

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

### ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ПРОДУКЦИЕЙ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА И СОСТОЯНИЕМ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА СО СНИЖЕННОЙ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИЕЙ

Бокерия Л.А., Маликов В.Е., Арзуманян М.А., Владыцкая О.В., Сукоян Г.В.\*

Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии им.А.Н.Бакулева РАМН, Москва; Республиканский научно-исследовательский центр медицинской биофизики и внедрения новых биомедицинских технологий\*, Тбилиси

Эндоthелиальные клетки сердца – и коронарные (микрососудистые), и эндокардиальные – продуцируют большое количество молекул, влияющих на сократительную функцию миокарда: эндотелин-1, оксид азота и простагландины [4, 5, 10]. Следовательно, изменения в функции эндотелия сердца, индуцированные физическим или гуморальным стимулом, образуют важный регулирующий элемент работоспособности сердца [11-13]. Другими эффектами высвобождающихся в эндотелии сердца кардиоактивных субстанций в привычных *in vitro* and *in vivo* условиях, являются позитивный инотропный и пролонгируемый сократительный [18]. На сердечной мышце, изолированном сердце и сердце *in situ* в грудной клетке показано, что селективное повреждение коронарного или микрососудистого эндотелия незамедлительно ведет к негативному инотропному эффекту и необратимым отрицательным инотропным эффектам на цикл сокращение-расслабление [19]. Остается нерешенной проблема взаимодействия высвобождаемых в эндотелии сердца оксида-азота, простагландинов и эндотелина-1 друг с другом, ранее неизвестными факторами или механизмами, участвующими в позитивном инотропном и пролонгируемом сократительном эффектах [17-20].

В результате эндотелиальная дисфункция развивается как дисбаланс между высвобождаемыми сосудами релаксирующими и сокращающими факторами, между медиаторами коагуляции и декоагуляции, между ингибиторами и активаторами факторов роста и в конечном итоге в инициации или ингибировании различных сердечно-сосудистых заболеваний, включая гипертензию, гиперлипидемию, атеросклероз, стенокардию, диабетическую ангиопатию, реперфузионные повреждения и сердечную недостаточность. В какой степени эндокардиальные эндотелиальные факторы вовлечены в развитие нарушения сократительной работоспособности сердца, клеточный рост и другие функции сердца через дисбаланс высвобождения эндотелина-1, оксида азота, простагландинов, и др. остается неизвестным [21, 26].

Активные формы кислорода (АФК) непрерывно образуются в любой живой клетке и в миокарде в частности, а их гиперобразование или нарушение механизмов утилизации (нейтрализации) согласно современным представлениям играют важную роль в патогенезе различных болезней, типа гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета гипоксии-ишемически-реперфузионных, аритмических нарушениях, внезапной смерти, путем повреждения эндотелиальных клеток [19, 21]. Кроме того, описана роль АФК в физиологической эндотелий-медируемой регуляции сосудистого тонуса [8]. Таким образом, эндотелиальные клетки могут выступать и как мишени, и как источники АФК, а взаимодействие между АФ и эндотелием играет важную роль как в поддержании нормальной активности, так и нарушении гомеостаза сердечно-сосудистой системы.

#### Материал и методы

Обследовано 60 больных с ИБС, рефрактерными формами стенокардии со сниженной сократительной функцией, сердечной недостаточностью I-IV ФК по NYHA, которые находились на стационарном лечении в НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева в связи с недостаточным эффектом медикаментозного лечения. Критериями включения в исследование были: возраст от 33 до 68 лет, ИБС со сниженной сократительной функцией, стенокардия напряжения и покоя, в том числе рефрактерные ее формы, показания к проведению хирургической реваскуляризации миокарда, наличие признаков недостаточности кровообращения. Критериями исключения служили: отсутствие рефрактерной стенокардии, сохранная фракция выброса левого желудочка, предшествующая реваскуляризация миокарда интервенционными методами. Все больные были осведомлены о проводимом исследовании и дали устное согласие на его проведение в соответствии со специальным протоколом.

Средний возраст больных, вошедших в исследование составил  $50,7 \pm 4,8$  лет, средняя продолжительность постановки диагноза ИБС –  $46 \pm 10$  месяцев. У всех обследованных больных в анамнезе отмечается

Таблица 1

Результаты стресс-ЭхоКГ с добутамином у обследованных больных

Показатель	Контрольная группа			Основная группа		
	исходно	малые дозы	стресс дозы	исходно	малые дозы	стресс дозы
КДР, см	6,8±0,4	7,3±0,1	7,6 ±0,1	7,0±0,5	6,8±0,1	7,0±0,1
КСР, см	5,4±0,4	4,1±0,1	5,8±0,1	5,55±0,2	3,9±0,2	5,9±0,1
КДО, мл	265±19	262±7	268±8	283±19	281±8	285±7
КСО, мл	149±14	145 ±6	155±6	163±14	154±5	169±2
ОФВ, %	38,0±0,5	41,1±0,44	35,2±0,8	36,1±0,6	39,3±0,5	33±0,3
ИНСС	2±0,1	1,9±0,1	2,1±0,1	2,02±0,1	2,0±0,1	2,09±0,1

инфаркт миокарда (в том числе повторный инфаркт миокарда отмечался у 46% больных) и в 25% случаев – с развитием постинфарктной аневризмы левого желудочка. Артериальная гипертензия сопутствовала ИБС у 72% пациентов. У 66% больных выявлены желудочковые экстрасистолы различных градаций по Лауну. Атеросклеротическое поражение в других артериальных бассейнах встречались у 62% пациентов.

В состоянии покоя у пациентов обеих групп выявлены ишемические изменения на ЭКГ (депрессия сегмента ST и/или инверсия зубца T) вне приступа стенокардии. Зубец Q регистрировался в 93,3 в контрольной и в 96,7% — в основной группе. Гипертрофия миокарда на ЭКГ встречалась у 66,7 и 70%, наджелудочковая и желудочковая экстрасистолы при синусном ритме отмечались у 13,3% и 16,7% и 20 и 26,7% в контрольной и в основной группах соответственно. Нарушения проводимости в виде А-V блокады 1 ст. отмечались у 6,6 и 6,6 %, полная блокада левой ножки пучка Гиса отмечались в 3,3%, неполная — в 6,6 и 10%, и неполная блокада правой ножки пучка Гиса — в 3,3 и 6,6% случаев в контрольной и основной группах соответственно. По развитию типичного для больного ангинозного приступа проба с дозированной физической нагрузкой (ВЭМ) была положительной в 75% и 80%, ишемические изменения на ЭКГ зарегистрированы у 83,3% и 86,7%, нарушения ритма зафиксированы в 6,7% и 10% случаев в контрольной и основной группах соответственно. Порог толерантности к физической нагрузке у больных обеих групп был практически равнозначен (50,5 ± 4,2 и 48,6 ± 5,1 Вт, p>0,5). У 45% больных проведение нагрузочной пробы было сопряжено с риском. Таким образом, больные основной и контрольной групп имели тяжелую степень коронарной недостаточности. Среднее число стенозирующего поражения коронарных артерий, по данным коронароангиографического исследования, составило 3,23 ± 0,20, общее число локальных стенозов — 191. Среднее число окклюзий коронарных артерий было 1,1 ± 0,1; всего окклюзий — 60.

Проведенная по показаниям добутаминовая стресс-ЭхоКГ показала, что малые дозы в среднем по группе составили 6,4 ± 0,8 мкг/кг/мин и 6,8±0,54 мкг/кг/мин в контрольной и основной группах соот-

ветственно. Стресс дозы составили 19,4±0,89 и 20,2±0,42 мкг/кг/мин соответственно. По значению стресс-дозы пациенты обеих групп имели тяжелую степень коронарной недостаточности (табл. 1).

Изменения основных линейных и объемных размеров и фракции выброса ЛЖ пациентов обеих групп на разных стадиях пробы были однонаправленными. На малых дозах происходит увеличение в разной степени ФВ левого желудочка за счет уменьшения конечно-систолических объемов при относительно неизменных конечно-диастолических размерах. На стресс-дозах происходит увеличение конечно-систолических объемов и уменьшение ФВ ЛЖ в обеих группах. Сегментарная сократимость миокарда левого желудочка при инфузии добутамина на малых дозах улучшалась в обеих группах. Незначительное восстановление кинетики в отдельных сегментах в контрольной и основной группах объясняется наличием большого процента необратимого рубцового поражения миокарда.

Таким образом, в обеих группах больных сегменты с необратимой дисфункцией преобладали над количеством сегментов с обратимой дисфункцией, количество нормокинетичных сегментов на малых дозах добутамина было больше, чем асинергичных сегментов. Число дискинетичных сегментов остается в обеих группах на всех стадиях пробы неизменным. Число гипо- и акинетичных сегментов на малых и стресс-дозах меняется в обеих группах. По результатам пробы выявлено, что необратимая дисфункция наблюдалась в 45% сегментов, обратимая дисфункция — в 20% в контрольной группе, в 50% и 20% случаев в основной группе.

Правый тип кровоснабжения, по данным коронароангиографического исследования, был отмечен у большинства больных обеих групп: 86% и 88%, в контрольной и основной группах соответственно; сбалансированный тип — у 4% и 5%, левый тип — у 10% и 7%. У всех обследованных было многососудистое поражение, локализованное в ПМЖВ (30-100%), ВТК — 17-60%, ПКА — 25-90% и реже ствол ЛКА — 6-23%, ДВ — 10-36%, А. Intermedia — 2-10% и ЗМЖВ ПКА — 5— 20% случаев в обеих группах. Среднее число стенозов составило 3,06±0,38 в контрольной и

**Таблица 2**  
**Сегментарная сократимость миокарда левого желудочка**

Показатель	Контрольная группа	Основная группа
Общее количество сегментов	720 –100%	720-100%
Нормокинез	259 –36%	254 -35%
Гипокинез	238 –33%	242 – 34%
Акинез	187 –26%	187 – 26%
Дискинез	36 –5%	36 – 5%

3,2±0,19 – в основной группе. Гемодинамически значимое стенозирование ОВ чаще встречалось у больных основной группы. Индекс нарушения сегментарной сократимости был высок в обеих группах за счет преобладания асинергичных сегментов над нормокинетичными, большого процента а– и дискинетичных сегментов, что обусловлено большим количеством больных с аневризмой ЛЖ (табл. 2). В связи с выраженной клиникой коронарной недостаточности, тяжелым поражением коронарных артерий, необходимостью восстановления перфузии миокарда всем обследованным больным была показана операция аортокоронарного шунтирования.

Все пациенты, включенные в исследование, длительно находились на традиционной терапии: нитраты пролонгированного действия в 100% случаев, ингибиторы АПФ – в 70%, β-адреноблокаторы – в 35%, диуретики – в 40%, антагонисты кальция в 30%, сердечные гликозиды – в 10%, антиаритмические препараты – в 5%. Причиной обращения пациентов в хирургическую клинику явилось наличие недостаточного эффекта от получаемой терапии: 90% отмечали только частичный эффект от медикаментозного лечения, 10% – отсутствие должного эффекта. В стационаре все больные

проходили подготовку, так как данная группа пациентов представляла собой тяжелую категорию с достаточно высоким риском вмешательства. Предоперационная подготовка включала в себя коррекцию метаболических нарушений, активное лечение скрытой и явной сердечной недостаточности, стабилизацию гемодинамики и коронарной недостаточности медикаментозными средствами. Коррекция метаболических дисфункций заключалась в инфузии поляризирующей смеси, калиевых растворов по необходимости. Стабилизация коронарной недостаточности достигалась путем инфузии препаратов нитроглицерина, присоединением к лечению всех классов коронаролитиков, так как при поступлении не все пациенты, например, получали β-адреноблокаторы (35%), блокаторы кальциевых каналов (30%). Признаки имеющейся сердечной недостаточности (средний ФК по NYHA составил 2,2±0,2) послужили поводом к добавлению 30% больных ингибиторов ангиотензина II (остальные 70% их уже принимали до поступления в стационар). Активное лечение диуретиками проводилось и в отсутствие симптомов высокого функционального класса сердечной недостаточности под обязательным контролем уровня электролитов в крови и коррекцией при их нарушении.

В основной группе больных в дополнение к вышеуказанной терапии был применен кардиотонический препарат рефрактерин (adenocinum plus), обладающий одновременно антигипоксической и антиоксидантной активностями [1, 2] в дозе 2 флакона (120 мг x 2) внутривенно капельно в 100 мл физиологического раствора в течение 7 дней до операции.

Венозную кровь из локтевой вены забирали по стандартной методике утром натощак не ранее чем через 12 часов после последнего приема пищи. У всех больных наблюдалась относительно небольшая дислипотеинемия (концентрация общего холестерина – ОХС – в среднем 6,3±0,2 ммоль/л, содержание триглицеридов – в пределах 1,88±0,13 ммоль/л). Группу практически здоровых добровольцев составили 12 человек в возрасте от 31 до 55 лет без клинически значимых признаков нарушений сердечно-сосудистой деятельности, согласно документированным данным клинических ЭКГ, ЭхоКГ исследований, а также отрицательным результатам велоэргометрической пробы, и нормолипидемией (ОХС крови – 5,15±0,35 ммоль/л, триглицериды – 1,30±0,25 ммоль/л). Активность НАДФН-оксидазы лимфоцитов определяли по методу Umeki S. [22]. Общую активность НАДФН-ИЗЦДГ определяли с использованием коммерчески апробированной тест-системы Sigma Diagnostics Bio Red с использованием бычьего альбумина в качестве стандарта, за единицу активности принимали количество фермента, расщепляющего 1 мкмоль субстрата в мин

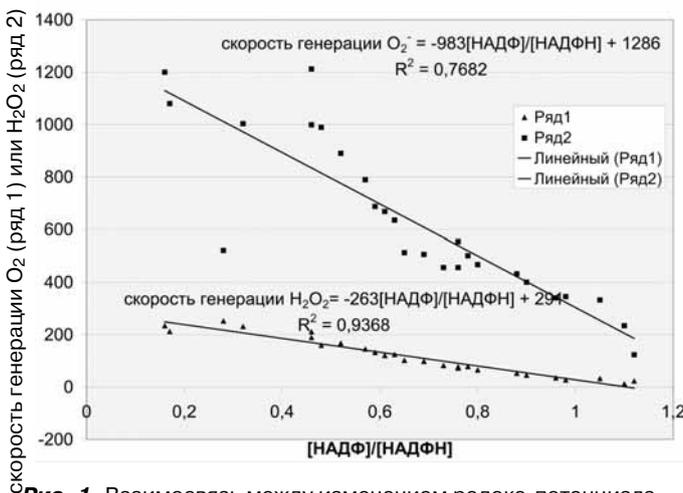


Таблица 3

Показатели системного АД, ЧСС, ФК стенокардии и ХСН до операции АКШ

Показатель	Общая группа	Контрольная группа		Основная группа	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АД сист., мм рт. ст.	148 ± 8	147 ± 7	135 ± 5	149 ± 8	128 ± 5 ·
АД диаст., мм рт. ст.	82 ± 3	82 ± 3	84 ± 3	82 ± 3	76 ± 5
ЧСС, уд/мин	85 ± 5	85 ± 5	80 ± 4	89 ± 5	72 ± 3 ·
Индекс Опые, уд/мин мм рт.ст. 10 <sup>-2</sup>	12,6 ± 1,2	12,5 ± 1,2	10,8 ± 1,0	13,3 ± 1,2	9,2 ± 0,8 · · #
ФК стенокардии	3,15 ± 0,3	3,15 ± 0,08	2,87 ± 0,13 ·	3,25 ± 0,13	2,2 ± 0,2 · ·
Одышка (учащенное дыхание- ортопноэ, 1-5 баллов)	3,0 ± 0,3	3,0 ± 0,3	2,5 ± 0,2 ·	3,0 ± 0,3	2,0 ± 0,2 · · #
ЧДД в мин	25 ± 2	24 ± 2	20 ± 2	26 ± 2	18 ± 2 ·
Хрипы в легких (единичные в н/отделах- влажные по всем полям)	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,3	1,0 ± 0,2 ·	1,5 ± 0,3	Отсутствуют
Отеки (пастозность голени – полостные отеки, 1-3 балла)	1,4 ± 0,2	1,35 ± 0,15	0,6 ± 0,4 ·	1,55 ± 0,13	Отсутствуют
Печень(+1см – 1 балл)	2 ± 0,2	2 ± 0,2	1,7 ± 0,3	2 ± 0,2	1,0 ± 0,2 · #
ФК СН по NYHA	Отсутствует	2,2 ± 0,2	2,1 ± 0,2	2,2 ± 0,2	1,6 ± 0,2
Na, ммоль/л	135 ± 9	140 ± 6	139 ± 11	140 ± 12	138 ± 7
K, ммоль/л	4,8 ± 0,3	4,1 ± 0,3	4,4 ± 0,4	4,2 ± 0,2	4,6 ± 0,2
HA, пг/мл	120 ± 40	575 ± 35	520 ± 130	600 ± 102	235 ± 65 · #

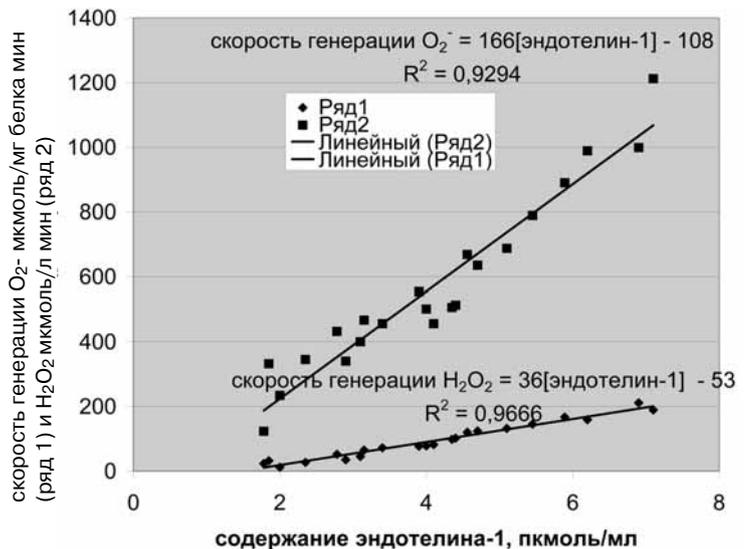
**Примечание:** · – сравнение с состоянием до лечения в той же группе, # – сравнение контрольной и основной групп, один знак – p < 0,05; два – p < 0,01; три – p < 0,001.

при 37°C [6]. Содержание H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> определяли флуоресцентным методом по интенсивности дихлордигидрофлуоресцеина, как описано Miura H., Bosnjak J.J., Ning G., et al. [14]. Определение содержания эндотелина-1 проводили после предварительного замораживания плазмы сразу после взятия крови при -70°C и хранили при этой температуре до исследования с использованием коммерчески апробированной тест-системы R&D Systems for Human endothelin-1 Immunoassay (Великобритания). Содержание сосудистого эндотелиального фактора роста определяли с использованием коммерчески апробированной тест-системы VEGF ELISA kit (Quantikine human VEGF; R&D Systems, Minneapolis, MN, U.S.A.). Погрешность результатов тестов не превышает 5%. Статистическую обработку результатов проводили по компьютерной программе STAT Soft, корреляционный анализ – методом наименьших квадратов. Существенность различий средних оценивали с использованием t критерия Стьюдента.

**Результаты исследования**

У больных ИБС со сниженной сократительной функцией постоянно происходящие медикаментозные реперфузионные повреждения и их наслоение на процессы, лежащие в основе биоэнергетической недостаточности, приводят к персистированию окислительного стресса

[24], замыканию порочного круга развития и поддержания дисфункции миокарда. Проводимая традиционная терапия не ведет к значительному уменьшению выраженности энергетической недостаточности (табл. 3, 4) – не снижается индекс Опые и не восстанавливается редокс-потенциал системы энергетического обеспечения. Индекс Опые, отражающий потребность миокарда в кислороде, под воздействием рефрактерина приближается к нормальному (9,2 ± 0,8



**Рис. 2.** Взаимосвязь между изменением уровня эндотелина-1 и скоростью генерации активных форм кислорода у больных ИБС со сниженной сократительной функцией.

Таблица 4

Изменение показателей структурно-функционального состояния миокарда в зависимости от вида терапии

Показатель	Все больные до лечения	Контрольная группа		Основная группа	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
КДР, см	6,9±0,6	6,8±0,4	6,6±0,2	7,0±0,5	6,1±0,3·#
КСР, см	5,5±0,4	5,4±0,4	5,28±0,18	5,55±0,2	4,8±0,2·#
КСО, мл	156 ± 14,1	149 ± 14,0	140±11,0	163 ± 14,2	130±10,2·
КДО, мл	274 ± 19,1	265 ± 19,2	256 ± 15,0	283 ± 19,3	244± 8,1·
ФУ, %	18,1 ± 0,9	18,3 ± 0,8	18,9±0,2	17,9 ± 0,7	19,1±0,6
ОФВ, %	38,1±1,1	38,0±0,5	39,3±1,5	36,1±0,6	43,2±1,4·

уд/мин мм рт. ст., табл. 3). В результате в контрольной группе в периоде подготовки больных к АКШ происходит снижение выраженности одышки (при балльной оценке) на 17%. Включение в терапию кардиотропного средства рефрактерина, оказывающего мощное воздействие на систему энергетического обеспечения, повышающего редокс-потенциал системы энергетического обеспечения, причем как НАД/НАДН (регулирующие процессы синтеза АТФ) – на 18% (в контрольной не изменяется), так и НАДФ/НАДФН (в большей степени обуславливающий интенсивность биосинтетических процессов) – на 54%. В значительно большей степени при применении рефрактерина уменьшаются застойные явления в легких и печени, однако корреляционная зависимость между застойными явлениями в легких и ФК ХСН менее выражена ( $r = 0,63, p < 0,05$ ) и вовсе отсутствует в случае гепатомегалии ( $r = 0,47, p > 0,05$ ), периферических отеков ( $r = 0,51, p > 0,02$ ) и ЧСС ( $r = 0,23, nd$ ). Под воздействием рефрактерина застойные явления в малом и большом круге кровообращения уже при коротком курсе (7 дней) уменьшаются вплоть до полного исчезновения, причем значительно быстрее, чем в контрольной группе. Таким образом, под воздействием рефрактерина в отличие от группы больных, получавших традиционную терапию, на стадии подготовки к операции происходит более выраженное снижение интенсивности симптомов сердечной недостаточности и повышение ФВ левого желудочка.

Предоперационная консервативная терапия больных контрольной группы не привела к существенно улучшению показателей гемодинамики: не происходит существенного изменения КДР и КСР ЛЖ и ПЖ, КДО и КСО ЛЖ, УО, ФВ ЛЖ. Миокард у данной категории больных проявляет полную рефрактерность к мощной по составу традиционной терапии. Более выраженный клинический эффект в основной группе, в отличие от контрольной, сопровождался адекватным улучшением центральной гемодинамики: КДО и КДР левого желудочка в основной группе уменьшились на 14 и 13%, а КСО и КСР – на 21 и 14% (табл. 4). В результате ФВ ЛЖ достоверно повысилась на 19,6% (на 3,4% – в контрольной группе). Достоверное снижение КСО в основной группе лишней раз подтверждает постулат о том, что, конечно-систолический объем ЛЖ является важнейшим прогностическим критерием и наиболее чувствительным показателем ответа центральной гемодинамики на терапевтическое воздействие у больных ИБС.

Важным фактором, лежащим в основе улучшения под воздействием 7-дневного курса рефрактерина редокс-потенциала, является повышение соотношения между окисленными и восстановленными формами пиридиновых нуклеотидов – НАД/НАДН на 17,6 и НАДФ/НАДФН на 39,1%, содержания НАД – на 45,3%, НАДФ – на 52,8%, а также суммы пиридиновых нуклеотидов (табл. 5). Применение традиционной терапии у больных ИБС со снижен-

Таблица 5

Состояние системы энергетического обеспечения в периоде подготовки больных ИБС со сниженной сократительной функцией к операции АКШ

Показатель	Норма	Контрольная группа		Основная группа	
		исходно	перед операцией	исходно	перед операцией
НАД, нмоль/мл	21,9±2,1	12,5±1,0···	13,0±1,1·	10,5±1,1···	15,8±1,2·#
НАДН, нмоль/л	22,1±2,1	16,5±1,1·	17,5±1,4·	15,6±1,3·	19,7±1,8·#
НАД/НАДН	0,99±0,08	0,76±0,06··	0,74±0,04·	0,74±0,03·	0,80±0,04·
НАДФ, нмоль/л	22,9±1,4	11,3±1,1···	10,8±1,2·	10,6±1,0··	16,2±1,2·#
НАДФН, нмоль/л	24,4±2,3	19,5±1,0	19,9±1,1	17,6±1,3··	19,4±1,9
НАДФ/НАДФН	0,94±0,07	0,58±0,05·	0,54±0,04·	0,60±0,03	0,84±0,04·#
Сумма пиридиновых нуклеотидов, нмоль/мл	91,3±1,9	59,8±1,3··	61,2±1,0··	55,4±1,5··	71,1±1,7·#

**Примечание:** сравнение различий средних: ·· – с нормой, · – с контрольной группой исходно, # – с исходными показателями основной группы.

Таблица 6

**Содержание эндотелина-1 и АФК, а также активности НАДФН-изоцитратдегидрогеназы и НАД(Ф)Н-оксидазы в периоде подготовки больных ИБС с исходно сниженной сократительной функцией левого желудочка к операции АКШ**

Показатель	Норма	Контрольная группа		Основная группа	
		Исходно	Перед операцией	Исходно	Перед операцией
НАДФ-Изоцитратдегидрогеназа, ед/мг белка	4,6±0,5	2,8±0,3	3,0±0,4	2,3±0,2	3,8±0,3•
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , мкмоль/л мин	335±42	628±43	579±34	657±56	444±55
Скорость генерации O <sub>2</sub> <sup>-</sup> , мкмоль/мг белка мин	46±6	117±13•	108±18•	129±19••xx++	67±15xxx+++#
Активность НАДФН-оксидазы, нмоль НАДФН/мг белка мин	143±23	205±13	189±15	265±21	163±12•
Эндотелин-1, пкмоль/мл	1,80±0,20	4,06±0,21	3,85±0,25	4,56±0,22•••	2,51±0,20
Эндотелиальный фактор роста, пг/мл	115±21	85±11	80±13	78±10	103±11

**Примечание:** • – сравнение с группой практически здоровых добровольцев, х – с контрольной группой, # – до и после лечения: один знак - p < 0,05, два – < 0,01, три – < 0,001.

ной сократительной функцией не привело к улучшению показателей САС и не сопровождалось сдвигом в сторону повышения адаптационных возможностей системы антиоксидантной защиты и характера гликолиза в сторону аэробного (отношение НАД/НАДН остается низким).

Повышение редокс-потенциала под влиянием терапии рефрактерином указывает на активацию эндогенных путей утилизации кислорода в клетке и повышение синтеза АТФ. Восстановление в определенной степени дыхательной цепи митохондрий, в свою очередь, ведет к снижению продукции супероксидного аниона и снижению активности НАДФН-оксидазы фагоцитарного типа, как второго основного механизма образования АФК и, как следствие, к повышенному образованию эндотелина-1 (табл. 6). Следовательно, гармоничное подавление эндотелина-1 и активности ренина является маркером оптимальной терапии и происходит только после улучшения деятельности энергетических систем и восстановления их способности в утилизации циркулирующего кислорода в крови для синтеза АТФ, а также в предохранении формирования свободных радикалов.

Потенциальными источниками продукции супероксидного аниона в сосудах являются НАД(Ф)Н-зависимые оксидазы, ксантинооксидаза, липоксигеназа и NO-синтаза [15, 16]. При этом, несмотря на то, что НАД(Ф)Н-зависимые оксидазы присутствуют и в гладкой мускулатуре, и в клетках эндотелия, а индуцированное ими гиперобразование O<sub>2</sub> играет важную роль в прогрессировании атеросклероза, практически не исследовалась зависимость между активностью НАД(Ф)Н-зависимых оксидаз и супероксидного аниона [7, 23, 25]. Ключевую роль в прогрессировании оксидативного стресса играет нарушение дыхательной цепи митохондрий: снижается активность НАДФН-ИЗЦТДГ, что указывает на тяжелое, необратимое поражение цепи окислительного фосфорилирования и снижение редокс-потенциала НАДФ/

НАДФН (табл. 6). Редокс-состояние клеток, как кардиомиоцитов, так и лейкоцитов, зависит от редокс-потенциала НАДФ/НАДФН, играющего ключевую роль в запуске механизма гиперпродукции АФК и вазоконстрикторных изоформ эндотелинов [20, 24]. По-видимому, редокс-потенциал регулирует синтез эндотелинов через участие в механизмах депонирования оксида азота (НАДФН и НАДФН-оксидазы расположены в эндотелиоцитах в непосредственной близости от участков образования пероксинитрила в клетке) [17, 26], не говоря уже о вторичной опосредованной регуляции через метаболические процессы [19]. При этом между скоростью генерации АФК и редокс-потенциалом системы энергетического обеспечения (рис. 1), а также между уровнем образования АФК и уровнем эндотелина-1, как маркера функциональной активности эндотелиальной системы, существует тесная корреляционная взаимосвязь (рис. 2). Митохондриальная дисфункция при этом играет первостепенную роль и в патогенезе гипертрофии миокарда, поскольку хроническое нарушение метаболизма и оксидативного статуса являются факторами, вторично повреждающими системы энергетического обеспечения клетки, кардиомиоцита. В цикле Кребса наиболее подверженной воздействию АФК и их комплексов с оксидом азота является НАДФИЗЦДГ [3, 6].

Включение в терапию больных ИБС со сниженной сократительной функцией в периоде подготовке к операции рефрактерина, содержащего β-ацетилдигоксин, оксифедрин, НАД, инозин + цитохром С и оказывающего выраженное антигипоксическое, антиишемическое и антиоксидантное действие, способствует развитию коллатералей, неоваскуляризации путем активации сосудистого эндотелиального фактора роста при ишемии (табл. 6).

Содержание эндотелина-1 в плазме крови больных ИБС со сниженной сократительной функцией превышает нормальный уровень на содержание вазоконстрикторного фактора эндотелия, эндотелина-1,

гиперпродукция которого отмечается в ответ на гистотоксическую гипоксию, повышено на 63% (в норме  $2,9 \pm 0,4$  пкг/мл). После трехмесячного курса стандартной терапии содержание эндотелина I снижается на 23,8%. Одновременно компенсаторно активизируется активность сосудистого эндотелиального фактора роста на 42,4% (табл. 6). Увеличение образования сосудистого эндотелиального фактора роста (строго вблизи коронарных артерий, но не капилляров), которое происходит при нелетальной гипоксии (гипоксии средней тяжести), указывает на компенсаторную

активацию процесса ангиогенеза. В настоящее время появились исследования, рассматривающие возможность введения экзогенного сосудистого эндотелиального фактора роста как стимулятора неоваскуляризации [7]. При этом предполагается, что при гипоксии повышается и сродство фактора к рецепторам. Ранее была установлена стимуляция эндотелиального сосудистого фактора роста в ответ на аденозин и в самих эндотелиальных клетках, а в регуляцию процесса вовлечено содержание оксида азота и циклического АМФ [4].

### Литература

1. Бокерия Л.А., Маликов В.Е., Арзуманян М.А. и др. Динамика изменения активности системы антиоксидантной защиты крови у больных ИБС с дисфункцией левого желудочка до и после операции АКШ // Российский кардиологический журнал. 2004. №6. С.38-42.
2. Джанашия П.Х., Владыцкая О.В., Богданова Е.Я. и др. Применение рефрактерина в комплексной терапии больных с сердечной недостаточностью // Российский кардиологический журнал. 1999. №2. С.34-40.
3. Benderdour M., Charron G., Comte B. et al. Decreased cardiac mitochondrial NADP-isocitrate dehydrogenase activity and expression: a marker of oxidative stress in hypertrophy development // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2004; 287:H2122-H2131
4. Brutsaert DL, Andries LA. The endocardial endothelium // Am. J. Physiol. 1992; 263:H985-H1021.
5. Brutsaert DL, Meulemans AL, Sipido KR et al. Effects of damaging the endocardial surface on the mechanical performance of isolated cardiac muscle // Circ Res. 1988; 62:357-366.
6. Comte B., Vincent G., Bouchard B., et al. Reverse flux through cardiac NADP-isocitrate dehydrogenase under normoxia and ischemia // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2002; 283:H1505-H1514
7. Griendling K.K., Sorescu D., Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase. Role in cardiovascular disease // Circ. Res. 2000. Vol. 86. P.491-500.
8. Guzik T.J., West N.T.J., Black E., et al. Vascular Superoxide production by NAD(P)H oxidase // Circ. Res. 2000; 86:e85-e90.
9. Heymes C., Bendall J.K., Ratajczak P., et al. Increased myocardial NADPH oxidase activity in human heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. 2003; 41:2164-2171.
10. Lefer AM, Lefer DJ. Endothelial dysfunction in myocardial ischemia and reperfusion: role of oxygen-derived free radicals // Basic. Res. Cardiol. 1991; 86(suppl 2):109-116.
11. Mebazaa A, Martin LD, Robotham JL et al. Right and left ventricular cultured endocardial endothelium produces prostacyclin and PGE2 // J. Moll. Cell. Cardiol. 1993; 25:245-248.
12. Mebazaa A, Mayoux E, Maeda K et al. Paracrine effects of endocardial endothelial cells on myocyte contraction via endothelin // Am. J. Physiol. 1993; 265:H1841-H1846.
13. Mebazaa, G. W. De Keulenaer, X. Paqueron, et al. Activation of Cardiac Endothelium as a Compensatory Component in Endotoxin-Induced Cardiomyopathy: Role of Endothelin, Prostaglandins, and Nitric Oxide // Circulation. 2001; 104(25): 3137 - 3144.
14. Miura H., Bosnjak J.J., Ning G., et al. Role for hydrogen peroxide in flow-induced dilation of human coronary arterioles // Circ. Res. 2003; 92:e31-e40.
15. Nakazono K, Watanabe N, Matsuno K, Sasaki J et al. Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? // Proc Natl Acad Sci USA. 1991; 88:10045-10048.
16. Ray R., Shah A.M. NADPH oxidase and endothelial cell function // Clinical Science 2005; 109:217-226.
17. Ramaciotti C, McClellan G, Sharkey A et al. Cardiac endothelial cells modulate contractility of rat hearts in response to oxygen tension and coronary flow // Circ Res. 1993; 72:1044-1064.
18. Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and disease // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1993; 22(suppl 4):S1-S14.
19. Shah AM, Lewis MJ, D. L. Brutsaert. Cardiac Endothelial-Myoacardial Signaling: Its Role in Cardiac Growth, Contractile Performance and Rhythmicity Physiol Rev. 2003; 83(1): 59 - 115.
20. Tesfamariam B, Cohen RA. Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose // Am. J. Physiol. 1992; 263:H321-H326.
21. Yucel D., Senes M., Topkaya D.C. et al. Oxidative/Nitrosative stress in chronic heart failure: a critical review // Turk. J. Biochem. 2006; 31(2):86-95.
22. Umeki S. Human Neutrophil cytosolic activation factor of the NADPH oxidase // J. Biol. Chem. 1990; 9(3): 5049-5054.
23. Warnholtz A., Munzel T. The failing human heart: another battlefield for the NAD(P)H oxidase? // J. Am. Coll. Cardiol. - 2003 V.41. P.2172-2174.
24. West N.T.J., Guzik T.J., Black E. et al. Enhanced Superoxide production in experimental venous bypass graft intimal hyperplasia: role of NAD(P)H oxidase // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2001; 21:189-194.
25. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis // Lancet. 1994; 344:793-795.
26. Zweier JL, Kuppusamy P, Lutty GA. Measurements of endothelial cell free radical generation: evidence for a central mechanism of free radical injury in postischemic tissues // Proc Natl Acad Sci USA. 1988; 85: 4046-4050.

Поступила 22/03-2006