем в контрольной, причём различие составляло 25% ($p<0,01$). Лечение аторвастатином в 1 группе не вызвало достоверного изменения данного параметра. В тоже время высокодозовая терапия во 2 группе сопровождалась достоверным замедлением гемолиза с увеличением времени его наступления на 11% (табл.11).

Таблица 11. Изменение времени наступления гемолиза (сек.) эритроцитов в пред- и послеоперационном периодах АБШ (П)

Сроки исследования	Группы больных атеросклерозом		P ₁₋₂
	1 группа (n=64) М (25-75 квартили)	2 группа (n=66) М (25-75 квартили)	
Исходный уровень	90 (87-95) [^]	89 (84,5-94) [^]	0,12
После лечения	95 (90-100) [^]	100 (95-105) ^{^*}	<0,01
P	0,062	0,00001	-
1 сутки после операции	77,5 (75-84) ^{^*#}	85 (80-87,5) ^{^*#}	<0,01
5-6 сутки после операции	85 (80-87) ^{^*#}	90 (87-94) [^]	<0,01
14-15 сутки после операции	92 (90-100) ^{^#}	96 (94-100) ^{^*}	<0,01

В 1 сутки после операции отмечалось ускорение гемолиза у пациентов как 1, так и 2 группы на 18,4% и 15% соответственно по сравнению с предоперационным уровнем. Кроме того, при межгрупповом сравнении (табл.11) время наступления гемолиза во 2 группе достоверно превышало таковое в 1 ($p < 0,01$).

В 1 группе время наступления гемолиза на 14-15 сутки наблюдения достоверно не отличалось от исходного значения ($p = 0,064$), при этом во 2 группе уже на 5-6 сутки данный показатель был сопоставим с исходным ($p = 0,89$) по критерию Фридмана. Таким образом, у пациентов 2 группы процессы агрегации и гемолиза эритроцитов в меньшей степени активировались в ответ на операционный стресс и быстрее восстанавливались в послеоперационном периоде.

Известно, что агрегация эритроцитов – один из основных факторов наряду с вязкостью плазмы, гематокритом и деформируемостью, влияющих на интегральную реологическую характеристику крови – вязкость. У больных ИБС нарушения реологии проявляются повышением агрегации эритроцитов, уменьшением деформируемости, усилением гемолиза и снижением продолжительности их жизни [17]. По нашим данным, у пациентов обеих групп с мультифокальным атеросклерозом отмечалось усиление агрегации эритроцитов и ускорение гемолиза. При хирургическом стрессе отмечается изменение реологических свойств крови, в частности увеличение её вязкости. Во время операции в системе микроциркуляции развиваются интра- и трансвакулярные расстройства: вазоконстрикция, замедление кровотока вплоть до стаза, агрегация эритроцитов, увеличение проницаемости сосудистой стенки. В литературе нет сведений, аналогичных нашим, по изменению

функциональных свойств эритроцитов в раннем послеоперационном периоде на фоне статинотерапии. Установлено усиление агрегации в 1 сутки после АБШ (П) в 1 и 2 группах наблюдения на 56% ($p<0,01$) и 41% ($p<0,01$) и ускорение гемолиза на 18,6% ($p<0,01$) и 15% ($p<0,01$) соответственно по сравнению с предоперационными уровнями. Кроме того, нами выявлено, что агрегационная активность напрямую связана с выраженностью окислительного стресса. В ходе исследования исходно и в 1 сутки после операции установлены положительная корреляционная связь между амплитудой агрегации и уровнем МДА и отрицательная между временем наступления гемолиза и МДА, что подтверждает значимую роль ОС в реологических расстройствах (рис. 4,5).

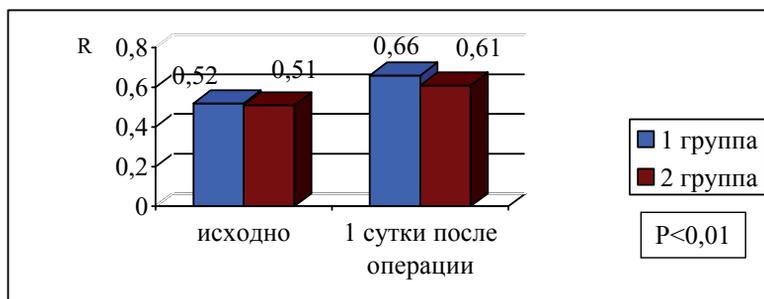


Рис. 4. Коэффициенты корреляции между содержанием МДА и амплитудой агрегации эритроцитов

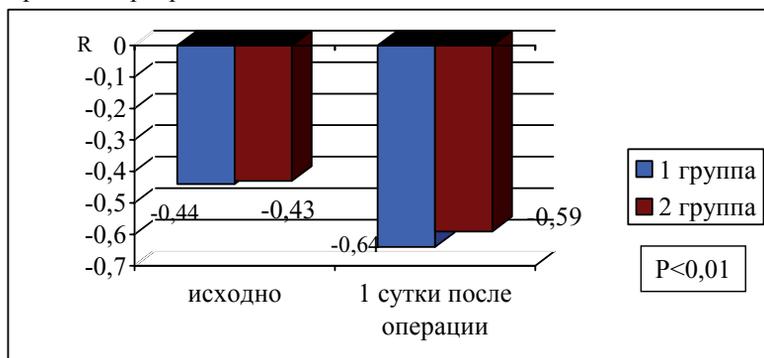


Рис. 5. Коэффициенты корреляции между содержанием МДА и временем наступления гемолиза эритроцитов

И нарушение функций, и повреждение мембранных компонентов эритроцитов тесно связаны с их оксидантным статусом и являются важнейшим звеном развития патологических состояний. Существует возраст-зависимая отрицательная корреляция между уровнем МДА и активностью АХЭ эритроцитов: в процессе старения увеличивается накопление продуктов ПОЛ в

эритроцитах, что приводит к модификации мембранной структуры, в том числе и связанных с ней энзимов [29]. Атеросклеротический процесс, как известно, свободно-радикально обусловленный и представляет особый интерес в плане изучения указанных явлений. Нами установлено исходное снижение активности АХЭ у обследуемых больных на 12% ($p < 0,05$), что обратно коррелировало с уровнем МДА ($r_1 = -0,41$, $r_2 = -0,43$ $p < 0,01$) и положительно с содержанием белковых SH-групп ($r_1 = 0,42$, $r_2 = 0,39$ $p < 0,01$) в эритроцитах. Таким образом, было показано, что в подавлении активности АХЭ принимают участие и избыточная продукция МДА и снижение содержания SH-групп. Наиболее вероятный механизм такого ингибирования связан с окислительной дестабилизацией активного центра фермента с последующей его везикуляцией и удалением с поверхности мембраны. Заслуживает внимания тот факт, что в ответ на острый окислительный стресс в 1 сутки после операции оба эти механизма также реализуются, но большее значение приобретает снижение концентрации SH-групп, проявляющееся в усилении корреляционной связи с активностью АХЭ ($r_1 = 0,53$, $r_2 = 0,5$ $p < 0,01$).

В работе была исследована электрическая стабильность эритроцитарных мембран в пред- и послеоперационном периодах АБШ (П). В норме электрическая прочность (потенциал пробоя) превышает существующую на мембране разность потенциалов и она сохраняет свои барьерные качества. Нарушение барьерных свойств мембраны может быть вызвано различными факторами: активацией ПОЛ, действием фосфолипаз, механическим растяжением и адсорбцией поликатионов. В выполненном исследовании наблюдалось снижение ЭДП на 20% у обследуемых исходно и в 1 сутки после операции (на 22% в 1 группе и 15,6% во 2 $p < 0,01$). В основе снижения ЭДП, как упоминалось, лежат универсальные патогенетические процессы. По полученным данным, нарушение барьерных свойств эритроцитов у больных атеросклерозом было сопряжено, прежде всего, с накоплением МДА в эритроцитах и активацией ФЛА₂, причём особое значение это имело при реализации послеоперационного стресса.

Отдельного рассмотрения требует влияние терапии аторвастатином на основные структурно-функциональные свойства эритроцитов. Предполагается, что мембранотропный эффект этого класса препаратов, развивающегося независимо от основного липидснижающего эффекта, заключается в уменьшении вязкости липидного бислоя. Известно, что увеличение микровязкости плазматической мембраны эритроцитов может привести к изменению её проницаемости для кислорода, а значит, к гипоксии. В немногочисленных исследованиях влияние на мембраны изучалось при длительной терапии 4-12 недель с использованием низких доз – аторвастатин 10 мг, симвастатин 20мг, правастатин 20мг, причём определялось только снижение микровязкости [23].

Согласно полученным результатам, аторвастатин в высоких дозах даже при кратковременной предоперационной терапии обладает комплексным

эффектом на структурно-функциональные свойства эритроцитов: повышает ЭДП на 10% ($p<0,01$) и содержание SH-групп на 9,8% ($p<0,01$), увеличивает активность АХЭ на 8,5% ($p<0,01$), снижает агрегацию эритроцитов на 13,3% ($p<0,01$), замедляет гемолиз на 11% ($p<0,01$). Более того, уже приведённые различия между группами по указанным показателям в 1 сутки после операции сохранялись на протяжении всего периода наблюдения (до 14-15 суток), что свидетельствовало о реализации плейотропного эффекта высокодозовой терапии и после операции.

Ещё одной важной характеристикой функционального состояния мембран эритроцитов является величина электродиффузионного потенциала пробоя (ЭДП). Этот показатель отражает барьерную функцию мембран эритроцитов. Исходно у больных атеросклерозом отмечалось достоверное снижение ЭДП на 20% ($p<0,01$) по сравнению с контрольным уровнем (62,5 мВ), что свидетельствовало о снижении электрической стабильности эритроцитарных мембран. Лечение аторвастатином в высоких дозах у пациентов 2 группы сопровождалось достоверным увеличением ЭДП на 10%, в то время как в 1 группе наблюдалась лишь недостоверная тенденция к повышению электрической стабильности (табл.12).

Таблица 12. Динамика ЭДП (мВ) у больных атеросклерозом в пред- и послеоперационном периодах АБШ (П)

Сроки исследования	Группы больных атеросклерозом		P ₁₋₂
	1 группа (n=64) M (25-75)	2 группа (n=66) M (25-75)	
Исходный уровень	50 (47,5-53) [^]	49 (48-52) [^]	0,43
После лечения	52 (49-54) [^]	54,5 (52-56) ^{^*}	<0,01
P	0,056	0,0001	-
1 сутки после операции	40,5 (39-43) ^{^ *#}	46 (45-48) ^{^ * #}	<0,01
5-6 сутки после операции	44,5 (41-46) ^{^*#}	48 (46-51) [^]	<0,01
14-15 сутки после операции	47 (46-50) ^{^#}	51 (49-53) ^{^*}	<0,01

Операционный стресс характеризовался значительным снижением барьерной функции эритроцитов больных обеих групп. Так величина ЭДП в 1 группе уменьшилась на 22% ($p<0,01$), во 2 на 15,6% ($p<0,01$), причём различие между группами по критерию Манн-Уитни носило достоверный характер (табл.12). Последующий период наблюдения характеризовался восстановлением электрической стабильности мембран. Например, при

проведении множественных сравнений установлено, что во 2 группе величина ЭДП уже на 5-6 сутки после операции достоверно не отличалась от исходной (рис. 6).

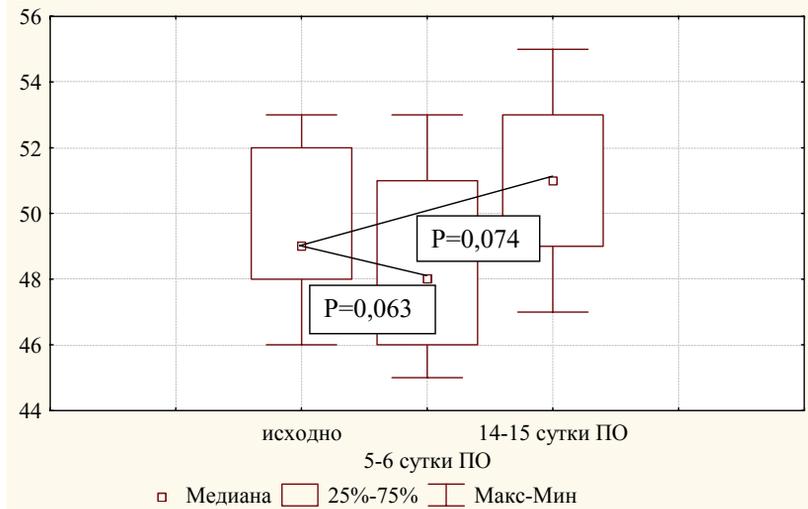


Рис. 6. Сравнение исходных и послеоперационных показателей ЭДП у больных 2 группы по критерию Фридмана

Однако в 1 группе процесс электрической стабилизации мембран в послеоперационном периоде реализовывался значительно медленнее и даже к 14-15 суткам величина ЭДП была достоверно ниже исходных значений (рис.7).

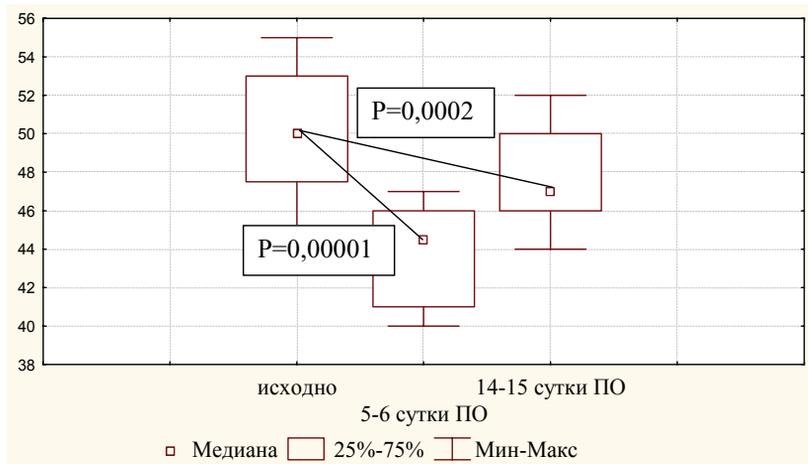


Рис. 7. Сравнение исходных и послеоперационных показателей ЭДП у больных 1 группы по критерию Фридмана

Нами также анализировались и такие значимые структурно-функциональные компоненты мембран эритроцитов как белки. Состояние структурных и ферментативных белков оценивалось по содержанию общебелковых SH-групп. У больных атеросклерозом отмечалось достоверное снижение их концентрации на 16,7% ($p < 0,01$) по сравнению с контрольным уровнем (12 мкМ/г/л). Из таблицы 13 видно, что лечение аторвастатином сопровождалось повышением содержания SH-групп в эритроцитах, однако, такое изменение носило достоверный характер только во 2 группе обследуемых.

Таблица 13. Динамика общебелковых SH-групп (мкМ/г/л) эритроцитов у больных атеросклерозом в пред- и послеоперационный периоды АБШ (II)

Сроки исследования	Группы больных атеросклерозом		P ₁₋₂
	1 группа (n=64) M (25-75)	2 группа (n=66) M (25-75)	
Исходный уровень	10 (9,5-11) [^]	10,25 (10-11) [^]	0,1
После лечения	10,5 (9,75-11) [^]	11,25 (10,5-12) ^{^*}	<0,01
P	0,5	0,00008	-
1 сутки после операции	8,5 (8-9,5) ^{^*#}	9,5 (9,5-10,5) ^{^*#}	<0,01
5-6 сутки после операции	9 (8,5-9,5) ^{^*#}	10,5 (10-11) [^]	<0,01
14-15 сутки после операции	9,5 (9-10,5) ^{^*#}	11 (10,5-11,5) ^{^*}	<0,01

1 сутки после операции характеризовались значительным снижением концентрации SH-групп, что было обусловлено развитием острого окислительного стресса, тем не менее данный показатель во 2 группе достоверно превышал таковой в 1 на 10,5% ($p < 0,01$).

В последующие сроки наблюдения содержание SH-групп во 2 группе также было достоверно выше величин в 1 группе согласно критерию Манн-Уитни (табл.13). При анализе динамики в каждой группе в отдельности установлено, что содержание SH-групп у обследуемых 1 группы в послеоперационном периоде на 14-15 сутки было достоверно ниже исходной величины ($p < 0,0056$). Во 2 группе на 5-6 сутки данный показатель был сопоставим с исходным, а на 14-15 сутки достоверно его превышал (рис. 8).

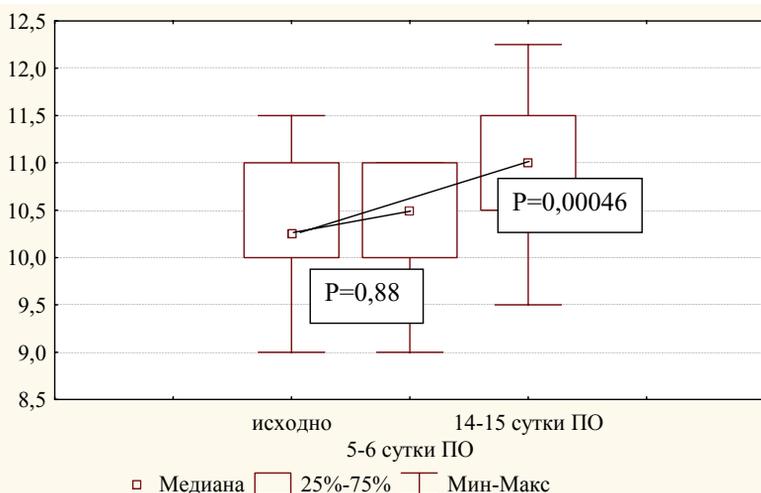


Рис. 8. Сравнение содержания SH-групп в эритроцитах у пациентов 2 группы в разные сроки наблюдения

Состояние мембранных структур эритроцитов также оценивали по активности мембраносвязанного фермента – ацетилхолинэстеразы (АХЭ). Эритроцитарная АХЭ структурирована в поверхностном слое мембраны в виде липопротеидного комплекса и образует значительную часть её белка. У пациентов контрольной группы активность данного фермента была достаточно высокой ввиду преобладания «молодых» эритроцитов с неизменённой мембранной структурой и составила 86,5 мкМ/гНв/л/мин. Исходно у больных атеросклерозом по сравнению с контрольной группой выявлено достоверное снижение активности АХЭ на 12% ($p < 0,01$). Лечение аторвастатином в предоперационном периоде сопровождалось повышением активности данного энзима. Однако значимое увеличение на 8,5% было установлено только во 2 группе с высокодозовой статинотерапией, в то время как в 1 группе выявлялась лишь недостоверная тенденция (табл. 14).

Операционный стресс характеризовался значительным угнетением функции фермента у пациентов обеих групп на 17,7% и 14,6 % соответственно ($p < 0,01$). Но, при сравнении активности АХЭ в течение всего послеоперационного периода во 2 группе значения достоверно превышали таковые в 1 (табл.14).

Таблица 14. Состояние активности АХЭ эритроцитов (мкМ/гНв/л/мин) у больных атеросклерозом в пред и послеоперационный периоды АБШ (П)

Сроки исследования	Группы больных атеросклерозом		P ₁₋₂
	1 группа (n=64) М (25-75 квартили)	2 группа (n=66) М (25-75 квартили)	
Исходный уровень	76 (70-80) [^]	75 (68,5-80) [^]	0,064
После лечения	79 (70-85) [^]	82 (75-85) ^{^*}	0,041
P	0,32	0,00005	-
1 сутки после операции	65 (60-70) ^{^ *#}	70 (70-75) ^{^ * #}	<0,01
5-6 сутки после операции	70 (65-75) ^{^*#}	76 (75-80) [^]	<0,01
14-15 сутки после операции	75 (70-80) ^{^*#}	80 (76-85) ^{^*}	<0,01

В свою очередь, при проведении множественных сравнений выявлено, что во 2 группе между исходным уровнем активности АХЭ и её величиной на 5-6 сутки статистически значимых различий не было, а показатель на 14-15 сутки не отличался от предоперационного уровня (рис. 9). Это свидетельствовало о полном функциональном восстановлении фермента у пациентов 2 группы уже в раннем послеоперационном периоде. У пациентов 1 группы восстановление функции АХЭ до исходного уровня происходило только на 14-15 сутки после операции.

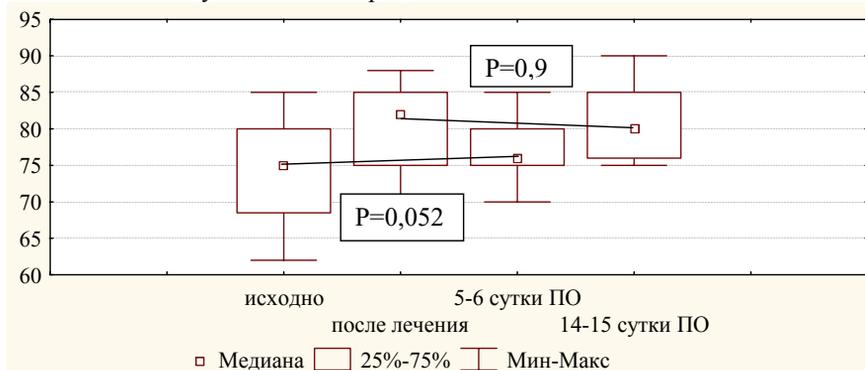


Рис. 9. Сравнение предоперационных и послеоперационных значений активности АХЭ у пациентов 2 группы

Обобщая результаты, можно отметить достоверное преимущество высокодозовой терапии аторвастатином над низкодозовой в стабилизации

клеточной мембраны за счёт увеличения активности АХЭ, повышения ЭДП и SH-групп и в устойчивости к гемолизу. Причём необходимо подчеркнуть, что различие между данными показателями при разных режимах статинотерапии сохранялось на протяжении всего послеоперационного периода.

Для определения взаимосвязи изменений в мембранных структурах и свободно-радикальном статусе эритроцитов нами был проведён корреляционный анализ. Особый интерес представляют следующие выявленные корреляции. Установлена умеренная отрицательная корреляционная связь между активностью АХЭ и концентрацией МДА в эритроцитах, что отражает патогенетический характер угнетения функции фермента у больных атеросклерозом как исходно, так и в ответ на операционный стресс (рис. 10). Окислительное угнетение фермента подтверждает и ещё одна обнаруженная взаимосвязь. Установлено, что степень инактивации фермента прямо пропорциональна снижению содержания общебелковых SH-групп в эритроцитах, причём данная корреляция также наблюдалась у больных атеросклерозом изначально и усиливалась в ответ на операционный стресс (рис. 11).

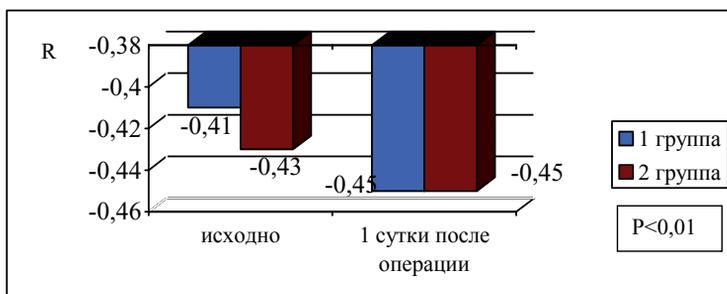


Рис. 10. Коэффициенты корреляции между активностью АХЭ и содержанием МДА в эритроцитах больных атеросклерозом исходно и на 1 сутки после операции

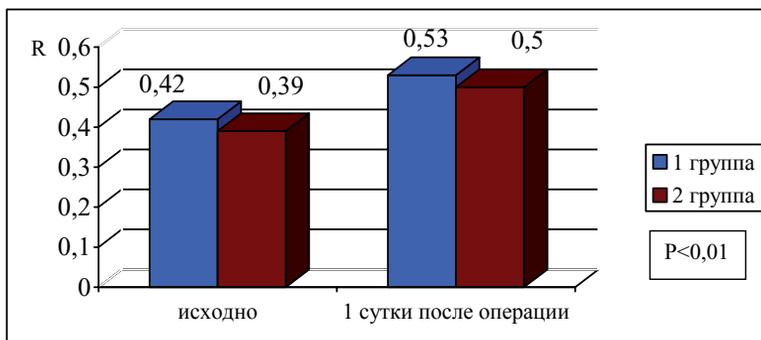


Рис. 11. Коэффициенты корреляции между активностью АХЭ и содержанием SH-групп в эритроцитах исходно и на 1 сутки после операции

Таким образом, интенсификация свободно-радикальных процессов сопровождалась повреждением мембраны и нарушением функциональных свойств эритроцитов, что определялось как в условиях хронического (исходно), так и острого (после операции) окислительного стресса. Усиление выявленных корреляционных связей в ответ на операционный стресс отражало возрастающую роль окислительного повреждения мембран эритроцитов в течение раннего послеоперационного периода.

Характеристика свободно-радикального метаболизма и функционального состояния тромбоцитов

Антиоксидантный статус в тромбоцитах изучался по активности СОД. В группе контроля она составила 2,85 усл.ед./мг белка. У пациентов обеих групп исходно отмечалось снижение активности СОД по сравнению с контрольным значением. Лечение аторвастатином достоверно активировало СОД только у пациентов 2 группы (табл.15).

Активность данного фермента увеличилась на 1 сутки после операции в обеих группах соответственно на 53,7% и 41%, что отражало реакцию на острый оксидативный стресс. При этом показатели во 2 группе достоверно превышали значения в 1, что было обусловлено предшествующей активацией СОД высокими дозами аторвастатина. На 14-15 сутки активность СОД во 2 группе приближалась к исходному значению, а в 1 группе была достоверно выше. Кроме того, сравнительный анализ показал достоверные различия между группами на протяжении всего послеоперационного периода. Таким образом, восстановление антиоксидантного статуса тромбоцитов во 2 группе осуществлялось в более ранние сроки.

Таблица 15. Изменение активности СОД (усл.ед./мг белка) в тромбоцитах больных атеросклерозом в пред- и послеоперационный периоды АБШ (П)

Сроки исследования	Группы больных атеросклерозом		P ₁₋₂
	1 группа (n=64) M (25-75)	2 группа (n=66) M (25-75)	
Исходный уровень	2,5 (2-3)^	2,55 (1,85-2,9)^	0,41
После лечения	2,7 (2,2-3,2)^	3,4 (3-3,7)^*	<0,01
P	0,078	0,00001	-
1 сутки после операции	4,15 (3,9-4,4)^ *#	4,8 (4,55-5,05)^ * #	<0,01
5-6 сутки после операции	3,8 (3,6-4,25)^*#	3,5 (3,15-3,7)^*	<0,01
14-15 сутки после операции	3 (2,8-3,5)^*#	2,6 (2-3)^	<0,01

Содержание МДА в тромбоцитах больных атеросклерозом исходно было достоверно выше контрольного уровня - 1,8 нмоль/мг белка. Лечение аторвастатином сопровождалось снижением этого показателя в обеих группах обследуемых, однако, как видно из табл. 16, только во 2 группе указанная динамика носила достоверный характер. Операционный стресс характеризовался значительной активацией свободно-радикального окисления, что проявлялось увеличением содержания МДА в 1 сутки после операции. Это наблюдалось у пациентов обеих групп, однако при сравнении показатель в 1 группе был на 17,6 % выше, чем во 2 (p<0,01) (табл.16). Дальнейший послеоперационный период сопровождался снижением интенсивности окислительного стресса в тромбоцитах, однако во 2 группе это происходило в более ранние сроки, чем в 1. При множественных сравнениях по Фридману установлено, что во 2 группе содержание МДА на 14-15 сутки достоверно не отличалось от исходного уровня (p=0,36). Кроме того, при межгрупповом сравнении значение на 14-15 сутки во 2 группе было достоверно ниже, чем в 1 (табл.16).

Динамика индуцированного МДА также свидетельствовала об исходной активации окислительного стресса в тромбоцитах и его подавлении при лечении аторвастатином в высоких дозах (табл.17).

Таблица 16. Содержание МДА (нмоль/мг белка) в тромбоцитах больных атеросклерозом в пред- и послеоперационный периоды

Сроки исследования	Группы больных атеросклерозом		P ₁₋₂
	1 группа (n=64) М (25-75 квартили)	2 группа (n=66) М (25-75 квартили)	
Исходный уровень	2,45 (2,15-2,6)^	2,43 (2,2-2,55)^	0,98
После лечения	2,4 (2-2,6)^	2 (1,65-2,3)^*	<0,01
P	0,055	0,0001	-
1 сутки после операции	3,4 (3-3,6)^ *#	2,8 (2,6-3,1)^ * #	<0,01
5-6 сутки после операции	3 (2,9-3,4)^*#	2,5 (2,1-2,7)^	<0,01
14-15 сутки после операции	2,5 (2,25-2,65)^#	2,35 (1,9-2,55)^#	<0,01

Послеоперационный период характеризовался более значимой активацией процессов свободно-радикального метаболизма в тромбоцитах у пациентов 1 группы. Так, на 1 сутки показатель в 1 группе достоверно превышал значение во 2 на 17,6% (табл. 17). Кроме того, в дальнейшие сроки наблюдения снижение индуцированного МДА реализовывалось быстрее во 2 группе больных.

Таблица 17. Содержание индуцированного МДА (нмоль/мг белка) в тромбоцитах больных атеросклерозом в пред- и послеоперационный периоды

Сроки исследования	Группы больных атеросклерозом		P ₁₋₂
	1 группа (n=64) М (25-75)	2 группа (n=66) М (25-75)	
Исходный уровень	6 (5,7-6,2)^	5,95 (5,68-6,25)^	0,7
После лечения	5,83 (5,63-6,05)^	5,33 (4,93-5,6)^*	<0,01
P	0,061	0,0001	-
1 сутки после операции	7,8 (7-8,2)^ *#	6,43 (6,2-6,7)^ * #	<0,01
5-6 сутки после операции	7 (6,7-7,8)^*#	6 (5,85-6,4)^#	<0,01
14-15 сутки после операции	6,5 (6,2-6,75)^*#	5,73 (5,5-6)^*#	<0,01

При проведении множественных сравнений было показано, что во 2 группе содержание индуцированного МДА на 5-6 сутки было сопоставимо с исходным уровнем ($p=0,48$), а в 1 группе даже на 14-15 сутки достоверно превышало исходный показатель ($p<0,01$).

При оценке функционального состояния тромбоцитов анализировались показатели спонтанной и индуцированной агрегации. Исследование агрегации тромбоцитов в плазме крови проводили по методу Борна на анализаторе агрегации тромбоцитов АТ-02 (Россия) исходно, после лечения, на 1-е, 5-е и 15-е сутки после операции. Метод основан на непрерывном измерении изменения коэффициента светопропускания суспензии тромбоцитов, происходящего под действием индукторов агрегации. Забор крови у пациентов осуществлялся утром натощак в пластиковую центрифужную пробирку путём пункции кубитальной вены без шприца. Для стабилизации крови применяли 3,8% раствор трёхзамещённого раствора основного цитрата натрия ($pH=7,4$) в соотношении 1:4 (1часть раствора и 4 части крови). Для исследования использовали стандартизованную тромбоцитарную плазму с концентрацией тромбоцитов $200-250 \cdot 10^9/л$. Первоначально получали богатую тромбоцитарную плазму, для этого стабилизированную кровь центрифугировали на центрифуге ОПН-8 при 1000 об/мин в течение 10 минут. Часть обогащённой тромбоцитами плазмы отбирали в пластиковую пробирку для выполнения анализа, а оставшуюся центрифугировали в течение 20 минут при 4000 об/мин и таким образом получали бестромбоцитарную плазму, которую использовали для калибровки шкалы оптической плотности агрегометра. Кроме того, для приготовления стандартизованной плазмы к богатой добавляли бестромбоцитарную плазму в количестве, необходимом для достижения указанного стандартного числа тромбоцитов. Первоначально оценивалось наличие спонтанной агрегации тромбоцитов, затем изучали индуцированную. В качестве агрегирующих агентов нами были использованы АДФ и адреналин.

При оценке агрегации тромбоцитов с АДФ в кювету с плазмой и магнитной мешалкой добавлялся рабочий раствор АДФ с концентрацией $1 \cdot 10^{-6}$ М в соотношениях 1:9 (1часть плазмы и 9 частей раствора). Регистрировалась кривая одноволновой обратимой агрегации тромбоцитов. Оценивались следующие параметры: длительность латентного периода (сек.), скорость на 30-й секунде, максимальная амплитуда ($MA_1, \%$) и время достижения максимальной амплитуды (сек.) (рис.12).

1.	Бланк Агрегатограммы		
1.1		Дата и время	
1.2		ФИО	
1.3	АДФ 1×10^{-6} моль/л-0.05	Реактив и концентрация	
1.4		Комментарий	
Примечания:			
2.	Результаты измерений		
	Параметр	Значение	Единицы
	I волна		
2.1.	Латентный период	0	Сек
2.2.	Скорость на 30й секунде	22,4	%/мин
2.3.	Макс. Амплитуда - МА1	37,8	%
2.4.	Время достижения МА1	130	Сек
3.	Лаборант (ФИО)		
4.	Дата и время последней обработки		

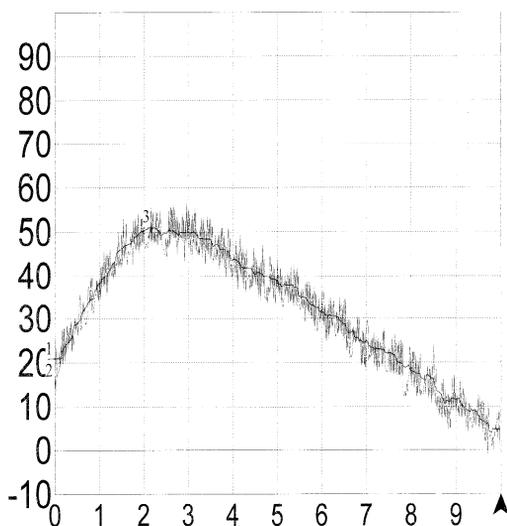


Рис. 12. Кривая агрегации тромбоцитов с АДФ.

При исследовании агрегации с адреналином использовался его рабочий раствор с концентрацией $2,5 \times 10^{-6} \text{M}$, который вносили в кювету со стандартизованной тромбоцитарной плазмой в соотношении 1:9 (0,27 мл плазмы и 0,03 мл адреналина). Агрегатограмма в этом случае в норме имеет вид двуволновой необратимой кривой. Оценивались те же показатели, что и при АДФ-индуцированной агрегации только для I и II волн агрегации.

Уровень спонтанной агрегации тромбоцитов в контрольной группе составил 4,1%. У пациентов обеих групп отмечалось исходное достоверное

увеличение спонтанной агрегации на 25,5% по сравнению с контролем ($p < 0,01$). После лечения не отмечалось достоверного изменения данного показателя в обеих обследуемых группах (табл. 18). В 1 сутки после операции наблюдалась значительная активация спонтанной агрегации тромбоцитов. Так, в 1 группе данный показатель увеличился на 178%, а во 2 – на 155%, причём различие между группами было достоверным. При дальнейшем наблюдении в послеоперационном периоде происходило снижение спонтанной агрегации в обеих группах, однако во 2 группе эти значения были достоверно ниже таковых в 1 (табл. 18).

Таблица 18. Динамика спонтанной агрегации тромбоцитов (%) в пред- и послеоперационном периоде АБШ(П)

Сроки исследования	Группы больных атеросклерозом		P ₁₋₂
	1 группа (n=64) M (25-75)	2 группа (n=66) M (25-75)	
Исходный уровень	5,5 (4,9-6)^	5,5 (4,75-6,25)^	0,56
После лечения	5,3 (4,7-5,6)^	5 (4,7-6)^	0,64
P	0,08	0,057	-
1 сутки после операции	14,75 (13-16)^ * #	12,75 (11,25-14,75)^ * #	<0,01
5-6 сутки после операции	7 (6-7,5)^ * #	6,25 (5,5-6,8)^ * #	<0,01
14-15 сутки после операции	5 (4,7-5,5)^ *	4,8 (4,15-5)^ *	0,01

При оценке АДФ-индуцированной агрегации у больных обеих групп отмечалось достоверное увеличение максимальной амплитуды агрегации по сравнению с контрольным уровнем (36%). Динамика показателей после лечения отличалась от спонтанной агрегации. Так, наблюдалось достоверное снижение максимальной амплитуды агрегации на 8,9% в группе пациентов, получавших высокодозовую терапию, кроме того при сравнении данный показатель в 1 группе на 9,9% достоверно превышал таковой во 2 (табл.19).

Дальнейшее наблюдение показало достоверную активацию агрегации тромбоцитов в раннем послеоперационном периоде. В 1 сутки после операции максимальная амплитуда агрегации в 1 группе достоверно увеличилась на 22,8%, во 2 группе на 19,5%, причём различие было достоверным. В последующем во 2 группе показатели снижались до исходных значений к 5-6 суткам, в то время как в 1 группе это происходило только к 14-15 суткам послеоперационного периода.

Таблица 19. Динамика максимальной амплитуды АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (%) в пред- и послеоперационном периодах АБШ (П)

Сроки исследования	Группы больных атеросклерозом		P ₁₋₂
	1 группа (n=64) M (25-75)	2 группа (n=66) M (25-75)	
Исходный уровень	46,5 (41-50) [^]	45 (41,5-51) [^]	0,93
После лечения	45,5 (40-50) [^]	41 (37-45) ^{^*}	<0,01
P	0,06	0,00001	-
1 сутки после операции	59 (48-65) ^{^ *#}	49 (43-53,5) ^{^ * #}	<0,01
5-6 сутки после операции	51 (48-55) ^{^*#}	44,5 (37,5-47,5) [^]	<0,01
14-15 сутки после операции	47 (43-50,5) ^{^*#}	42 (39,5-45) ^{^*}	<0,01

Изучение адреналин-индуцированной агрегации показало сходные результаты. У больных атеросклерозом отмечалось достоверное увеличение данного показателя, по сравнению с контрольной группой, в которой максимальная амплитуда агрегации первой волны составила 50%. В результате лечения в 1 группе достоверных изменений не отмечалось, в то время как во 2 имелось значимое снижение агрегации тромбоцитов (табл.20).

Таблица 20. Динамика максимальной амплитуды (МА1) адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов (%) в пред- и послеоперационном периодах АБШ (П)

Сроки исследования	Группы больных атеросклерозом		P ₁₋₂
	1 группа (n=64) M (25-75)	2 группа (n=66) M (25-75)	
Исходный уровень	57 (53-61,5) [^]	58 (55-63) [^]	0,34
После лечения	55 (49-60)	49 (45,5-55) ^{^*}	<0,01
P	0,07	0,0001	-
1 сутки после операции	69 (65-74) ^{^ *#}	62 (58,5-67,5) ^{^ * #}	<0,01
5-6 сутки после операции	64,5 (59-67) ^{^*#}	56,5 (49,5-60) [^]	<0,01
14-15 сутки после операции	60 (54,5-63) ^{^*#}	52 (47,5-58,5) [*]	<0,01

1 сутки послеоперационного периода сопровождалась активацией адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов: этот показатель увеличился на 26% в обеих группах, однако значение во 2 группе было достоверно ниже такового в 1. В последующие сроки наблюдения агрегационная активность тромбоцитов снижалась. На 5-6 сутки во 2 группе значение было достоверно ниже, чем в 1 на 12,4 % ($p < 0,01$) (табл.20).

Отдельно необходимо отметить, что во 2 группе к 14-15 суткам амплитуда агрегации была сопоставима с контрольным уровнем, а в 1 группе даже не достигла исходных значений ($p = 0,05$).

Функциональные свойства тромбоцитов оценивались также по содержанию в сыворотке крови растворимого лиганда CD-40, который является одним из самых чувствительных маркеров активации тромбоцитов. В инициации атеросклероза большое значение отводится взаимодействию молекул CD-40 с их лигандом на тромбоцитах, это ведёт к воспалительной активации эндотелиоцитов и усилению коагулирующей способности крови [54]. Клинические исследования установили связь растворимого фрагмента (soluble) CD40L - sCD40L с дестабилизацией атеросклеротического процесса (CAPTURE), а также выявили положительную корреляцию с высоким риском сердечно-сосудистых событий у здоровых лиц [16].

В работе W.J. Lee et al. была показана положительная корреляция уровня sCD40L с ангиографически диагностированной протяжённостью и степенью стеноза артерий нижних конечностей у 63 больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Однако не было выявлено достоверных отличий в уровне sCD 40L у этих пациентов с поражением коронарного русла и без него [33]. Также в другом исследовании было установлено отсутствие взаимосвязи между содержанием sCD40L и прогрессированием коронарного атеросклероза [34]. Остаётся до конца не изученной диагностическая и прогностическая роль этого фактора у больных с мультифокальным атеросклерозом.

Медиана концентрации растворимого лиганда CD-40 в контрольной группе составила 2,1 нг/мл. Исходно значение sCD40-L в обеих группах достоверно превышало контрольный уровень ($p < 0,01$). После высокодозовой терапии аторвастатином содержание лиганда снизилось на 36,4%, а в 1 группе достоверно не изменилось (табл. 21).

В 1 сутки послеоперационного периода содержание sCD40-L возросло в большей степени в 1 группе и превысило таковое во 2 группе на 43% ($p < 0,01$). В последующие сроки наблюдения содержание sCD40L снижалось у пациентов обеих групп. Однако при множественных сравнениях установлено, что на 14-15 сутки показатель во 2 группе был достоверно ниже исходного ($p = 0,00003$), в то время как в 1 группе, наоборот, превышал его ($p = 0,00075$). Более того, межгрупповое сравнение на всех сроках наблюдения показало наличие достоверных различий (табл.21).

Таблица 21. Содержание растворимого лиганда CD-40 (нг/мл) в крови больных атеросклерозом до операции и в раннем послеоперационном периоде

Сроки исследования	Группы больных атеросклерозом		P ₁₋₂
	1 группа (n=64) M (25-75)	2 группа (n=66) M (25-75)	
Исходный уровень	3,9 (3,45-4,4) [^]	3,85 (3-4,2) [^]	0,18
После лечения	3,75(3,4-4) [^]	2,45 (2-3) ^{^*}	<0,01
P	0,06	0,00001	-
1 сутки после операции	10,5 (9-13) ^{^*#}	6 (5-6,5) ^{^*#}	<0,01
5-6 сутки после операции	8 (6,5-9) ^{^*#}	4 (4-5) ^{^#}	<0,01
14-15 сутки после операции	4,75 (4-5,5) ^{^*#}	3 (2,75-3,5) ^{^*#}	<0,01

С целью установления взаимосвязей между агрегационной активностью и свободно-радикальными процессами в тромбоцитах проводился корреляционный анализ, в ходе которого выявлен ряд значимых достоверных корреляционных связей. Так, показана сильная положительная корреляция между содержанием МДА и спонтанной агрегацией тромбоцитов (рис. 13).

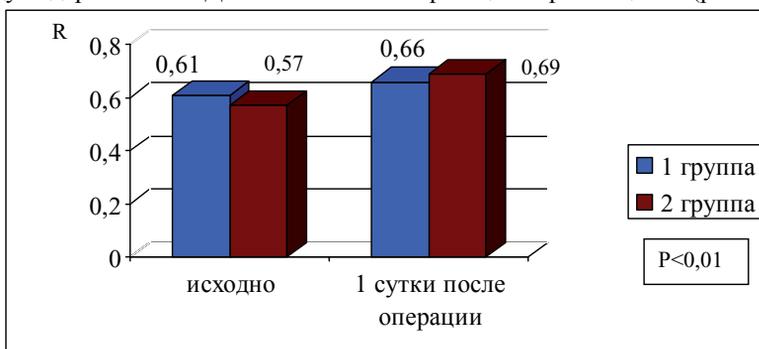


Рис. 13. Коэффициенты корреляции между уровнем спонтанной агрегации и содержанием МДА в тромбоцитах

Выявлена также положительная корреляция между МДА индуцированным и спонтанной агрегацией (рис.14). Обе корреляции показывают, что с активацией окислительного стресса в тромбоцитах усиливается тромбоцитарная агрегация, причём данный механизм является универсальным как для острого, так и хронического стресса.

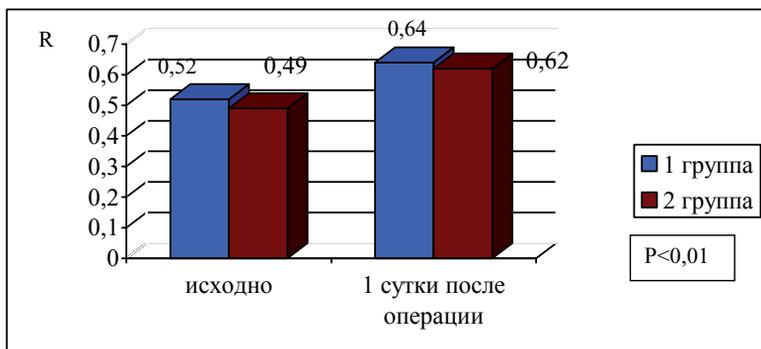


Рис. 14. Коэффициенты корреляции между МДА индуцированным и спонтанной агрегацией тромбоцитов

Установлены сильные корреляционные связи между функциональными тромбоцитарными показателями. В частности между АДФ-индуцированной, адреналин-зависимой агрегацией и концентрацией sCD-40L как исходно, так и после операционного стресса (рис. 15, 16).

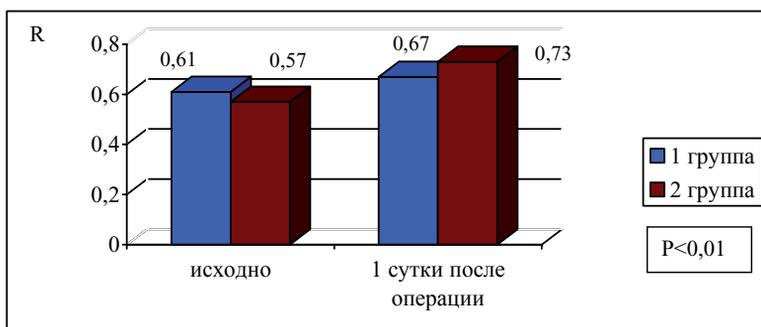


Рис. 15. Коэффициенты корреляции между амплитудой адреналин-индуцированной агрегации и концентрацией sCD40L

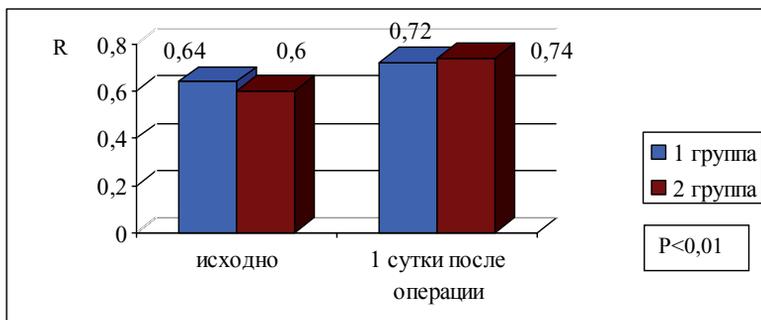


Рис. 16. Коэффициенты корреляции между АДФ-зависимой агрегацией тромбоцитов и концентрацией sCD40L

Особый интерес представляют выявленные корреляции между функциональной активностью тромбоцитов и эритроцитов. В частности установлена сильная положительная корреляция между агрегацией эритроцитов и АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов (рис. 17).

Более того, выявлена взаимосвязь между процессом гемолиза эритроцитов и АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов. Отрицательный характер связи показывает, что чем меньше время наступления гемолиза эритроцитов, тем в большей степени активируется АДФ-зависимая агрегация тромбоцитов (рис.18).

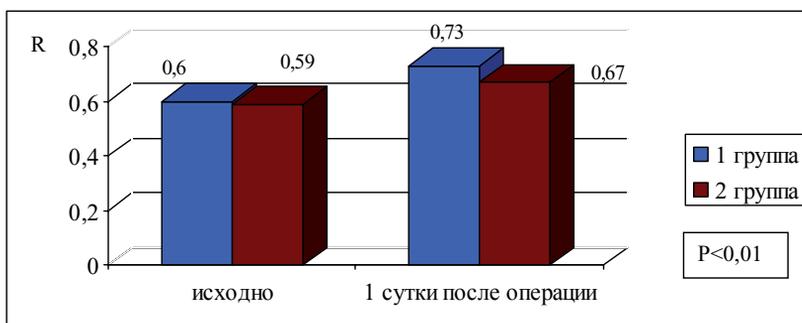


Рис.17. Коэффициенты корреляции между амплитудой агрегации эритроцитов и амплитудой АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов

Причём, как видно на рис. 17 и 18, сила приведённых корреляций увеличивалась в раннем послеоперационном периоде, что отражало усиление патогенетической связи указанных процессов при активации окислительного послеоперационного стресса.

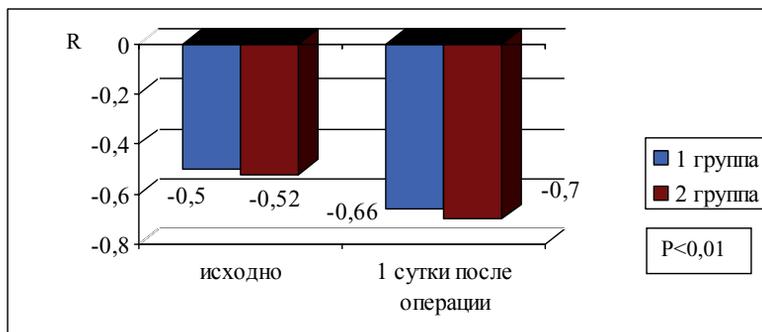


Рис. 18. Коэффициенты корреляции между временем наступления гемолиза эритроцитов и амплитудой АДФ-агрегации тромбоцитов

Таким образом, суммируя приведённые результаты, можно отметить общие закономерности изменения свободно-радикальных процессов в тромбоцитах и эритроцитах за период наблюдения. Так, у больных атеросклерозом исходно выявлялись признаки нарушения баланса между прооксидантными и антиоксидантными факторами как эритроцитов, так и тромбоцитов, что реализовывалось в системном окислительном стрессе. В свою очередь доказано его влияние на функциональную активность клеточных элементов крови: установлены прямые связи между выраженностью оксидативного стресса и усилением агрегационной активности и эритроцитов, и тромбоцитов.

Преимущество высокодозовой статинотерапии над низкодозовой нашло своё подтверждение в достоверном подавлении процессов окисления в клетках крови за счёт снижения накопления МДА и активации ферментов АОЗ: эритроцитарной системы глутатиона, СОД - в эритроцитах и тромбоцитах.

Таким образом, высокодозовая терапия аторвастатином характеризовалась развитием плейотропного антиоксидантного эффекта, который, по нашим данным, сохранялся на протяжении всего послеоперационного периода. Более того, такое влияние на параметры АОС было напрямую связано (по данным корреляционного анализа) с улучшением структурно-функциональных свойств как тромбоцитов, так и эритроцитов. Действительно, высокодозовая терапия в отличие от низкодозовой сопровождалась достоверным снижением агрегации эритроцитов и повышением их устойчивости к гемолизу. Это свидетельствовало о наличии у аторвастатина не только антиоксидантного, но и связанного с ним дозозависимого мембранотропного эффекта. Он реализовывался за счёт активации АХЭ, подавления ФЛА₂ в эритроцитах.

Антитромбоцитарные свойства аторвастатина, по нашим данным, также имели дозозависимый характер. Только терапия аторвастатином в дозе 60 мг приводила к достоверному уменьшению спонтанной и индуцированной

агрегации тромбоцитов, что было сопряжено со снижением s-CD40-L, эритроцитарной агрегации, накопления прооксидантов. Операционный стресс проявлялся значимой активацией прооксидантных факторов в клетках и выраженным компенсаторным увеличением АОЗ. Отмечалось снижение барьерных свойств, усиление агрегационной активности эритроцитов и тромбоцитов. Тем не менее, сравнительный анализ показал меньшую выраженность данных процессов во 2 группе больных и более быстрое восстановление у них оксидантного статуса и структурно-функциональных свойств клеток в послеоперационном периоде.

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ЭНДОГЕННОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ, ИХ КОРРЕКЦИЯ АТОРВАСТАТИНОМ ПРИ АОРТОПОДВЗДОШНЫХ РЕКОНСТРУКЦИЯХ.

В последние годы наряду с воспалительной большое внимание учёных стала привлекать концепция атеросклероза как эндотоксин-зависимого процесса, так как она позволяет рассматривать этиологию и патогенез хронического воспалительного ответа с единой точки зрения.

Изучение процессов эндогенного воспаления у больных атеросклерозом представляет интерес по ряду причин: выявление механизмов атерогенеза, возможностей их коррекции, прогнозирование осложнений. На современном этапе наибольшую актуальность приобретает мультимаркерная тенденция исследования воспаления с целью, как диагностики, так и риск-стратификации [30].

Процесс эндогенного воспаления у больных атеросклерозом оценивали по динамике основных маркеров этого процесса. Важным, высокочувствительным и широко изучаемым маркером эндогенного воспаления (ЭВ) является белок острой фазы воспаления – С-реактивный белок (СРБ). Имеется много данных о значении СРБ в патогенезе атеросклероза: участие в связывании и модификации ЛПНП, активации всех клеток рыхлой соединительной ткани (РСТ), стимулировании экспрессии цитокинов и молекул адгезии, связывании бактериального эндотоксина. В многочисленных клинических исследованиях, мета-анализе проспективных исследований установлено, что высокий уровень высокочувствительного СРБ (вч-СРБ) достоверно связан с увеличением в 2-3 раза риска развития сердечно-сосудистых осложнений как у здоровых лиц, так и у больных с атеросклерозом [43, 47]. Кроме того, в ряде работ была отмечена положительная корреляция между уровнем вч-СРБ и прогрессированием атеросклеротического процесса [34, 38], а также дестабилизацией бляшки [55]. У больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей и с аневризматическим поражением брюшного отдела аорты уровень вч-СРБ коррелировал с клинико-диагностическими показателями, однако, в литературе остаются единичными данные о связи уровня СРБ с послеоперационными осложнениями при реконструктивных сосудистых операциях [5, 12].

При определении уровня вч-СРБ у лиц контрольной группы медиана составила 1,2 мг/л. Исходный уровень СРБ у больных атеросклерозом в группах был сопоставим (табл.22) и достоверно превышал показатель контроля ($p < 0,01$). Отдельно необходимо отметить, что медиана, 25-й и 75-й квартили концентрации вч-СРБ у обследуемых больных превышали 3 мг/л, что согласно рекомендациям American Heart Association and the Centers for Disease Control and Prevention ассоциировано с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [45]. Высокая прогностическая значимость данного маркера обусловлена его многомерным участием в атерогенезе. Известно, что синтез СРБ гепатоцитами стимулируют цитокины (ИЛ-6), это приводит к его

повышению и реализации провоспалительных функций при атеросклерозе. Также последние исследования показали, что и поражённая сосудистая ткань локально способна продуцировать СРБ, это подтверждает роль данного белка в прогрессировании атеросклеротической бляшки [43]. Высокодозовая предоперационная терапия аторвастатином у больных 2 группы сопровождалась значительным снижением (на 34%, $p < 0,01$) содержания вч-СРБ относительно его исходного уровня. Тогда как у пациентов 1 группы с низкодозовым лечением наблюдалась лишь недостоверная тенденция к снижению данного показателя. Таким образом, предоперационный уровень вч-СРБ у больных 2 группы был на 28,6% ($p < 0,01$) ниже, чем у пациентов 1 группы. В 1 сутки послеоперационного периода в обеих группах наблюдалась выраженная активация реакций эндогенного воспаления, при этом его интенсивность у обследуемых 1 группы была на 39% ($p < 0,01$) выше, чем у пациентов 2 группы. В последующие сроки наблюдения у больных обеих групп отмечалось снижение активности воспаления, но в 1 группе это реализовывалось медленнее. Так, на 14-15 сутки после операции показатель в 1 группе достоверно превышал таковой во 2 на 27,8%.

Таблица 22. Содержание вч-С-реактивного белка (мг/л) у больных атеросклерозом до операции и в раннем послеоперационном периоде

Сроки исследования	Группы больных атеросклерозом		P ₁₋₂
	1 группа (n=64) М (25-75 квартили)	2 группа (n=66) М (25-75 квартили)	
Исходный уровень	3,9 (3,45-4,3) [^]	3,8 (3,25-4) [^]	0,42
После лечения	3,5 (3-4) [^]	2,5 (2-3) ^{^*}	<0,01
P	0,069	0,00001	-
1 сутки после операции	10 (9,25-11) ^{^*#}	6,1 (5,5-6,75) ^{^* #}	<0,01
5-6 сутки после операции	7 (6,5-8) ^{^*#}	4 (3,5-5) ^{^*}	<0,01
14-15 сутки после операции	4,5 (4-5,25) ^{^*}	3,25 (2,65-3,5) [^]	<0,01

Примечание (здесь и далее): М- медиана, [^]- наличие достоверности различий с показателями контрольной группы, ^{*}- наличие достоверности различий с исходным уровнем, [#]- наличие достоверности различий с предоперационным уровнем, P - различие между показателями до и после лечения, P₁₋₂ - достоверность различий между показателями 1 и 2 групп.

Установленная динамика вч-СРБ у больных атеросклерозом демонстрирует особенности эндогенного воспаления в различные сроки наблюдения. Исходное повышенное содержание СРБ отражает системное воспаление в сосудистой стенке при мультифокальном атеросклерозе, в свою

очередь выявленное значимое увеличение его уровня в 1 сутки после операции, а также дальнейшая динамика в послеоперационном периоде характеризует патогенетическую активацию сосудистого воспаления в ответ на хирургический стресс.

Кроме СРБ, в качестве воспалительного маркера оценивали динамику ИЛ-6. В контрольной группе медиана этого показателя составила 5,6 пг/мл. У больных атеросклерозом отмечалось исходное достоверное увеличение содержания ИЛ-6 на 51,8% по сравнению с контролем. В свою очередь после лечения у больных обеих групп отмечалось снижение концентрации ИЛ-6, однако только во 2 группе оно носило достоверный характер (табл. 23). Такое влияние на ИЛ-6 и на вч-СРБ показало значимое развитие плеiotропного противовоспалительного эффекта только в случае использования высокодозовой статинотерапии. В 1 сутки после операции отмечалось увеличение содержания ИЛ-6, как и вч-СРБ, что подтверждало значимую активацию эндогенного воспаления в данный период наблюдения (табл.23).

Таблица 23. Динамика содержания ИЛ-6 (пг/мл) в пред- и послеоперационном периодах АБШ (П)

Сроки исследования	Группы больных атеросклерозом		P ₁₋₂
	1 группа (n=64) M (25-75)	2 группа (n=66) M (25-75)	
Исходный уровень	8,25 (7,5-9)^	8,5 (7,25-9,5)^	0,26
После лечения	7,9 (7,25-8,5)^	6,5 (6-7,5)^*	<0,01
P	0,062	0,0001	-
1 сутки после операции	12,5 (10,5-13,5)^*#	10 (9-10,75)^* #	<0,01
5-6 сутки после операции	10,5 (9-11,5)^*#	8 (7,7-9)^#	<0,01
14-15 сутки после операции	8,5 (8-9,5)^#	7 (6-7,5)^*	<0,01

При проведении множественных сравнений было установлено, что во 2 группе содержание ИЛ-6 на 5-6 сутки после операции достигало исходного уровня, а на 14-15 сутки достоверно не отличалось от предоперационного (рис.19). В 1 группе данный показатель даже на 14-15 сутки после операции превышал исходный.

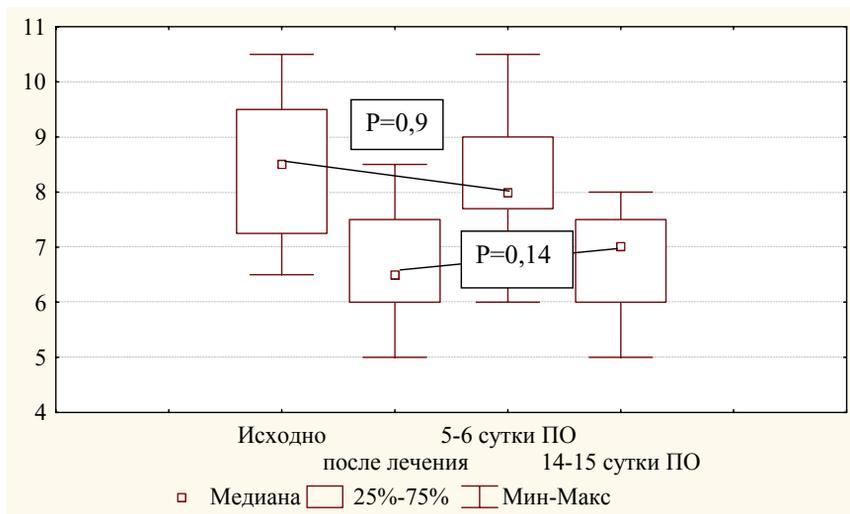


Рис. 19. Сравнение уровней ИЛ-6 во 2 группе в разные периоды наблюдения

СекФЛА₂-IIA также является одним из чувствительных маркеров воспаления в сосудистой стенке [48]: стимулирует освобождение липидных медиаторов – ННЖК, окННЖК, лизофосфолипидов; вызывает модификацию apoB100-липопротеинов в более атерогенную форму, способствует аккумуляции липопротеинов в интиме и что имеет особое значение для обследуемой нами когорты больных, принимает участие в прогрессии аневризмы [26].

У больных мультифокальным атеросклерозом отмечалась значимая активация секФЛА₂ по сравнению с контрольным уровнем. Лечение аторвастатином сопровождалось достоверным снижением данного показателя только во 2 группе (табл. 24). Значения активности секФЛА₂ типа II A при межгрупповом сравнении достоверно отличались на протяжении всего послеоперационного периода. На 14-15 сутки показатель во 2 группе был на 8% меньше, чем в 1 ($p < 0,01$) (табл.24).

Таблица 24. Динамика активности секФЛА2-ПА (пг/мл) у больных атеросклерозом в пред- и послеоперационном периодах АБШ (П)

Сроки исследования	Группы больных атеросклерозом		P ₁₋₂
	1 группа (n=64) M (25-75)	2 группа (n=66) M (25-75)	
Исходный уровень	850 (750-900) [^]	890 (750-905) [^]	0,074
После лечения	800 (700-900) [^]	750 (650-800) ^{^*}	<0,01
P	0,24	0,00001	-
1 сутки после операции	1000 (850-1035) ^{^*#}	920 (800-975) ^{^* #}	0,027
5-6 сутки после операции	950 (850-1000) ^{^*#}	860 (810-900) ^{^#}	<0,01
14-15 сутки после операции	870 (800-900) ^{^#}	800 (750-875) ^{^*}	<0,01

Таким образом, установлена исходная активация эндогенного воспаления у больных с распространённым атеросклерозом, характеризующаяся достоверным значимым повышением в крови всего комплекса исследованных биомаркеров: вч-СРБ, ИЛ-6, секФЛА2-П А. Показано, что плейотропный противовоспалительный эффект статинов достоверно реализовывался только во 2 группе больных с использованием высокодозовой терапии. Наиболее выраженное воздействие аторвастатина, по нашим данным, наблюдалось в отношении вч-СРБ. Дозозависимость плейотропного противовоспалительного влияния статинов была ранее продемонстрирована в ряде исследований [47]. Однако в нашей работе впервые оценен этот эффект как в пред-, так и в послеоперационном периоде реконструктивных сосудистых операций. Актуальность изучения данного аспекта подтверждается и аналитическим обзором авторов, согласно которому у больных с исходно высоким уровнем цитокинов и СРБ увеличивается риск осложнений после сосудистых операций [3]. Полученные нами результаты показали выраженную активацию воспалительного ответа в раннем послеоперационном периоде АБШ (П), однако различие между группами в его интенсивности прослеживалось на протяжении всего срока наблюдения.

Особенности развития эндотоксемии

Особый интерес, с нашей точки зрения, представляет исследование эндогенной интоксикации у данной категории больных. С одной стороны, он обусловлен развитием в настоящее время эндотоксиновой концепции атерогенеза, с другой, изучением проблемы хирургического стресса при сосудистых операциях. По данным литературы [15], отмечена большая частота развития послеоперационных осложнений у больных атеросклерозом с высоким уровнем эндотоксемии. Поэтому проблема купирования

эндотоксиновой агрессии в реконструктивной хирургии имеет практическое значение. Дальнейшее развитие эндотоксиновая концепция получила в рамках рецепторной теории атерогенеза, ключевым звеном в которой являются образраспознающие рецепторы семейства Toll-подобных (TLRs). Эти рецепторы, являясь молекулярными сенсорами, воспринимают микробные компоненты, включая эндотоксин. Взаимодействие ЛПС с TLRs вызывает активацию NF- κ B, что в свою очередь приводит к синтезу широкого спектра медиаторов (цитокинов, хемокинов), многие из которых обладают атерогенной активностью [39]. Таким образом, *in vivo* запускается синдром системного воспалительного ответа. Если сдерживание воспаления оказывается неэффективным, большое количество первичных медиаторов воспаления приводит к развитию выраженной интоксикации, которая может проявляться и нарушением сократимости миокарда, и недостаточностью кровообращения [13].

В настоящее время идентифицировано 11 видов TLRs, наибольшее значение из которых имеют TLR-4, экспрессирующиеся в атеросклеротических бляшках. Так, при мутации гена, кодирующего синтез TLR-4, отменяется ответ на ЛПС, что снижает риск развития атеросклероза [8, 44]. В моделях на мышях с дефицитом TLR-4 отмечалось достоверно меньшее число инфарктов после лигирования коронарных артерий с последующей реперфузией, уменьшались уровень ПОЛ и ишемическое повреждение [40].

Несмотря на обилие экспериментальных работ, посвящённых изучению механизмов эндотоксиновой агрессии при атеросклерозе, в клиническом аспекте проблема остаётся мало изученной. Актуальными являются как диагностические вопросы, так и поиск эффективных методов коррекции патологических составляющих.

Уровень эндогенной интоксикации у лиц контрольной группы составил 0,31 ммоль/л, а у больных атеросклерозом был достоверно увеличен в обеих группах. В ряде работ также было отмечено достоверное повышение эндотоксина у больных с разными проявлениями атеросклероза (ИБС, хроническая ишемия нижних конечностей (ХИНК)), причём уровень эндотоксина напрямую коррелировал с выраженностью клинических проявлений [14]. Интерес представляют результаты, полученные Ю.В. Конецким и соавт. (2004). В когорте лиц старших возрастных групп ими было обнаружено значимое ослабление гранулоцитарного звена антиэндотоксиновой защиты: резкое снижение в крови ЛПС-позитивных лейкоцитов, что, по мнению авторов, может объяснять неблагоприятное течение осложнений атеросклероза у данной категории больных [7].

В нашем исследовании после высокодозового лечения аторвастатином эндогенная интоксикация снизилась на 33,3% ($p < 0,01$), а в 1 группе достоверно не изменилась (табл. 25).

Таблица 25. Динамика эндогенной интоксикации (концентрации ТЗП - ммоль/л) у больных атеросклерозом в пред- и послеоперационном периодах АБШ (П)

Сроки исследования	Группы больных атеросклерозом		P ₁₋₂
	1 группа (n=64) М (25-75 квартили)	2 группа (n=66) М (25-75 квартили)	
Исходный уровень	0,58 (0,45-0,6) [^]	0,6 (0,45-0,7) [^]	0,25
После лечения	0,53 (0,45-0,6) [^]	0,4 (0,3-0,55) ^{^*}	<0,01
P	0,07	0,00003	-
1 сутки после операции	1,6 (1,43-1,75) ^{^*#}	1 (0,7-1,25) ^{^* #}	<0,01
5-6 сутки после операции	1,15 (0,9-1,3) ^{^*#}	0,6(0,5-0,8) ^{^#}	<0,01
14-15 сутки после операции	0,7 (0,6-1) ^{^*#}	0,45 (0,35-0,6) ^{^*}	<0,01

Это свидетельствует о том, что в нашем исследовании антиэндотоксиновый эффект терапии, как и противовоспалительный, имел дозозависимый характер. В 1 сутки послеоперационного периода степень эндогенной интоксикации у больных обеих групп значительно повысилась, но показатель во 2 группе был достоверно ниже, чем в 1 на 37,5% (p<0,01). Такое усиление эндотоксиновой агрессии после операции закономерно и объясняется факторами хирургического стресса. В последующие сроки наблюдения уровень интоксикации снижался: во 2 группе она достигала исходного уровня к 5-6 суткам, а предоперационных значений к 14-15 суткам (рис. 20), в то время как у пациентов 1 группы на 14-15 сутки данный показатель только приближался к исходному уровню. Данное сравнение демонстрирует преимущество высокодозовой терапии аторвастатином в профилактике послеоперационной эндотоксемии.

Несомненно, что процессы эндогенной интоксикации и воспаления тесно связаны между собой. Однако данные, характеризующие взаимоотношения указанных процессов в литературе остаются единичными. Для оценки этих патогенетических связей нами использовался корреляционный анализ. Установлено наличие умеренных положительных корреляций между эндотоксемией и содержанием вч-СРБ, особого внимания заслуживает динамика данных связей в разные периоды наблюдения (рис.21).

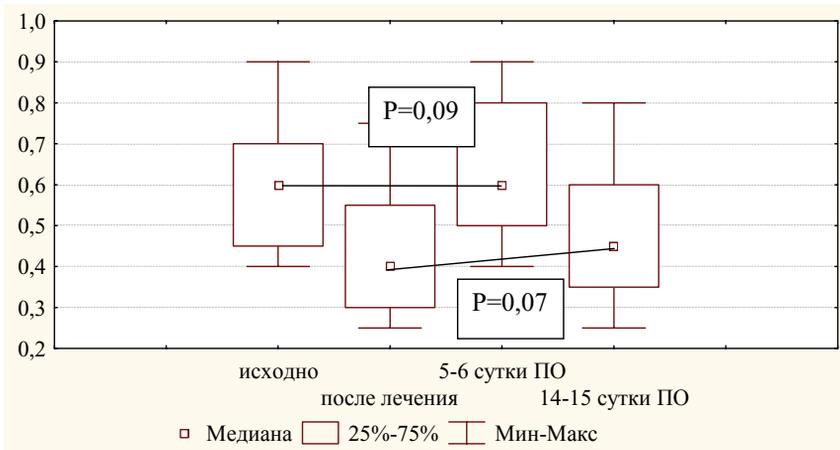


Рис. 21. Сравнение уровня эндогенной интоксикации в разные сроки наблюдения у пациентов 2 группы.

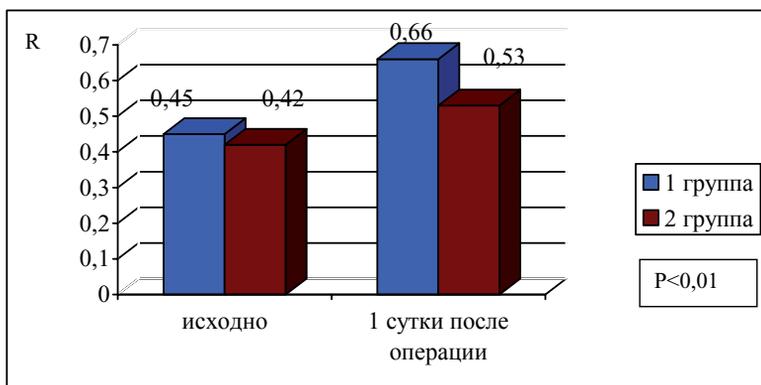


Рис. 22. Коэффициенты корреляции между эндотоксемией и вч-СРБ у больных атеросклерозом исходно и на 1 сутки после операции

Так, в 1 сутки после операции отмечалось значительное усиление корреляции между уровнем эндотоксемии и вч-СРБ (рис. 22). Это свидетельствовало о возрастании роли эндогенной интоксикации в активации воспаления после операции. Более того, необходимо отметить и различие в коэффициентах корреляции между группами в раннем послеоперационном периоде, что можно объяснить разными режимами предоперационной терапии. Подобная динамика корреляционных связей наблюдалась и между эндогенной интоксикацией и ИЛ-6 (рис.23).

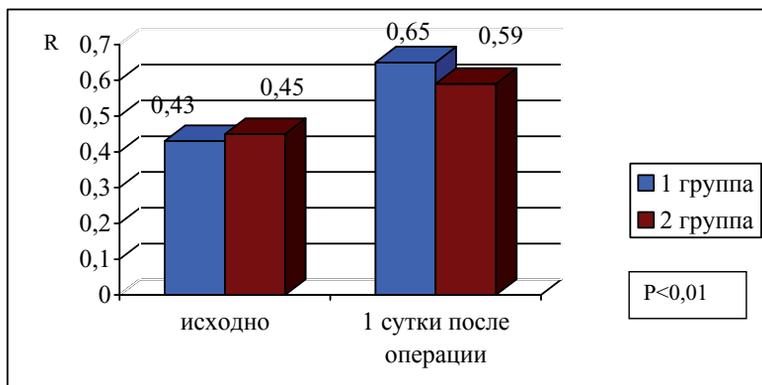


Рис. 23. Коэффициенты корреляции между уровнем эндогенной интоксикации и содержанием ИЛ-6

Взаимосвязь процессов эндогенной интоксикации и воспаления с окислительным стрессом также нашла своё подтверждение при корреляционном анализе. Выявлена положительная корреляция между содержанием окЛПНП и уровнем эндотоксемии, свидетельствующая об эндотоксин-опосредованной стимуляции процессов окисления, с одной стороны, и усилении ок-ЛПНП эндотоксиновой агрессии, с другой стороны. Ещё одним обоснованием для приведённого вывода служит динамика данной корреляционной связи: значимое увеличение в ответ на острый операционный стресс (рис. 24).

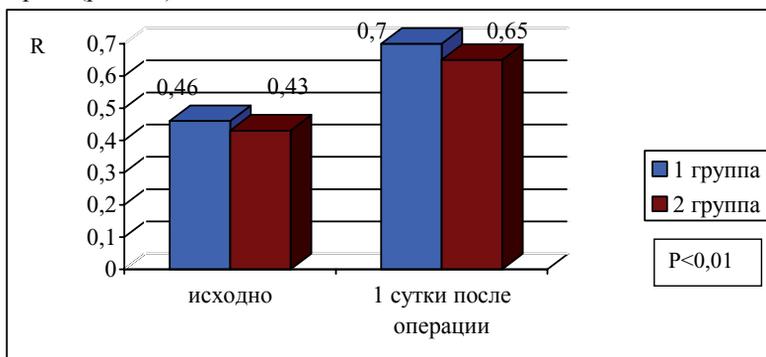


Рис. 24. Коэффициенты корреляции между содержанием ок-ЛПНП и уровнем ЭИ в плазме крови больных атеросклерозом

Воздействие эндотоксемии на форменные элементы крови – ещё один патогенетический механизм изменения структурно-функциональных клеточных свойств у больных атеросклерозом. Это влияние было установлено также при корреляционном анализе. В частности, наблюдалась достоверная отрицательная связь между ЭДП мембран эритроцитов и уровнем

тирозинсодержащих пептидов в плазме крови. В 1 группе сильная корреляционная связь отмечалась исходно ($r_1=-0,51$, $p_1=0,000036$), она практически не изменялась после лечения ($r_1=-0,49$, $p_1=0,00005$) и возрастала в 1 сутки после операции ($r_1=-0,65$, $p_1=0,0000001$). Исходная корреляция во 2 группе больных была сопоставима с соответствующим коэффициентом в 1 группе ($r_2=-0,54$, $p_2=0,000011$), однако корреляции после лечения и послеоперационная были ниже, чем в 1 группе ($r_2=-0,42$, $p_2=0,000899$; $r_2=-0,57$, $p_2=0,000001$), что объясняется воздействием на рассматриваемые показатели высокодозовой терапии аторвастатином. Таким образом, можно констатировать, что эндотоксемия, наблюдающаяся у больных атеросклерозом изначально и в большей степени в послеоперационном периоде, участвует в дестабилизации эритроцитарной мембраны, снижении её барьерных свойств, в свою очередь высокодозовая терапия аторвастатином, как это демонстрировалось ранее и показано в корреляциях, уменьшает данное воздействие.

РОЛЬ РАЗНОДОЗОВОЙ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ СТАТИНОТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПЕРИОПЕРАЦИОННЫХ КАРДИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ СОСУДИСТЫХ РЕКОНСТРУКЦИЯХ

На современном этапе развития ангиохирургии частота развития осложнений, связанных с хирургическим и анестезиологическим пособием заметно снизилась. Однако острой и наиболее актуальной проблемой остаются кардиальные осложнения, которые являются основной причиной периоперационной летальности. По разным источникам смертность от послеоперационного инфаркта миокарда при сосудистых реконструкциях составляет 10-15% [20, 36].

Основа для развития большинства кардиальных осложнений - дестабилизация атеросклеротического процесса, молекулярно-биохимическими звеньями которой и являются активированные провоспалительные, оксидантные факторы и процессы агрегации форменных элементов крови, изучаемые в нашем исследовании в динамике.

При сравнении общей частоты периоперационных кардиальных осложнений в обследуемых группах больных с использованием точного двустороннего критерия Фишера отмечено достоверное различие (табл. 26).

Таким образом, терапия аторвастатином в дозе 60 мг в сутки имела значимое преимущество над низкодозовой в профилактике кардиальных осложнений при реконструктивных сосудистых операциях. При сравнении не отмечено достоверных различий между двумя режимами терапии в профилактике кардиальных интраоперационных осложнений, в то же время различие между послеоперационными кардиальными событиями оказалось достоверным (табл.26).

Необходимо подчеркнуть, что во 2 группе больных не отмечалось фатальных осложнений, а также инфарктов миокарда и острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Послеоперационные осложнения диагностировались клинически, а также с помощью инструментальных и лабораторных методов: ЭКГ, определение в крови специфичных маркеров некроза миокарда: креатинфосфокиназы МВ, тропонина I. Нормальными являлись значения $< 25\text{Е/л}$ для КФК-МВ и $< 0,08\text{ нг/мл}$ для тропонина I согласно рекомендациям European Society of Cardiology и American College of Cardiology с учётом показателей в здоровой популяции. Количество больных с повышением уровня КФК-МВ и тропонина I в послеоперационном периоде было достоверно меньшим в группе, получавшей аторвастатин в дозе 60 мг (рис. 25, 26).

Таблица 26. Частота кардиальных интра- и ранних послеоперационных осложнений в зависимости от особенностей предоперационной подготовки

Осложнения	Аторвастатин 10 мг (n=64)		Аторвастатин 60 мг (n=66)		P
	N	%	N	%	
Интраоперационные нарушения ритма	4	7,81	2	3,03	0,680
Интраоперационная ишемия миокарда	2	3,13	1	1,52	0,619
Фатальный инфаркт миокарда	1	1,56	0		0,496
Нефатальный инфаркт миокарда	2	3,13	0		0,496
Нестабильная стенокардия	3	4,68	1	1,52	0,619
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	2	3,13	0		0,496
Общее число фатальных кардиальных осложнений	2	3,13	0		0,496
Общее число послеоперационных кардиальных осложнений	8	12,5	1	1,52	0,034
Общее число кардиальных осложнений	14	21,88	4	6,06	0,025

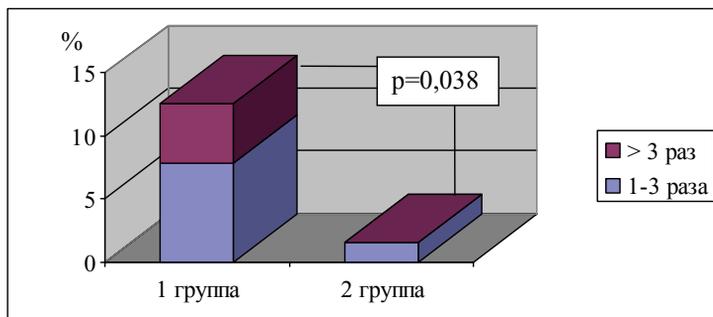


Рис. 25. Частота повышения КФК-МВ в 1 сутки после операции

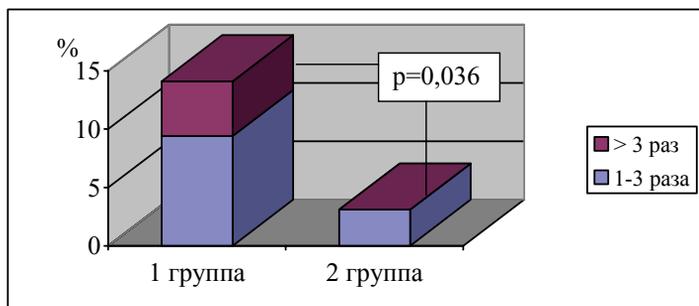


Рис. 26. Частота повышения Тропонина I в 1 сутки после операции

Выявленная динамика маркеров некроза в послеоперационном периоде ещё раз подтверждает защитное действие аторвастатина в высоких дозах на кардиомиоциты. Механизмы такого протекторного воздействия могут реализовываться в комплексе эффектов: антиоксидантного, противовоспалительного, антиэндотоксинового, антитромботического и мембранотропного, тесно связанных между собой.

Статины в реконструктивной сосудистой хирургии: все ли вопросы решены?

Патогенетические механизмы, обусловленные дестабилизацией атеросклеротического процесса, диктуют и определённый подход к снижению риска коронарных событий. Исключительная роль по результатам крупномасштабных исследований принадлежит такой группе лекарственных препаратов как ингибиторы 3гидрокси-3метилглутарил-коэнзимА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы). Тем не менее, механизмы их протекторного действия до конца не ясны. В последние годы большое значение придаётся плейотропным эффектам, среди которых особенно выделяются влияющие на атерогенез: противовоспалительный, антиоксидантный, антитромботический.

На сегодняшний день до конца не определена роль статинов в профилактике кардиальных осложнений при реконструктивных сосудистых операциях. Проведено единственное рандомизированное контролируемое исследование [24] с участием 100 пациентов: опытная группа принимала аторвастатин в дозе 20 мг перед сосудистой операцией, в результате частота кардиальных послеоперационных осложнений составила 8% против 26% в группе плацебо. Ряд ретроспективных исследований также подтвердил периоперативную эффективность статинов в снижении частоты осложнений. А. Shanzer et al. показали ассоциацию статинотерапии с увеличением годовой выживаемости пациентов после сосудистых операций [49].

В практических рекомендациях АСА/АНА 2007, ESC/ESA 2009 [19,25] посвященных периоперативной терапии больных при сосудистых операциях, применение статинов имеет уровень доказательности В. Однако и

рекомендации, и систематические обзоры исследований последних лет свидетельствуют о том, что проблема профилактики кардиальных осложнений остаётся открытой и очевидна необходимость проведения рандомизированных контролируемых исследований. Совершенно не изучены представляются молекулярные механизмы такого профилактического эффекта, не определена роль режимов дозирования и длительности терапии, отсутствуют сравнительные данные по эффективности разных препаратов группы статинов.

В данном исследовании получены результаты, демонстрирующие дозозависимый эффект аторвастатина как в купировании комплекса патогенных биохимических процессов в плазме и форменных элементах крови, так и в профилактике кардиальных осложнений у больных в периоперационном периоде сосудистых реконструкций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведённой работе были получены экспериментальные данные, которые позволяют анализировать проблему течения периоперационного периода сосудистых реконструкций с патогенетической позиции.

Во-первых, необходимо подчеркнуть, что выбранная категория пациентов исходно является очень сложной для оценки. Мультифокальный атеросклероз с тяжёлым поражением периферических артерий, с критической ишемией нижних конечностей вызывает выраженные изменения не только в сосудистой стенке, но как показали наши данные в окислительном гомеостазе плазмы и форменных элементов крови, приводит к развитию системного воспаления и эндотоксемии. Безусловно, что проведение сосудистого вмешательства на таком патогенном фоне является неблагоприятным, прежде всего с точки зрения развития сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому перед нами стояла задача не только диагностического плана, но прежде всего лечебного и профилактического. Воздействовать на такие разные процессы представилось нам возможным с помощью представителя такой группы лекарственных препаратов как статины. Потому что указанному классу препаратов присуще исключительное свойство – стабилизировать атеросклеротическую бляшку, вызывать её регресс по данным различных высокочувствительных методов, в том числе внутрисосудистого УЗИ (ВСУЗИ). Механизмы такого эффекта статинов продолжают широко изучаться во всём мире. В нашей работе исследовалось влияние двух разных режимов предоперационной статинотерапии. Доказано, что кратковременная терапия аторвастатином в суточной дозе 60 мг оказывает комплексный антиоксидантный эффект у больных атеросклерозом: снижает повышенный базальный уровень 3-нитротирозина на 22% ($p < 0,01$), окисляемость липопротеинов низкой плотности на 19,3% ($p < 0,01$), активирует глутатионпероксидазу в плазме (24,4%, $p < 0,01$), уменьшает содержание малонового диальдегида в эритроцитах и тромбоцитах и активирует их антиоксидантную систему. Также высокодозовая терапия в отличие от низкодозовой ингибирует исходно активированные процессы эндогенной интоксикации на 33,3% и воспаления, снижая уровень С-реактивного белка на 34%, секреторной фосфолипазы А2 типа ПА на 15,7%, интерлейкина-6 на 23,5% у больных атеросклерозом.

Следующим важным аспектом данного исследования явилось изучение течения послеоперационного периода. Аортобедренное шунтирование (протезирование) – реконструктивная сосудистая операция, которая проводится с пережатием брюшного отдела аорты, соответственно для такого вмешательства очевидно развитие ишемически-реперфузионного синдрома. Кроме того, реконструктивные вмешательства на артериях сопряжены с различными типами повреждения: механическая травма нативного сосуда, имплантация аутовенозных или синтетических протезов. Таким образом, патогенетические звенья активации окислительного каскада в раннем послеоперационном периоде обусловлены множеством факторов. В свою

очередь развитие острого операционного и реперфузионного стресса вызывает также и «экстренную» активацию внутриклеточной антиоксидантной системы. Кроме развития острого окислительного стресса у пациентов в раннем послеоперационном периоде отмечалось повышение в плазме крови маркеров воспаления и эндотоксемии, которые являются прогностически неблагоприятными в плане развития послеоперационных осложнений. При эндотоксиновой и воспалительной агрессии возникают множественные повреждения эндотелиальных клеток центральных и периферических сосудов, формируются нестабильные атеромы. Однако в группе пациентов, получавшей высокодозовую статинотерапию, отмечалась достоверно меньшая активность окислительного и нитрозилирующего стрессов, а также воспаления и эндогенной интоксикации на протяжении 15 суток после оперативного вмешательства, а именно этот временной период является наиболее опасным по развитию сердечно-сосудистых осложнений.

Применение atorvastatina приводило также к снижению агрегации эритроцитов и повышению их устойчивости к гемолизу, антиагрегационному эффекту по отношению к тромбоцитам, сопровождающимся уменьшением уровня растворимого лиганда CD-40. Данный эффект реализовывался в пред- и послеоперационные периоды только у пациентов, получавших 60 мг atorvastatina и не регистрировался в группе с низкодозовой терапией.

Практическая значимость исследования подтверждается данными о частоте периоперационных кардиальных осложнений. Таким образом, кратковременная терапия atorvastатином в дозе 60 мг в предоперационном периоде аортоподвздошных реконструкций приводит к снижению общего числа интра- и ранних послеоперационных кардиальных осложнений, частота которых составляет 6,06% и достоверно отличается от таковой в группе с низкодозовой статинотерапией – 21,88%.

Литература

1. Бокерия Л.А., Маликов В.Е., Арзуманян М.А. и др. Динамика изменения активности системы антиоксидантной защиты крови у больных ишемической болезнью сердца с дисфункцией левого желудочка до и после операции аорто-коронарного шунтирования. Российский кардиологический журнал. 2004; 6: 42-47.
2. Верёвкина И.В., Точилкин А.И., Попова Н.А. Колориметрический метод определения SH-групп и SS- связей в белках. Современные методы в биохимии. М. 1997. 223-230.
3. Гавриленко А.В., Воронов Д.А., Кочетов С.В. Прогнозирование результатов артериальных реконструкций и вероятности прогрессирования атеросклероза на основании уровня плазменных цитокинов. Ангиология и сосудистая хирургия. 2010; 16(3): 146-151.

4. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. М.: Медпрактика. 2004. 180 с.
5. Дерягин М.Н., Ломиворотов В.В., Ломиворотов В.Н. и др. Полиорганная недостаточность и окислительный стресс у больных ишемической болезнью сердца после её хирургической коррекции. Бюллетень СО РАМН. 2009; 1: 12-17.
6. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты. Спб.: Издательство медицинская пресса. 2006. 400с.
7. Конев Ю.В., Лазебник Л.Б., Яковлев М.Ю., Аниховская И.А. Атеросклероз и эндотоксин. Клиническая геронтология. 2004; 7: 36-41.
8. Лиходед В.Г., Бондаренко В.М., Гинцбург А.Л. Рецепторная теория атеросклероза. Вестник Российской АМН. 2010; 5: 11-15.
9. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: Арта. 2008. 284с.
10. Петухов Е.Б., Кузнецов М.Р., Федин А.И. и др. Гемореологические проблемы при хронической артериальной недостаточности нижних конечностей. Ангиология и сосудистая хирургия. 2009; 15(2): 13-18.
11. Рагино Ю.И., Воевода М.И., Каштанова Е.В. Применение новых биохимических методов способов для оценки окислительно-антиоксидантного потенциала липопротеинов низкой плотности. Клини. и лаб. диаг. 2005; 4: 11-15.
12. Сумароков А.Б., Наумов В.Г., Масенко В.П. С-реактивный белок и сердечно-сосудистая патология. Тверь: ООО Издательство Триада. 2006. 180с.
13. Титов В.Н., Дугин С.Ф. Синдром транслокации, липополисахариды бактерий, нарушение биологических реакций воспаления и артериального давления. Клиническая лабораторная диагностика. 2010; 4: 21-37.
14. Чижиков Н.В., Юревич Е.В., Опарина О. Н., Агеев И.С. Интегральные показатели кишечного липополисахарида и антиэндотоксинового иммунитета у больных атеросклерозом нижних конечностей в сочетании с дисциркуляторной атеросклеротической энцефалопатией. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2009; 2: 60–70.
15. Чижиков Н.В., Лиходед В.Г., Светухин Ф.Б., Яковлев М.Ю. Эндотоксин кишечной микрофлоры в клинике и патогенезе хронической ишемии нижних конечностей. Пенза. 2002. 150с.
16. Шевченко А.О. Новые лабораторные маркёры ангиогенеза и повреждения атеросклеротической бляшки . Клиническая лабораторная диагностика. 2006; 6: 23-33.

17. Широкова Т.Е., Бурячковская Л.И., Сумароков А.Б. и др. Значение активации тромбоцитов и изменений эритроцитов в возникновении тромботических и реологических нарушений при ишемической болезни сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007; 5(5): 18-24.
18. Щукин Ю.В., Селезнёв Е.И., Давыдкин И.Л., Медведева Е.А. и др. Влияние периндоприла на нарушения метаболизма свободных радикалов при лечении больных с постинфарктной хронической сердечной недостаточностью. Казанский медицинский журнал. 2008; 89(3): 298-303.
19. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: A Report of the American College of Perioperative Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) / L.A. Fleisher, J.A. Beckman, K.A. Brown, H. Calkins et al. Circulation. 2007; 116: e 418-e 500.
20. Alcock R.F., Kouzios D., Naoum C. et al. Perioperative myocardial necrosis in patients at high cardiovascular risk undergoing elective non-cardiac surgery Heart. 2012; 98(10): 792-798.
21. Arslan C., Altan H., Beşirli K. et al. The Role of Oxidative Stress and Antioxidant Defenses in Buerger Disease and Atherosclerotic Peripheral Arterial Occlusive Disease. Ann Vasc Surg. 2010; 24(4): 455-460.
22. Brevetti G., Silvestro A., Giacomo S. Di et al. Endothelial dysfunction in peripheral arterial disease is related to increase in plasma markers of inflammation and severity of peripheral circulatory impairment but not to classic risk factors and atherosclerotic burden. J. Vasc. Surg. 2003; 38: 374-379.
23. Broncel M., Chojnowska-Jeziarska J., Koter-Michalak M. et al. Erythrocyte fluidity in patients with hyperlipidemia during statin therapy. Pol. Arch. Med. Wewn. 2005; 113: 531-537.
24. Durazzo A.E., Machado F.S., Ikeoka D.T. et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. J. Vasc. Surg. 2004; 39(5): 967-975.
25. ESC/ESA Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery/ The task force for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery of the European society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European society of Anaesthesiology (ESA)/ European heart journal. 2009; 30: 2769-2812.
26. Federici M., Menghini R. s-PLA2: linking atherosclerosis to aneurism progression. Atherosclerosis. 2011; 214: 41-42.
27. Imazu M., Ono K., Tadehara F., Kajiwara K. et al. Plasma levels of oxidized low density lipoprotein are associated with stable angina pectoris and modalities of acute coronary syndrome. Int Heart J. 2008; 49(5): 515-524.

28. Isogawa A., Yamakado M., Yano M., Shiba T. Serum superoxide dismutase activity correlates with the components of metabolic syndrome or carotid artery intima-media thickness. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009; 86(3): 213-218.
29. Jha R., Rizvy S.I. Age-dependent decline in erythrocyte acetylcholinesterase activity: correlation with oxidative stress. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* 2009; 153: 195-198.
30. Kajinami K., Kawai Y. Beyond C-reactive protein; new evidence for another inflammatory biomarker predicting cardiovascular disease risk. *Atherosclerosis.* 2011; 214: 39-40.
31. Kowalski J., Pawlicki L., Grycewicz J. Estimation of antioxidative effect of atorvastatin and fluvastatin used in primary prevention of coronary heart disease- effect on antioxidative enzymatic activity. *Wiad Lek.* 2005; 58(5): 275-279.
32. Lahera V., Goicoechea M., Vinuesa S.G. de et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress and inflammation in atherosclerosis: beneficial effects of statins. *Curr Med Chem.* 2007; 14: 243—248.
33. Lee W.J., Sheu W.H., Chen Y.T. et al. Circulating CD40 ligand is elevated only in patients with more advanced symptomatic peripheral arterial diseases. *Thromb. Res.* 2006; 118(5): 619-626.
34. Liang K-W., Huey-Herng Sheu W., Lee W-L. Coronary artery disease progression is associated with C-reactive protein and conventional risk factors but not soluble CD40 ligand. *Can. J. Cardiol.* 2006; 22(8): 691-696.
35. Liao J.K. Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins. *Journal clinical investigations.* 2002; 110: 285-288.
36. Livhits M., Virgilio de C., O'Connell, Gibbons M.M. Coronary revascularization after myocardial infarction can reduce risks of noncardiac surgery. *J Am Coll Surg.* 2011; 212(6):1018-26.
37. Loffredo L., Marcocchia A., Pignatelli P., Andreozzi P. et al. Oxidative-stress-mediated arterial dysfunction in patients with peripheral arterial disease // *European Heart Journal.* 2007; 5(28): 608-612.
38. Memon L., Spasojevic-Kalimanovska V., Tohoku J. Association of C-reactive protein with the presense and extent of angiographically verified coronary artery disease. *Exp. Med.* 2006; 209: 197-206.
39. Moghimpour Bijani F., Vallejo J.G., Rezaei N. Toll-like receptor signaling pathways in cardiovascular diseases: challenges and opportunities. *Int. Rev. Immunol.* 2012; 31(5):379-95.
40. Oyama J., Blais C., Liu X. et al. Reduced myocardial ischemia-reperfusion injury in toll-like receptor-4-deficient mice. *Circulation.* 2004;109: 784-789.
41. Papalambros E., Sigala F., Georgopoulos S. et al. Malondialdehyde as an indicator of oxidative stress during abdominal aortic aneurysm repair. *Angiology.* 2007; 58(4): 477-482.

- 42.Paraskevas K.I. Applications of statins in cardiothoracic surgery: more than just lipid-lowering. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2008; 33: 377—390.
- 43.Park H.E., Cho G.Y., Chun E.J., Choi S.I. et al. Can C-reactive protein predict cardiovascular events in asymptomatic patients? Analysis based on plaque characterization. *Atherosclerosis*. 2012; 224(1):201-7.
- 44.Pastercamp G., Van Keulen J.K., De Kleijn D.P. Role of toll-like receptor 4 in the initiation and progression of atherosclerotic disease. *Eur. J. Clin. Invest*. 2004; 34: 328-334.
- 45.Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice—a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003; 107: 499-511.
- 46.Puccetti L., Santilli F., Pasqui A.L. et al. Effects of atorvastatin and rosuvastatin on thromboxane-dependent platelet activation and oxidative stress in hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2011; 214(1): 122-128.
- 47.Ridker P.M., Cannon C.P., Morrow D. al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N. Engl. J. Med*. 2005; 352: 20-28.
- 48.Rosenson R.S., Hurt-Camejo E. Phospholipase A2 enzymes and the risk of atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2012;33(23):2899-909.
- 49.Schanzer A., Hevelone N., Owens C.D. Statins are independently associated with reduced mortality in patients undergoing infrainguinal bypass graft surgery for critical limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2008; 48(6): 1639-1640.
- 50.Serdar Z., Aslan K., Dirican M. et al. Lipid and protein oxidation and antioxidant status in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Clinical Biochemistry*. 2006; 39(8): 794-803.
- 51.Shishehbor M.H., Brennan M-L., Aviles R.J. et al. Statins promote potent systemic antioxidant effects through specific inflammatory pathways. *Circulation*. 2003; 108: 426-431.
- 52.Stamler J.S., Hausladen A. Oxidative modifications in nitrosative stress. *Nat. Struct. Biol*. 1998; 4: 267-271.
- 53.Troxler M., Naseem K.M., Homer-Vanniasinkam S. Increased nitrotyrosine production in patients undergoing aortic aneurysm repair. *Br. J. Surg*. 2004; 91(9): 1146-1151.
- 54.Wu T., Guo R., Zhang B. Developments in the study of CD40/ CD40L gene and its polymorphism in atherosclerosis. *J Cent South Univ (Med Sci)*. 2012; 37(4):413-8.
- 55.Xu D.L., Liu J.N. , Du Y.M. et al. The correlation of human serum Lp-PLA2 and hs-CRP and stability of coronary atherosclerotic plaques. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2009; 48(8): 651-654.
- 56.Zawadzka-Bartczak E. Activities of red blood cell anti-oxidative enzymes (SOD, GPx) and total anti-oxidative capacity of serum (TAS) in men with

coronary atherosclerosis and in healthy pilots. Med Sci Monit. 2005; 11(9): 440-444.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБШ (П) - аортобедренное шунтирование (протезирование)
АДФ - аденозиндифосфат
АОЗ - антиоксидантная защита
АОС - антиоксидантная система
АПФ - ангиотензин превращающий фермент
АФК- активные формы кислорода
ВГ - восстановленный глутатион
вч-СРБ - высокочувствительный С-реактивный белок
ГПО - глутатионпероксидаза
ГР - глутатионредуктаза
ИБС - ишемическая болезнь сердца
ИЛ - интерлейкин
КАТ- каталаза
КФК-МВ - креатинфосфокиназа МВ-фракция
ЛПНП - липопротеины низкой плотности
МДА - малоновый диальдегид
НТ - нитротирозин
ок-ЛПНП - окисляемость липопротеинов низкой плотности
ОС - окислительный стресс
РФА- реактивные формы азота
секФЛА₂-ПА - секреторная фосфолипаза А₂ типа ПА
СОД - супероксиддисмутаза
ТЗП – тирозинсодержащие пептиды
ФЛА₂ – фосфолипаза А₂
ЭВ - эндогенное воспаление
ЭДП - электродиффузионный пробой
ЭКГ - электрокардиография
ЭХОКГ - эхокардиография
sCD40L - растворимый CD40 лиганд



MoreBooks!
publishing



yes i want morebooks!

Покупайте Ваши книги быстро и без посредников он-лайн – в одном из самых быстрорастущих книжных он-лайн магазинов! окружающей среде благодаря технологии Печати-на-Заказ.

Покупайте Ваши книги на
www.more-books.ru

Buy your books fast and straightforward online - at one of world's fastest growing online book stores! Environmentally sound due to Print-on-Demand technologies.

Buy your books online at
www.get-morebooks.com



VDM Verlagsservicegesellschaft mbH

Heinrich-Böcking-Str. 6-8
D - 66121 Saarbrücken

Telefon: +49 681 3720 174
Telefax: +49 681 3720 1749

info@vdm-vsg.de
www.vdm-vsg.de

