

ВЛИЯНИЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ НА АМИНОТИОЛЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Донцов В.В.*¹, Зыбин Д.И.¹, Иванов А.В.², Попов М.А.¹,
Агафонов Е.Г.¹, Шумаков Д.В.¹

DOI: 10.25881/20728255_2024_19_4_86

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

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

Резюме. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) связана с окислительным стрессом (ОС), при котором баланс нарушается, и выработка активных форм кислорода (АФК) перевешивает их элиминацию. Окислительная реакция приводит к нарушению функции клеток и может увеличить вероятность развития осложнений во время или после операции коронарного шунтирования (КШ). При патофизиологических состояниях, связанных с ОС, наблюдается общее увеличение потребности глутатиона в антиоксидантных реакциях, реакциях конъюгации и восстановлении дисульфидов белков. Данные о влиянии КШ на аминокислоты плазмы неполны и противоречивы.

Плазменный пул аминокислот, с одной стороны, оказывает существенное влияние на метаболизм глутатиона в тканях сосудов и сердца, а с другой — может отражать его нарушения. КШ, в свою очередь, можно рассматривать как процедуру, запускающую стрессовые и адаптивные механизмы, способные оказывать существенное влияние на метаболизм аминокислот. Однако на сегодняшний день данные об этом влиянии КШ фрагментарны. Для понимания процессов, происходящих в аминокислотной системе при ИБС и КШ, важно обнаружить не только сдвиги концентраций этих маркеров, но и выявить наличие или отсутствие их ассоциации друг с другом.

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

Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)

ССЗ являются ведущей причиной смертности в РФ и во всем мире [1]. Из 17 млн. преждевременных смертей (в возрасте до 70 лет) от неинфекционных заболеваний в 2019 году 38% были вызваны ССЗ. В 2019 году от ССЗ умерло 17,9 млн. человек, что составляет 32% всех случаев смерти в мире [1]. Таким образом, лечение ИБС направлено на облегчение симптомов стенокардии и предотвращение СН или преждевременной смерти [2].

Окислительный стресс в патогенезе ИБС

Окислительное повреждение белков, липидов и нуклеиновых кислот реализуется посредством действия малых молекул как радикальной, так и нерадикальной природы, содержащих атомы кислорода или серы в состоянии неполного восстановления. За счет высокой химической активности эти молекулы называют активными формами кислорода (АФК), серы (АФС) или азота (АФА), если последний входит в состав активной химической группы соединения. Однако, при наступлении ишемии или наличии какого-либо внешнего (стрессового) сигнала (например, активации симпатно-адреналовой системы)

THE EFFECT OF CORONARY BYPASS SURGERY ON BLOOD AMINOTHIOLS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

Dontsov V.V.*¹, Zybin D.I.¹, Ivanov A.V.², Popov M.A.¹, Agafonov E.G.¹, Shumakov D.V.¹

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

² Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow

Abstract. Coronary heart disease (CHD) is associated with oxidative stress (OS), in which this balance is disrupted, and the production of ROS outweighs their elimination. The oxidative reaction leads to impaired cell function and may increase the likelihood of complications during or after coronary artery bypass surgery (CABG). In pathophysiological conditions associated with OS, there is a general increase in the need for glutathione in antioxidant reactions, conjugation reactions and reduction of protein disulfides. Data on the effect of CABG on plasma aminothiols are incomplete and contradictory.

The plasma pool of aminothiols, on the one hand, has a significant effect on the metabolism of glutathione in the tissues of blood vessels and the heart, and on the other hand, may reflect its disorders. CABG, in turn, can be considered as a procedure that triggers stress and adaptive mechanisms that can have a significant effect on the metabolism of aminothiols. However, to date, data on this effect of CABG are fragmentary. To understand the processes occurring in the aminothiol system in coronary heart disease and CABG, it is important to detect not only shifts in the concentrations of these markers, but also.

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

наблюдается нарушение этого баланса, и выработка АФК начинает преобладать над их нейтрализацией, что и называют окислительным стрессом (ОС). ОС в ответ на ишемию является общебиологическим явлением и также характерен для сердечной мышцы и стенке сердечных сосудов. Во время ишемии уровни АФК незначительны, но, когда подача кислорода восстанавливается во время реперфузии, образуются их высокие уровни, обуславливающие существенное повреждение сердечных клеток. Гибель миоцитов при этом в первую очередь связана с деполяризацией митохондрий, вызванной АФК [3].

У пациентов с ИБС наблюдалось повышение ОС и снижение антиоксидантного статуса [4; 5].

Аминокислоты и ОС

Среди многообразия тиолосодержащих метаболитов выделяют низкомолекулярные аминокислоты (Cys, Hcy, GSH и др.), которые имеют друг с другом тесную метаболическую связь и формируют единую «буферную» редокс-систему, состоящую из восстановленных форм (т.е., собственно, тиолов) и дисульфидов. В противодействии накоплению АФК в условиях ОС важную роль отводят

* e-mail: vvdontsov@yandex.ru

соединениям, содержащим тиольную (-SH) группу. Это, в первую очередь, обусловлено способностью тиолов нейтрализовывать АФК и высоким содержанием (>1 мМ) тиолосодержащего трипептида глутатиона (L-глутамил-L-цистеинилглицин, GSH) в клетках. В нормальных условиях почти 99% клеточного глутатиона находится в форме восстановленного тиола [6]. Немаловажным фактором обстоятельством также является то, что структура и ферментативная активность многих белков зависит от состояния (восстановленного/окисленного) их цистеиновых остатков. При ишемии/реперфузии происходят окислительные модификации большого числа этих остатков [7]. И этот белковый пул цистеина находится (за счет как ферментативных, так и не ферментативных окислительно-восстановительных реакций) в динамическом равновесии с пулом внутриклеточных тиолов. Третий механизм антиоксидантного действия тиолов заключается в их способности образовывать хелатные комплексы с металлами переменной валентности (железо, медь), которые являются катализаторами окислительных реакций [8].

Гомоцистеин

Нсу является промежуточным метаболитом на пути от серосодержащей аминокислоты метионина к Cys. Нсу непротеогенная аминокислота, т.е. не включается в первичную структуру белков, однако он может модифицировать их цистеиновые и лизиновые остатки. Чтобы превратиться в Нсу метионин проходит цепь реакций: метионин → S-аденозилметионин (SAM) → S-аденозилгомоцистеин (SAH) → Нсу, который замыкается регенерацией (реметилированием) метионина за счет использования 5-метилтетрагидрофолата (5-метил-ТГФ) или бетаина (главным образом, в печени) как доноров метильной группы. NO является физиологическим ингибитором этого процесса и поэтому важным фактором регуляции содержания SAM. В свою очередь, SAM вносит вклад в метаболизм Нсу ингибируя его реметилирование в метионин и активируя его превращение в Cys. Кроме того, SAM необходим для синтеза полиаминов (спермидина и спермина) [9]. Но основная функция SAM – передача метильных групп на многочисленные субстраты (ДНК, белки, катехоламины и др.) катализируется метилтрансферазами (MTs) [9]. В результате метилтрансферазных реакций образуется SAH, их ингибирующий. Поэтому соотношение концентраций SAM/SAH, названное глобальным индексом метилирования, является важной характеристикой, которая во многих случаях отражает интенсивность процессов метилирования. SAH гидролизует до аденозина и Нсу. Чтобы избежать накопления SAH и, как следствие, гипометилирования, клеткам необходимы пути быстрой утилизации Нсу. Его реметилирование под действием метионинсинтазы является точкой сопряжения метаболизма фолатов. Другой путь превращения Нсу проходит по пути транссульфурации и заканчивается образованием Cys. При этом ферменты этого пути также

синтезируют H₂S из Cys и Нсу. Транссульфурирование играет важную роль в синтезе GSH, таурина, ацетил-CoA [10]. При низком содержании внутриклеточного Нсу преобладает синтез из него метионина, а при высоком содержании – образование Cys. Также значимая доля Нсу экскретируется из клеток через трансмембранные транспортные системы (ASC, L-, XAG транспортеры в плазму крови и метаболизируется почками. Незначительная доля Нсу метаболизируется в форму тиолактона и необратимо модифицирует лизиновые остатки белков. Однако суммарно вклад тиолактона в гомоцистеинилирование белков крови сравним со всеми остальными формами Нсу или даже превышает их [10].

Нсу более прочих аминотиолов организма подвержен окислению, и, кроме того, образованию через тиолактон необратимых окислительных модификаций белков. В отличие от Cys и GSH, Нсу проявляет прооксидантные свойства, обусловленные другими механизмами, не до конца исследованными. Хотя гипотеза об его автоокислении, сопровождающаяся образованием АФК ранее была приоритетной, в настоящее время нет оснований считать этот механизм значимым в условиях физиологических концентраций Нсу и при умеренной гипергомоцистеинемии. Наиболее значимым считается гловальное гипометилирование, которое индуцирует снижение активности антиоксидантных систем и активацию АФК-генерирующих систем (НАДФН-оксидазы, разобщение eNOS и др.) [11].

Повышение его уровня (ГЦ – гипергомоцистеинемия) может привести к атеросклерозу, вызывая эндотелиальную дисфункцию (снижение концентрации NO), пролиферацию ГМК, ремоделирование соединительной ткани сосудов, активируя прокоагулянтные системы [11].

Глутатион

GSH служит донором электронов для различных антиоксидантных ферментов, включая глутаредоксины, глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы [3]. Помимо нейтрализации радикальных форм АФК и радикалов аминокислотных остатков белков, GSH посредством глутатионпероксидазы играет важную роль в детоксикации H₂O₂ и органических пероксидов. Особенно важна роль глутатионпероксидазы в митохондриях, т.к. каталаза (разлагающая H₂O₂ до воды и O₂) в них отсутствует. GSH переносится в митохондрии как по АТФ-зависимым, так и независимым механизмам, но его транспортеры ещё достоверно не установлены [3]. GSH участвует в переработке или выведении токсичных метаболитов (метилглиоксаль, ксенобиотики). ОС сопровождается специфическим S-глутатионилированием определенных белков, т.е. присоединением GSH к их цистеинильным остаткам. Эта обратимая посттрансляционная модификация рассматривается как временная защита критических цистеинов от необратимого окисления в сульфидиновые

и сульфоновые формы катализируется глутатион-S-трансферазами и глутаредоксинами (последние катализируют только деглутатионирование). Под влиянием глутатионтрансгидрогеназ (тиотрансфераз), а также неэнзиматически, глутатион способен восстанавливать цистеиновые остатки белков [12]. Окисляясь в этих реакциях до дисульфида (GSSG), GSH регенерируется с использованием НАДФН участия глутатионредуктазы или системы тиоредоксин/тиоредоксин редуктаза либо выводится из клеток через АТФ-зависимые каналы [13] где и гидролизуется. Избыток GSSG ведет к повышенному глутатионированию белков и изменению их активности, поэтому поддержка отношения GSH/GSSG в физиологической норме играет большое значение для клеточного гомеостаза.

Ещё одной важной функцией GSH в клетках является депонирование Fe+2 путем образования растворимого комплекса, который используется при синтезе железосерных белков [14]. GSH также образует с NO нитрозоглутатион, выступая в роли его клеточного депо.

GSH синтезируется в два АТФ-зависимых этапа. Сначала под действием глутамилцистеинсинтетазы (GCS) образуется из свободных аминокислот гамма-глутамилцистеин, затем глутатионсинтетаза присоединяет к нему глицин [15]. Регуляция всего процесса осуществляется через первую реакцию. Во-первых, активность GCS подвергается обратному ингибированию со стороны GSH, чтобы избежать чрезмерного накопления GSH [3]. Во-вторых, скоростью-лимитирующим субстратом здесь является цистеин, чье содержание определяется его транспортом через трансмембранные переносчики (в т.ч. глутамат-зависимые) и активностью транссульфурирования (превращения Hcy в цистеин). Индукторами экспрессии GCS являются NO, инсулин, 4-гидроксинафтал (продукт ОС) [15]. Катаболизм GSH происходит на внешней поверхности плазмолеммы клеток. На первом этапе гамма-глутамилтранспептидаза расщепляет GSH, GSSG или конъюгаты GSH на цистеинглицин и глутамат. Цистеинглицин гидролизуется цистеинглициндипептидазой также на клеточной мембране. Свободный глутамат быстро переносится на другую аминокислоту, которая образует гамма-глутамил-аминокислоту, которая может транспортироваться внутрь клеток [6]. Таким образом, гидролиз GSH играет важную роль в трансмембранном переносе аминокислот.

Активные формы серы

В клетках окисление тиолов происходит преимущественно в митохондриях (сульфидхинон оксидоредуктаза, персульфид диоксигеназа, роданеза, сульфитоксидаза) и гем-содержащими ферментами лизосом, цитоплазмы и плазмы крови (гемоглобин, миоглобин, миелопероксидаза, ферритин).

Таким образом, антиоксидантная эффективность тиолов зависит не только от их способности детоксифицировать АФК, но и от химического характера и

реакционной способности образующегося тиольного радикала, доступности аскорбата, NADPH и активности супероксиддисмутазы [5].

Hcy и GSH как мишени терапии при ИБС

Увеличение уровня Hcy на каждый 1 мкМ сопровождается повышением риска инфаркта на 6–7%, а для лиц с ГГЦ (>18,6 мкМ) этот риск примерно в 2,5 раза выше, чем при нормальном уровне Hcy. По другим результатам его возрастание на 5 мкМ увеличивает риск ИБС на 32% [16]. При Hcy >20 мкМ риск развития инфаркта возрастает 9-кратно. У пациентов с коронарной микрососудистой эндотелиальной дисфункцией наблюдались значительно более высокие уровни Hcy в сыворотке после поправки на общепризнанные факторы риска [55]. Снижение уровня Hcy на четверть приводило к снижению риска ИБС на 11% в популяции в целом, а более поздний анализ исследований показал, что со снижением Hcy на 3 мкМ снижается риск инфаркта и инсульта на 15 и 24% соответственно [17]. Надо отметить, что в ряде исследований (Finnish, MRFIT, ARIC and MCHES) не было выявлено влияния Hcy на риск инфаркта [11].

ССЗ, имеющие первостепенное медико-социальное значение, характеризуются рядом как немодифицируемых, так и модифицируемых факторов риска. Учет последних, по мнению ряда авторов, может в значительной мере снизить риск инфаркта в комбинации с медикаментозной терапией [18].

Патогенетические процессы при аортокоронарном шунтировании у пациентов с ИБС

В своем исследовании Matata и соавт. наблюдали, что уровни карбонилирования белков были ниже у пациентов, которым применялась техника КШ без ИК, по сравнению с КШ на работающем сердце [19]. Молекулы антиоксидантов могут разлагаться в результате прямой реакции со свободными радикалами. Таким образом, они могут превращаться в новые, менее активные, долговечные и менее опасные свободные радикалы. Эти новые свободные радикалы также могут быть нейтрализованы другими антиоксидантами или механизмами [20]. Окислительная реакция приводит к нарушению функции клеток и может увеличить вероятность развития осложнений во время или после операции КШ. На патогенез послеоперационной фибрилляции предсердий влияют повышающиеся в послеоперационном периоде показатели ОС, такие как ксантинооксидаза, ядерный фактор каппа В и НАДФН. Кроме того, повышенное производство АФК и супероксид-аниона связано с предсердной НАДФН, что приводит к высокому риску развития послеоперационной фибрилляции предсердий [21].

Таким образом, изучение различных аспектов ОС здесь может помочь минимизировать риски осложнений КШ и определить новые цели медицинской подготовки больных к этой операции.

Метаболизм глутатиона при ИБС

Важность роли снижения RS глутатиона при кальцификации и атеросклерозе сосудов, а также эндотелиально-мезенхимальном переходе показана в культуре клеток и *in vivo* (при фиброзе аортального клапана человека) [22]. Полагают, что молекулярный механизм этого патологического влияния основан на aberrантном глутатионилировании внутриклеточных белков. Уровень bGSH и его RS у больных ИБС значительно снижен [4; 23].

Клинические исследования продемонстрировали связь низких уровней bGSH или соотношения bGSH/гемоглобин [4; 23], tGSH [5] и снижения глутатиона в плазме с ИБС и сердечной недостаточностью. Низкий уровень восстановленного глутатиона в плазме оставался маркером риска развития серьезных нежелательных сердечных событий у пациентов с ОКС даже после первичного ЧКВ [24]. Низкий уровень восстановленной формы GSH вкупе с высоким уровнем цистина плазмы были связаны с более высокой смертностью по сравнению с теми, кто находился за пределами этих пороговых значений, среди лиц с ИБС [25].

Помимо уменьшения размера пула глутатиона, его окислительно-восстановительный статус также может играть важную роль в патологиях, связанных с ОС. Так, Cavalca и соавт. обнаружено снижение RS глутатиона в крови у пациентов с показаниями к операции на сердце (в том числе, КШ) по сравнению со здоровыми людьми группы контроля [26].

Ряд гомологов GSH, у которых остаток Cys заменен, например, офтальмат (L-глутамил-L-аминобутирил-L-глицин) и нор офтальмат (L-глутамил-L-аланил-L-глицин) синтезируются теми же ферментами, что и GSH. Эти пептиды рассматриваются как биомаркеры истощения GSH, вызванного ОС, в связи с чем представляет интерес их связь с ИБС и КШ и исследование их возможной диагностической или прогностической ценности [27]

Цистеин при ИБС

Ряд исследований выявил связь высоких уровней цистеина с ССЗ [28], а также цистина (дисульфида цистеина) со смертностью от ССЗ. В исследованиях была выявлена связь низкого уровня восстановленного глутатиона с высокими уровнями цистина в плазме, а также их взаимосвязь со смертностью у пациентов с ИБС, причем независимая от выраженности воспаления [24].

7. Гомоцистеин при ИБС

Влияние Hcy на метаболизм GSH

Путь транссульфурации гомоцистеина вносит существенный вклад в пополнение пула цистеина клеток, интенсивность которого должна возрастать в условиях гипергомоцистеинемии в связи с тем, что оптимальное функционирование цистатионин-синтазы (скорость лимитирующего фермента этого пути) достигается только при высоком содержании гомоцистеина в клетке

[29]. Отрицательная связь между tHcy и bGSH у больных ИБС указывает на отрицательную роль гомоцистеина в метаболизме глутатиона. По-видимому, это связано с тем, что гомоцистеин подавляет экспрессию цистатионин-синтазы в кардиомиоцитах [30], что вызывает нарушение регуляции метаболизма H₂S. Кроме того, полагают, что прямое связывание гомоцистеина с H₂S также способствует снижению биодоступности последнего. Поскольку H₂S повышает уровень глутатиона за счет повышения активности γ -глутамилцистеинсинтазы и усиления транспорта цистина, а также ингибирует различные прооксидантные эффекты гомоцистеина (активация НАДФН-оксидазы, разобщение эндотелиальной синтазы NO, ингибирование супероксиддисмутазы) [31], становится понятно, почему гипергомоцистеинемия в конечном итоге оказывает негативное влияние на глутатион.

Hcy как фактор ИБС

В клинических исследованиях установлена связь гипергомоцистеинемии с тяжестью ИБС, риском ее осложнений и смертности [5].

Гомоцистеин был признан фактором риска развития атеросклеротических заболеваний сосудов и гиперкоагуляции. ГГц ассоциирована с таким индикатором атеросклероза как утолщением интимы-медии коронарных сосудов независимо от других факторов и вероятность образования бляшек у лиц с ГГц существенно выше, чем при его нормальном содержании [32]. Наличие АГ совместно с ГГц еще больше повышает риск атерогенеза. Также была показана зависимость между уровнем ГГц и кальцификацией коронарных сосудов независимо от других факторов.

Гомоцистеин известен как независимый фактор риска атеросклероза [33]. Корреляция между гипергомоцистеинемией и атеросклерозом была впервые предположена более 40 лет назад. Несколько перекрестных исследований и исследований «случай-контроль» указали на четкую корреляцию между tHcy и частотой заболеваний коронарных, сонных и периферических артерий [34]. Напротив, был проведен системный обзор 12 РКИ с участием 47 429 субъектов, чтобы выявить эффективность вмешательств по снижению уровня гомоцистеина. К сожалению, они не показали какого-либо существенного влияния на ОИМ, инсульт или смерть по любой причине по сравнению с плацебо [34]. Гомоцистеин может опосредовать формирование ССЗ посредством нескольких различных механизмов, таких как его неблагоприятное воздействие на эндотелий сосудов и гладкомышечные клетки (ГМК), что приводит к изменениям субклинической структуры и функции артерий [35]. Некоторые из предполагаемых механизмов этих эффектов включают увеличение пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, эндотелиальную дисфункцию, окислительное повреждение, увеличение синтеза коллагена и ухудшение эластического материала артериальных стенок [35]. Гомоцистеин способен

инициировать воспалительную реакцию в ГМК путем стимуляции выработки СРБ, что опосредовано сигнальным путем NMDA α -ROS-ERK1/2/p38-NF- κ B. Эти данные являются новыми доказательствами роли гомоцистеина в патогенезе атеросклероза [33].

В исследовании с участием 70 пациентов, проходящих коронарографию, Shenov и соавт. [36] показали, что гомоцистеин участвует в роли раннего промотора атеросклероза. Уровни гомоцистеина в сыворотке натощак у пациентов с ИБС были значительно выше, чем у пациентов без ИБС ($p < 0,001$) [36]. Также уровни гомоцистеина значимо коррелировали с тяжестью ИБС ($p < 0,001$). В различных исследованиях *in vitro* было доказано, что гомоцистеин вызывает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов.

Толщина интимы-медиа сонных артерий (ИМТ) является общепризнанным неинвазивным маркером субклинического атеросклероза [37]. Считается, что роль гомоцистеина в эндотелиальной дисфункции опосредована такими механизмами, как ОС, активация ядерного фактора- κ B (NF- κ B), воспаление и ингибирование эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) [37]. В исследованиях сообщалось о слабой положительной связи между общей концентрацией гомоцистеина и ИМТ сонных артерий [37].

Исследователи сообщили о значительной связи концентрации гомоцистеина в сыворотке крови с различными показателями артериальной жесткости, такими как пульсовое давление и жесткость аорты, оцениваемая по скорости пульсовой волны сонной артерии (СПВ) в общей популяции [35]. Возможные механизмы, объясняющие взаимосвязь между гипергомоцистеинемией и жесткостью аорты, еще не полностью установлены. Основная гипотеза, основанная на этом исследовании, заключается в том, что гомоцистеин играет потенциальную роль в ремоделировании артериальной стенки, приводящем к повреждению сосудов [35]. Это исследование, как и предыдущее, также показало, что повышенные уровни гомоцистеина могут усиливать ОС и воспаление сосудистых эндотелиальных клеток, а также снижать выработку и биодоступность оксида азота эндотелием [35]. Существуют также убедительные доказательства того, что ОС является частью механизма, связанного с повышенным уровнем гомоцистеина и атеросклерозом.

Повышенный уровень гомоцистеина демонстрирует склонность к стимулированию адгезии тромбоцитов к эндотелиальным клеткам, а также связан с более высокими уровнями протромботических факторов, например, β -тромбоглобулина, тканевого активатора плазминогена и фактора VIIc [35]. Согласно исследованию Xie et al. [38] введение гомоцистеина дозозависимо увеличивало воздействие фосфатидилсерина и, следовательно, прокоагулянтную активность эритроцитов. Гомоцистеин также повышал образование прокоагулянтных микрочастиц, полученных из эритроцитов, со статистической значимостью при 800 мкмоль/л гомоцистеина [38].

Было обнаружено, что повышенные уровни гомоцистеина связаны с атеросклерозом и риском инсульта у пожилых людей и рассматриваются как независимый маркер риска ССЗ [39]. Недавние данные также указывают на то, что гомоцистеин накапливается вторично по отношению к повышенному ОС, связанному с иммунной активацией [39]. Наряду с упомянутыми ранее эффектами гипергомоцистеинемии, она отрицательно влияет на биосинтез и функцию вазодилаторных факторов в сосудистой стенке, что, в свою очередь, способствует торможению деления эндотелиальных клеток с интенсивной пролиферацией и миграцией миоцитов, а также нарушению продукции компонентов внеклеточного матрикса [40]. Как упоминалось ранее, высокие уровни гомоцистеина и его производных способствуют процессу модификации липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП), воспалению, нарушениям коагуляции, а также фибринолизу [40].

Является ли гомоцистеин биомаркером или фактором риска? Анализы Veerappa et al. [41] проспективно подтвердили и показали возрастающую ценность уровня гомоцистеина в прогнозировании неблагоприятных событий ССЗ. Поэтому гомоцистеин соответствует критериям, позволяющим классифицировать его как «новый» маркер [41; 42].

Изменения системы аминотиолов при аортокоронарном шунтировании у пациентов с ИБС

Увеличение tHcy обнаружено в послеоперационном периоде КШ (1–6 нед), причем оно не было обусловлено такими «тривиальными» факторами регуляции гомоцистеина, как снижение функции почек или уровня витамина B₉ [43]. В то же время наличие тесной связи между уровнями tHcy и тропонина T в послеоперационном периоде КШ указывает на то, что гомоцистеин является фактором или маркером повреждения миокарда.

При патофизиологических состояниях, связанных с ОС, наблюдается общее увеличение потребности глутатиона в антиоксидантных реакциях, реакциях конъюгации и восстановлении дисульфидов белков [44]. Так, повышение уровня bGSH наблюдалось в раннем послеоперационном периоде при КШ в условиях искусственного кровообращения [45]. Более 99% пула bGSH сосредоточено в эритроцитах, поэтому после массивной кровопотери (более 10% объема циркулирующей крови) происходит гемодилюция и уровень bGSH должен снижаться. Однако, в исследовании [46] через 7 суток после КШ обнаружено повышение концентрации GSH в эритроцитах.

Данные о влиянии КШ на аминотиолы плазмы неполны и противоречивы. Нам не удалось найти информацию об изменении tCys, tCG и tGSH в системном кровообращении в раннем послеоперационном периоде КШ. Установлено, что с первых минут реперфузии и в первые сутки после операции уровень восстановленного глутатиона в плазме крови существенно снижается [47], однако не известно, как этот показатель меняется в последующий

период. Значительное увеличение GSSG в крови/плазме и дисульфида GSH-Cys в плазме также было обнаружено в первые 30 мин. реперфузии при холодовой интермиттирующей кардиоплегии. В исследовании Jeremy YU и соавт. [43] повышение уровня tHcy наблюдалось через 6 суток после КШ. Однако [48] не обнаружили повышения этого показателя на 5-е сутки, а выявили его снижение в первые сутки. Также наблюдалось снижение tHcy в первые сутки с последующим увеличением выше исходного уровня. Эти данные свидетельствуют о том, что наибольшие изменения уровня аминотиолов плазмы в послеоперационном периоде происходят в первые часы и их уровень стабилизируется в течение нескольких суток.

Интересно отметить, что по данным метаболомного анализа плазмы крови, полученной непосредственно от больных во время КШ, содержание восстановленного цистеина и H₂S во внутренней грудной артерии было заметно выше, чем в восходящей аорте [49]. Это указывает на то, что донор шунта – внутренняя грудная артерия – имеет более стабильную систему регуляции метаболизма метионина и, таким образом, может оказывать благоприятное паракринное воздействие на миокард. Эти метаболиты, вероятно, влияют на ревазуляризацию миокарда посредством вазодилатационного, антиатеросклеротического и антиоксидантного действия.

Заключение

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

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organisation. Cardiovascular diseases 2021. Accessed 26.01.2024. Available at [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019; 40(2): 87-165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.
- Cassier-Chauvat C, Marceau F, Farci S, Ouchane S, et al. The Glutathione System: A Journey from Cyanobacteria to Higher Eukaryotes. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2023; 12(6): 1199. doi: 10.3390/antiox12061199.
- Bastani A, Rajabi S, Daliran A, et al. Oxidant and antioxidant status in coronary artery disease. *Biomed Rep*. 2018; 9(4): 327-332. doi: 10.3892/br.2018.1130.
- Causse E, Fournier P, Roncalli J, et al. Serum allantoin and aminosulfhydryls as biomarkers of chronic heart failure. *Acta Cardiol*. 2017; 72(4): 397-403. doi: 10.1080/00015385.2017.1335104.
- Matuz-Mares D, Riveros-Rosas H, Vilchis-Landeros MM, Vázquez-Meza H. (). Glutathione Participation in the Prevention of Cardiovascular Diseases. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2021; 10(8), 1220. doi: 10.3390/antiox10081220.
- Rookyard AW, Paulech J, Thyssen S, et al. A Global Profile of Reversible and Irreversible Cysteine Redox Post-Translational Modifications During Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury and Antioxidant Intervention. *Antioxidants & redox signaling*. 2021; 34(1): 11-31. doi: 10.1089/ars.2019.7765.
- Wlodek L. Beneficial and harmful effects of thiols. *Polish journal of pharmacology*. 2002; 54(3): 215-223.
- Lu SC, Mato JM. S-adenosylmethionine in liver health, injury, and cancer. *Physiological reviews*. 2012; 92(4): 1515-1542. doi: 10.1152/physrev.00047.2011.
- Moretti R, Caruso P. The Controversial Role of Homocysteine in Neurology: From Labs to Clinical Practice. *International journal of molecular sciences*. 2019; 20(1): 231. doi: 10.3390/ijms20010231.
- Gauthier GM, Keevil JG, McBride PE. The association of homocysteine and coronary artery disease. *Clinical cardiology*. 2003; 26(12): 563-568. doi: 10.1002/clc.4960261204.
- Mieyal JJ, Srinivasan V, Starke DW. Glutathionyl specificity of thioltransferases: mechanistic and physiological implications. In: *Biothiols in Health and Disease*. New York, 1995. P.305-372.
- Carmel-Harel O, Storz G. Roles of the glutathione- and thioredoxin-dependent reduction systems in the Escherichia coli and saccharomyces cerevisiae responses to oxidative stress. *Annual review of microbiology*. 2000; 54: 439-461. doi: 10.1146/annurev.micro.54.1.439.
- Hider RC, Kong XL. Glutathione: a key component of the cytoplasmic labile iron pool. *Biometals*. 2011; 24(6): 1179-1187. doi: 10.1007/s10534-011-9476-8.
- Lu SC. Glutathione synthesis. *Biochimica et biophysica acta*. 2013; 1830(5): 3143-3153. doi: 10.1016/j.bbagen.2012.09.008.
- Fairfield KM, Fletcher RH. Vitamins for chronic disease prevention in adults: scientific review. *JAMA*. 2002; 287(23): 3116-3126. doi: 10.1001/jama.287.23.3116.
- Ahmad A, Corban MT, Toya T, et al. Coronary Microvascular Endothelial Dysfunction in Patients With Angina and Nonobstructive Coronary Artery Disease Is Associated With Elevated Serum Homocysteine Levels. *Journal of the American Heart Association*. 2020; 9(19): e017746. doi: 10.1161/JAHA.120.017746.
- Spence JD. Rational Medical Therapy Is the Key to Effective Cardiovascular Disease Prevention. *The Canadian journal of cardiology*. 2017; 33(5): 626-634. doi: 10.1016/j.cjca.2017.01.003.
- Matata BM, Sosnowski AW, Galinanes M. Off-pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2000; 69(3): 785-791. doi: 10.1016/S0003-4975(99)01420-4.
- Zakkar M, Guida G, Suleiman MS, Angelini GD. Cardiopulmonary bypass and oxidative stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2015; 2015: 8. doi: 10.1155/2015/189863.189863.
- Kim YM, Kattach H, Ratnatunga C, Pillai R, et al. Association of atrial nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase activity with the development of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008; 51(1): 68-74. doi: 10.1016/j.jacc.2007.07.085.
- Valerio V, Myasoedova VA, Moschetta D, et al. Impact of Oxidative Stress and Protein S-Glutathionylation in Aortic Valve Sclerosis Patients with Overt Atherosclerosis. *J Clin Med*. 2019; 8(4): 552. doi: 10.3390/jcm8040552.
- Varadhan S, Venkatachalam R, Perumal SM, Ayyamkulamkara SS. Evaluation of Oxidative Stress Parameters and Antioxidant Status in Coronary Artery Disease Patients. *Arch Razi Inst*. 2022; 77(2): 853-859. doi: 10.22092/ARI.2022.357069.1965.
- Pietruszyński R, Markuszewski L, Masiarek K, et al. Role of preprocedural glutathione concentrations in the prediction of major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention. *Pol Arch Med Wewn*. 2013; 123(5): 228-37. doi: 10.20452/pamw.1728.

25. Patel RS, Ghasemzadeh N, Eapen DJ, et al. Novel Biomarker of Oxidative Stress Is Associated With Risk of Death in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2016; 133(4): 361-369. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019790.
26. Cavalca V, Tremoli E, Porro B, et al. Oxidative stress and nitric oxide pathway in adult patients who are candidates for cardiac surgery: patterns and differences. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013; 17(6): 923-30. doi: 10.1093/icvts/ivt386.
27. Soga T, Baran R, Suematsu M, et al. Differential metabolomics reveals ophthalmic acid as an oxidative stress biomarker indicating hepatic glutathione consumption. *The Journal of biological chemistry*. 2006; 281(24): 16768-16776. doi: 10.1074/jbc.M601876200.
28. Lima A, Ferin R, Fontes A, et al. Cysteine is a better predictor of coronary artery disease than conventional homocysteine in high-risk subjects under preventive medication. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*. 2020; 30(8): 1281-1288. doi: 10.1016/j.numecd.2020.04.010.
29. Finkelstein JD. Methionine metabolism in mammals. *J Nutr Biochem*. 1990; 1(5): 228-37. doi: 10.1016/0955-2863(90)90070-2.
30. Nandi SS, Mishra PK. H2S and homocysteine control a novel feedback regulation of cystathionine beta synthase and cystathionine gamma lyase in cardiomyocytes. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 3639. doi: 10.1038/s41598-017-03776-9.
31. Yang Q, He GW. Imbalance of Homocysteine and H2S: Significance, Mechanisms, and Therapeutic Promise in Vascular Injury. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019: 7629673. doi: 10.1155/2019/7629673.
32. Zhang, Z., Fang, X., Hua, Y., et al. Combined effect of hyperhomocysteinemia and hypertension on the presence of early carotid artery atherosclerosis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2016; 25(5): 1254-1262.
33. Pang X, Liu J, Zhao J, et al. Homocysteine induces the expression of C-reactive protein via NMDAR-ROS-MAPK-NF- κ B signal pathway in rat vascular smooth muscle cells.
34. Okura T, Miyoshi K, Irita J, et al. Hyperhomocysteinemia is one of the risk factors associated with cerebrovascular stiffness in hypertensive patients, especially elderly males. *Nature.com Sci Rep*. 2014; 4: 5663.
35. Zhang S, Yong-Yi B, Luo LM, et al. Association between serum homocysteine and arterial stiffness in elderly: a community-based study. *J Geriatr Cardiol*. 2014; 11: 32-8.
36. Shenov V, Mehendale V, Prabhu K, Shetty R, Rao P. Correlation of serum homocysteine levels with the severity of coronary artery disease. *Ind J Clin Biochem*. 2014; 29(3): 339-44. doi: 10.1007/s12291-013-0373-5.
37. Basu A, Jenkins AJ, Stoner JA, et al. DCCT/EDIC Research Group. 15: plasma total homocysteine and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes: a prospective study. *Atherosclerosis*. 2014; 236: 188-95. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.07.001.
38. Xie R, Jia D, Gao C, et al. Homocysteine induces procoagulant activity of red blood cells via phosphatidylserine exposure and microparticles generation. *Amino Acids*. 2014; 46: 1997-2004. doi: 10.1007/s00726-014-1755-6.
39. Mangge H, Becker K, Fuchs D, Gostner JM. Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease. *World J Cardiol*. 2014; 6(6): 462-77. doi: 10.4330/wjc.v6.i6.462.
40. Baszczuk A, Kopczynski Z. Hyperhomocysteinemia in patients with cardiovascular disease (Abstract) *Postepy Hig Med Dosw*. 2014; 68: 579. doi: 10.5604/17322693.1102340.
41. Veeranna V, Zalawadiya SK, Niraj A, et al. Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 1025-33. doi: 10.1016/j.jacc.2011.05.028.
42. Ivanov AV, Popov MA, Aleksandrin VV, et al. Determination of glutathione in blood via capillary electrophoresis with pH-mediated stacking. *Electrophoresis*. 2022; 43(18-19): 1859-1870. doi: 10.1002/elps.202200119.
43. Jeremy JY, Shukla N, Angelini GD, et al. Sustained increases of plasma homocysteine, copper, and serum ceruloplasmin after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2002; 74(5): 1553-7. doi: 10.1016/s0003-4975(02)03807-9.
44. Li S, Zheng MQ, Rozanski GJ. Glutathione homeostasis in ventricular myocytes from rat hearts with chronic myocardial infarction. *Exp Physiol*. 2009; 94(7): 815-24. doi: 10.1113/expphysiol.2008.046201.
45. Dogan A, Turker FS. The Effect of On-Pump and Off-Pump Bypass Operations on Oxidative Damage and Antioxidant Parameters. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017: 8271376. doi: 10.1155/2017/8271376.
46. Yildiz D, Ekin S, Sahinalp S. Evaluations of Antioxidant Enzyme Activities, Total Sialic Acid and Trace Element Levels in Coronary Artery Bypass Grafting Patients. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2021; 36(6): 769-779. doi: 10.21470/1678-9741-2020-0162.
47. Ivanov AV, Popov MA, Aleksandrin VV, et al. Simultaneous determination of cystine and other free amino thiols in blood plasma using capillary electrophoresis with pH-mediated stacking. *Electrophoresis*. 2023: 1-9. doi: 10.1002/elps.202300196.
48. Storti S, Cerillo AG, Rizza A, et al. Coronary artery bypass grafting surgery is associated with a marked reduction in serum homocysteine and folate levels in the early postoperative period. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004; 26(4): 682-6. doi: 10.1016/j.ejcts.2004.06.001. PMID: 15450557.
49. Kim JS, Kim AH, Jang C, et al. Comparison of the Plasma Metabolome Profiles Between the Internal Thoracic Artery and Ascending Aorta in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery Using Gas Chromatography Time-of-Flight Mass Spectrometry. *J Korean Med Sci*. 2019; 34(13): e104. doi: 10.3346/jkms.2019.34.e104.