

## Клиническая медицина

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Ковалев С.А.<sup>1,2</sup>, Чубирко Ю.М.<sup>1,2</sup>, Вериковский В.А.<sup>1</sup>, Маликов В.Е.<sup>3</sup>, Арзуманян М.А.<sup>3</sup>, Сукоян Г.В.<sup>4</sup>

### СНИЖЕНИЕ РЕДОКС-ПОТЕНЦИАЛА ПЛАЗМЫ КРОВИ И ГИПЕРОБРАЗОВАНИЕ СУПЕРОКСИДНОГО АНИОНА ПРЕДИКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

<sup>1</sup>ГУЗ ВО Воронежская ОКБ № 1, 394066, Воронеж;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 394036, Воронеж;

<sup>3</sup>ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, 121552, г. Москва;

<sup>4</sup>Научно-исследовательская компания «ЕГВ-Фарма», 109382, г. Москва

♦ Целью настоящего исследования было выявление значимости снижения редокс-потенциала, гиперобразования супероксидного аниона и повышение активности НАДФН-оксидазы в плазме крови с и без снижения общего содержания пиридиновых нуклеотидов в развитии нарушений ритма сердца после прямой хирургической реваскуляризации сердца. В многоцентровое проспективное исследование включено 303 (248 мужчин и 48 женщин), средний возраст 58,6±6,8 лет, больных ИБС с синусовым ритмом без выраженной дисфункции левого желудочка, которым было выполнено коронарное шунтирование (КШ). Риск кардиохирургического вмешательства оценивался по шкале EuroScore, риск развития инсульта по шкалам CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Определение содержания пиридиновых нуклеотидов, редокс-потенциала, гиперпродукции супероксидного аниона и НАДФН-оксидазы проводили в плазме крови до и через год после КШ. Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерной программы SPSS 23.0. Пик развития фибрилляции предсердий (ФП) приходится на 1-2 сутки после КШ и развивается у 34% больных. В когорте больных с развитием нарушений ритма в раннем периоде после КШ отмечалось снижение НАД/НАДН на 23% ( $p < 0,01$ ) по сравнению с группой с синусовым ритмом. В группе с ФП в раннем постоперационном периоде ФП через год после операции наблюдалась в 45%, а в группе с синусовым ритмом — в 14,5% случаев. Согласно данным ROC-анализа площадь под кривой частота осложнений ФП - НАД/НАДН составила 0,92 ( $p < 0,0001$ ), чувствительность в предсказании развития ФП — 83,4%, специфичность — 91,4%. Уровень редокс-потенциала, с учетом скорости генерации супероксидного аниона и активности НАДФН-оксидазы в плазме больных перед проведением хирургической реваскуляризации сердца, может быть предиктором возникновения фибрилляций предсердия. Редокс-потенциал, НАД/НАДН, можно рассматривать в качестве кандидата на прогностический биомаркер вновь возникающих аритмий при операциях на сердце.

**Ключевые слова:** коронарное шунтирование; пост-операционные аритмии; редокс-потенциал; фибрилляция предсердий; супероксидный анион; НАДФН-оксидаза.

**Для цитирования:** Ковалев С.А., Чубирко Ю.М., Вериковский В.А., Маликов В.Е., Арзуманян М.А., Сукоян Г.В. Снижение редокс-потенциала плазмы крови и гиперобразование супероксидного аниона предикторы возникновения нарушений ритма сердца после хирургической реваскуляризации миокарда. *Российский медицинский журнал*. 2019; 25(1): 16-21.  
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-1-16-21>

**Для корреспонденции:** Ковалев Сергей Алексеевич, доктор мед наук, профессор, зав. отделением кардиохирургии № 2 Воронежской ОКБ № 1, 394066, Воронеж; ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 394036, Воронеж, sakovalev61@gmail.com

*Kovalev S.A.<sup>1,2</sup>, Chubirko Yu.M.<sup>1,2</sup>, Verikovskiy V.A.<sup>1</sup>, Malikov V.E.<sup>3</sup>, Arzumanyan M.A.<sup>3</sup>, Sukoyan G.V.<sup>4</sup>*

### DECREASED REDOX-POTENTIAL AND HYPERPRODUCTION OF SUPEROXIDE ANION IN BLOOD PREDICTS CARDIAC ARRHYTHMIAS AFTER DIRECT SURGICAL MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

<sup>1</sup>Voronezh Regional State Clinical Hospital No 1, 394066, Voronezh, Russian Federation;

<sup>2</sup>Voronezh N.N. Burdenko State Medical Academy, 394036, Voronezh, Russian Federation;

<sup>3</sup>A.N. Bakulev National Centre of Cardiovascular Surgery Ministry of Health of Russian Federation, 121552, Moscow, Russian Federation;

<sup>4</sup>Scientific-Research Company «EGV-Pharma», 109382, Moscow, Russian Federation

♦ The aim of investigation was the evaluation of prognostic value of redox-potential decreasing and hyperproduction of superoxide anion in plasma with or without of total pool of pyridine nucleotides decreasing in the in-hospital complications after direct surgical myocardial revascularization. 303 patients (248 male and 48 female), mean age 58,6±6,8 years with diagnosis of ischemic heart disease and sinus rhythm without marked left ventricular dysfunction which undergoing coronary bypass graft surgery were included in the multicentral prospective study. European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroScore) and the incidence rates of post-procedural ischemic stroke CHADS<sub>2</sub> and CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score were calculated. Total pyridine nucleotide pool, redox-potential, hyperproduction of superoxide anion and activity of NADPH-oxidase in blood plasma were determinate before and one year after cardiac surgery. For statistical analysis the SPSS version 23.0 (SPSS Inc. Chicago, Ill) was used, all variables are expressed as mean±standard deviation (SD). The maximum of appearance of post-operative atrial fibrillation (POAF) developed in 34% patients after 1-2 days from cardiac surgery. In the cohort of patients with POAF complicated with decrease of redox-potential NAD/NADH by 23% ( $p < 0,01$ ) in comparison with sinus rhythm maintenance group. In group with POAF the AF after 1 years maintained in 45% cases, and developed in 14,5% cases in group with post-operative sinus rhythm. In according with ROC-analysis the area incidence of POAF-NAD/NADH equal 0,92 ( $p < 0,0001$ ), sensitivity of 83,4% and specificity of 91,4%. Redox-potential NAD/NADH level with considered the concentration of superoxide anion and activity of NADPH oxidase in pre-operative plasma of patients undergoing surgical myocardil revascularization could accurately predict the onset of de novo POAF. Thus, plasma NAD/NADH could consider as a candidate for predictive biomarker of common arrhythmia under cardiac surgery.

**Keywords:** coronary artery bypass graft; post-operative atrial fibrillation; redox-potential; atrial fibrillation; superoxide anion; NADPH-oxidase.

**For citation:** Kovalev S.A., Chubirko Iu.M., Verikovskiy V.A., Malikov V.E., Arzumanyan M.A., Sukoyan G.V. Decreased redox-potential and hyperproduction of superoxide anion in blood predicts cardiac arrhythmias after direct surgical myocardial revascularization. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2019; 25(1): 16-21. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-1-16-21>

**For correspondence:** Sergey A. Kovalev, doctor of medical sciences, chief of the Department of cardiosurgery No 2 of Voronezh Regional State Clinical Hospital No 1, Voronezh, Russian Federation; Voronezh N.N. Burdenko State Medical Academy, Voronezh, Russian Federation, E-mail: sakovalev61@gmail.com.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 24.12.18  
Accepted 18.02.19

## Введение

Внедрение в клиническую практику высокоэффективной медицинской технологии уменьшения выраженности ишемии миокарда путем прямой реваскуляризации миокарда — аорто- и маммарокоронарного шунтирования (КШ) позволило существенно повысить качество жизни больных ИБС [1]. Однако, наблюдаемая тенденция к увеличению возраста больных с операциями на открытом сердце тесно связана с ростом частоты развития послеоперационной фибрилляции предсердий (ПОФП), высоким риском развития тромбоза шунтов и других тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Частота возникновения ПОФП аритмий в раннем послеоперационном периоде зависит от наличия аритмий в анамнезе, дисфункции клапанного аппарата, аневризмы левого желудочка, увеличения камер сердца, снижения сократительной функции левого желудочка (фракция выброса менее 50%), время пережатия аорты более 80 минут, влиянием ИК на гомеостаз, нарушениями электролитного обмена [1–3]. Этиология возникновения пост-операционных аритмий многофакторная и сопряжена с вовлечением морфологических, электрофизиологических изменений в ткани сердца, клетках, сдвигом в ультраструктуре/гистологии, активации аутоиммунного воспаления, изменении экспрессии/активности ионных каналов сарколеммы, процессов поглощения и выброса ионов кальция, гиперобразованием активных форм кислорода и/или гетерогенности сердечных потенциалов действия [3]. Развитие дисфункции многих из перечисленных мишеней возникновения и прогрессирования нарушений ритма сердца зависит от активности митохондрий (Мх) сердца — клеточных сот продукции основного легко доступного для использования источника энергии АТФ и поддержания редокс-гомеостаза, оказывающего решающее влияние на электромеханическую функцию сердца [4–7]. В доклинических исследованиях показано, что снижение биоэнергетических процессов в Мх, может приводить к коллапсу мембранного потенциала действия, неразрывно связанного с нарушением редокс-потенциалов НАД/НАДН в кардиомиоцитах и клетках предсердий, индуцированием через АТФ- и редокс-чувствительные ионные каналы сарколеммы гетерогенности потенциала и поражения клеток сердца [6–8]. В проспективном клиническом исследовании на 303 больных с ИБС, сахарным диабетом 2 типа и синусовым ритмом в отсутствие заболеваний воспалительного генеза, которым по показаниям была проведена операция КШ, продемонстрировано, что важнейшими мишенями возникновения и поддержания ФП является повышение уровня продукции супероксидного аниона и пероксинитрила артериальной крови, приведших к возрастанию НАДФН-оксидазной активности [6]. В 44%

случаев больных ИБС с метаболическим синдром и синусовым ритмом развитие ПОФП сопряжено со снижением активности дыхательной цепи Мх и повышением чувствительности Са-индуцируемой проницаемости мембранных пор Мх [4–7]. Ранее была показана динамика изменения редокс-потенциала и суммы пиридино-вых нуклеотидов в зависимости от ФК ХСН, обусловленной ИБС [9–11] и наличия мерцательной аритмии [9]. Установлено, что снижение редокс-потенциала опережает изменения в общем содержании пиридиновых нуклеотидов и является триггерным механизмом развития нечувствительности к действию нитроглицерина [12], запуска нарушений в каскаде нарушения активности ядерного фактора трансдукции NF-κB и гиперпродукции провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли (ФНО)-α при ишемическом поражении сердца [13]. Анализ экспрессии генного профиля выявил down-регуляцию кластера генов, ответственных за окислительное фосфорилирование в Мх предсердий больных до операции, у которых хирургическое вмешательство осложнилось развитием ПОФП [4–7]. В связи с этим целью настоящего многоцентрового проспективного исследования было исследование роли изменения редокс-потенциала, НАДН-оксидазы и уровня гиперобразования супероксид аниона плазмы крови у больных, перенесших операции КШ.

## Материал и методы

Дизайн клинического исследования. В многоцентровое проспективное исследование включены 303 больных ИБС, осложненной недостаточностью кровообращения, артериальной гипертензией, имеющие показания к хирургическому лечению ИБС, с синусовым ритмом при наличии информированного согласия на участие в исследовании, находившихся на лечении в ГУЗ Воронежская ОКБ № 1. Воронеж (178 больных), ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва (115 больных) (табл. 1). Из исследования исключались больные с острыми коронарными событиями в течение 3 последних месяцев, с острыми респираторными заболеваниями, декомпенсированным сахарным диабетом, клинически значимыми хроническими obstructивными заболеваниями легких, обострением болезней желудочно-кишечного тракта и печени, хронической почечной недостаточностью III степени, тяжелыми соматическими и онкологическими заболеваниями в анамнезе. Группу практически здоровых добровольцев составили 9 человек в возрасте от 31 до 56 (средний возраст 52,2±8,6) лет без клинически значимых признаков нарушений сердечно-сосудистой деятельности согласно документированным данным клинико-инструментального исследования и

нормолипидемией. Всем больным в предоперационном периоде проводилась первичная медикаментозная профилактика ТЭО общепринятыми дозами ацетилсалициловой кислоты и низкомолекулярными гепаринами. Оценку динамики электрокардиографических (ЭКГ), эхокардиографических (ЭхоКГ) показателей проводили в предоперационном, раннем послеоперационном периоде и в отдаленные сроки наблюдения (через 1 год после операции). Риск развития инсульта у пациентов с ФП изучали по шкалам CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Риск кардиохирургического вмешательства оценивался по шкале EuroScore.

Всем больным в 78% случаев у которых имело место поражение  $\geq 3$  сосудов ствола левой коронарной артерии, 55% поражение правой межжелудочковой артерии, в 38% поражение огибающей артерии и 45% поражение правой коронарной артерии было выполнено КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Оценка отдаленных результатов проводилась на основании изучения архивных данных, присланных больными анкет и копий выписных эпикризов, включающих сведения о наличии или отсутствии синусового ритма, рецидивов наджелудочковых тахикардий, данным проведенного ЭКГ, ЭхоКГ и Холтер-ЭКГ, использовании антиаритмических препаратов, повторных госпитализаций по поводу основного заболевания. Всем больным проводили лабораторные обследования, включающие общие анализы венозной крови, взятой из локтевой вены по стандартной методике утром натощак не ранее чем через 12 ч после последнего приема пищи. Определяли глюкозу, калий, натрий, содержание пиридиновых нуклеотидов, скорость генерации супероксидного аниона, O<sub>2</sub><sup>-</sup> и активность НАДФН-оксидазы как описано [9–11].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ SPSS, версия 23.0. Результаты представлены как в виде  $M \pm SD$ ,  $M$  — среднее выборочное значение,  $SD$  — стандартное отклонение; или как абсолютные значения и проценты. Проверку на нормальность распределения количественных данных в группе проводили с помощью теста Shapiro–Wilk, а равенство дисперсий по Levene’s тесту. Для оценки статистической значимости межгрупповых различий количественных показателей применяли двусторонний критерий Стьюдента. Оценка динамики показателей выполнялась дисперсионным анализом повторных измерений. Различия считались достоверными при значении  $p < 0.05$ . Качественные переменные (бинарные признаки есть-нет) характеристики, сравнение относительных частот проводили с использованием критерия Фишера. Для определения характера и степени взаимосвязи выполняли корреляционный анализ методом наименьших квадратов. Для определения диагностической ценности кардиоспецифических биомаркеров (соответствующих значений чувствительности и специфичности) был использован ROC (Receiver Operator Characteristic – операционная характеристика приёмника)-анализ. ROC-кривая показывает зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров. У «идеального» теста кривая проходит через верхний левый угол, где доля истинно положительных случаев составляет 100%, чем ниже изгиб кривой, тем менее качественен тест. Для получения численного значения клинической значимости теста, а также для сравнения двух тестов, вычисляли

площадь (AUC, Area Under Curve) под ROC-кривой методом трапеций. Диагностически значимым принимали значение этого показателя более 0.7.

## Результаты

Показано, что пик развития ФП приходится на 1-2 сутки после КШ и развивается у 34% больных, желудочковые нарушения ритма встречаются у 18,5% больных и наблюдались с одинаковой частотой в течение 7 суток после операции. Пароксизмальная форма ФП развивалась у 28% больных, персистирующая форма ФП сохранялась у 39 больных (в 24% случаев). Оказалось, что в когорте больных, у которых развились нарушения ритма в раннем периоде после КШ в день операции отмечалось снижение редокс-потенциала НАД/НАДН на 23% ( $p < 0,01$ ) по сравнению с группой с сохраненным синусовым ритмом (см. табл. 1) и на 38% по сравнению с группой практически здоровых добровольцев ( $1,1 \pm 0,2$  мкмоль/мг белка). В группе с ФП в раннем послеоперационном периоде персистирующая форма ФП в отдаленном периоде (через год после операции) отмечалась в 45% случаев, а в группе с синусовым ритмом — в 14,5% случаев. Показано, что в когорте с впервые возникшей персистирующей ФП через год после операции отмечается дополнительное снижение редокс-потенциала НАД/НАДН на 25% относительно исходный показатели ( $0,68 \pm 0,05$  мкмоль/мг,  $p < 0,001$  соответственно), которое сопровождается существенным снижением общего содержания пиридиновых нуклеотидов на 25% ( $19,4 \pm 0,7$  мкмоль/мг), повышением скорости генерации O<sub>2</sub><sup>-</sup> более чем в два раза ( $221 \pm 37$  мкмоль/мг белка×мин,  $p < 0,01$ ) и повышением активности НАДФН-оксидазы плазмы  $189 \pm 29$  нмоль НАДФН/мг×мин,  $p < 0,01$ ). В подгруппе первой группы в которой сохранялся синусовый ритм, наоборот, наблюдается тенденция приближения показателей к нормальным НАД/НАДН повышается до  $0,92 \pm 0,07$  мкмоль/мг белка (у практически здоровых добровольцев  $1,10 \pm 0,10$  мкмоль/мг белка), скорость генерации O<sub>2</sub><sup>-</sup> падает до  $61 \pm 9$  мкмоль/мг белка×мин (в норме  $0,42 \pm 0,10$  мкмоль/мг белка×мин), а активность НАДФН-оксидазы до  $89 \pm 11$  нмоль НАДФН/мг мин (в норме  $61 \pm 12$  нмоль НАДФН/мг×мин). Сохранение ФП в группе с ФП в раннем послеоперационном периоде сопровождалось отсутствием улучшения в показателях биохимических маркеров дисфункции митохондрий в течение года, тогда как в подгруппе в которой восстановился синусовый ритм НАД/НАДН повысился до  $0,87 \pm 0,07$  мкмоль/мг белка, а скорость генерации O<sub>2</sub><sup>-</sup> снизилась до  $72 \pm 9$  мкмоль/мг белка×мин. Больные, у которых отмечается развитие послеоперационных ФП, исходно имели значительно более низкий редокс-потенциал плазмы крови на 38%, значительно более высокую скорость генерации супероксидного аниона и активность НАДФН-оксидазы (табл. 2). Следует отметить хорошую корреляцию уровня НАД/НАДН в плазме с клиническими маркерами прогноза: баллами по шкале EuroSCORE ( $r = -0,79$ ;  $p < 0,001$ ), CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc в раннем ( $r = -0,75$ ;  $p < 0,001$ ) и отдаленном периоде ( $r = -0,71$ ;  $p < 0,002$ ), величиной ЛП ( $r = -0,56$ ;  $p < 0,01$ ) в общей группе больных. Выявленные взаимосвязи усиливаются в группе с развившейся ФП (см. табл. 2). Взаимосвязь других биохимических параметров с клиническими маркерами значительно слабее или отсутствует (см. табл. 2). Исследование взаимосвязи биохимических маркеров между собой, также как и больных с ИБС со значительно сниженной ФВ ЛЖ [3],

Таблица 1

**Общая клиническая характеристика больных, включенных в исследование**

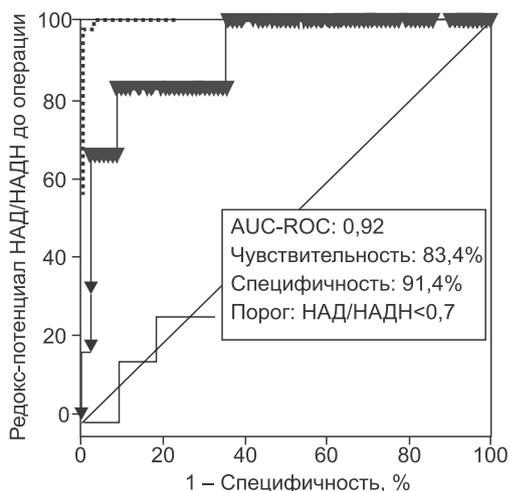
Показатели	Общая до операции	В зависимости от ФП в раннем периоде после	
		без ФП	с ФП
ИБС/Постинфарктный кардиосклероз	173/130	168/32	90/13
Коронарное стентирование	15	5	10
Артериальная гипертензия	245	155	90
ОНМК или ТИА в анамнезе	68	32	38
Недостаточность кровообращения	Н11– 45, Н1А- 218	Н11– 39, Н1А- 121	Н11– 6, Н1А-97
Сахарный диабет	34	14	20
Синусовый ритм	303	200	103
EuroSCORE, баллы	2,5±0,3	2,3±0,3	2,8±0,3
КДР, см	5,5±0,5	5,1±0,5	5,7±0,5
КСР, см	3,8±0,2	3,8±0,2	4,0±0,2
ФВ ЛЖ, %	48,3±4,2	50,5±4,2	46,4±4,2
ЛП, см	4,31±0,25	4,18±0,21	4,56±0,20
Глюкоза крови, ммоль/л	5,4±0,32	5,2±0,34	5,78±0,38
K <sup>+</sup> плазмы, ммоль/л	4,7±0,4	4,6±0,8	4,8±0,5
Креатинин, мкмоль/л	90±12	86±8	92±9
НАД/НАДН плазмы	0,76±0,05	0,84±0,05	0,60±0,05**###
Сумма пиридиновых нуклеотидов плазмы, мкмоль/мг белка	21,3±10	22,3±1,0	19,0±0,9#
Активность НАДФН-оксидазы, нмоль НАДФН/мг белка/мин	164±10	153±11	188±13*##
Скорость генерации супероксидного аниона плазма, мкмоль/мг белка/мин	78±10	65±11	103±21**###

Примечание. Символ сравнения различий средних: один знак —  $p < 0,05$ , два —  $p < 0,01$ , три —  $p < 0,001$ , сравнение с общей группой — \*, сравнение групп с и без фибрилляции предсердий — #.

Таблица 2

**Взаимосвязь между изменением редокс-потенциала плазмы, скоростью генерации супероксидного аниона и активностью НАДФН-оксидазы с показателями риска развития кровотечения и инсульта, риска кардиохирургического вмешательства и размером ЛП**

Показатель	Балльная шкала EuroSCORE	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc в течение года, %	Передне-задний размер ЛП, мм
<b>Общая группа</b>				
НАД/НАДН	$r = -0,79$ $p < 0,001$	$r = -0,75$ $p < 0,001$	$r = -0,71$ $p < 0,002$	$r = -0,56$ $p < 0,01$
Скорость генерации O <sub>2</sub> <sup>-</sup> , мкмоль/мг белка/мин	$r = 0,33$ $p > 0,05$	$r = 0,53$ $p < 0,05$	$r = 0,53$ $p < 0,05$	$r = 0,25$ $p > 0,05$
Активность НАДФН-оксидазы, нмоль НАДФН/мг белка/мин	$r = 0,43$ $p > 0,05$	$r = 0,55$ $p < 0,01$	$r = 0,21$ $p > 0,5$	$r = 0,16$ $p > 0,5$
Сумма пиридиновых нуклеотидов, мкмоль/мг белка	$r = -0,33$ $p > 0,5$	$r = -0,15$ $p > 0,5$	$r = -0,56$ $p < 0,5$	$r = -0,56$ $p < 0,5$
<b>Группа с развитием ФП в раннем периоде</b>				
НАД/НАДН	$r = -0,81$ $p < 0,001$	$r = -0,76$ $p < 0,001$	$r = -0,77$ $p < 0,001$	$r = -0,67$ $p < 0,01$
Скорость генерации O <sub>2</sub> <sup>-</sup> , мкмоль/мг белка/мин	$r = 0,51$ $p < 0,5$	$r = 0,43$ $p < 0,5$	$r = 0,49$ $p < 0,5$	$r = 0,25$ $p > 0,5$
Активность НАДФН-оксидазы, нмоль НАДФН/мг белка/мин	$r = 0,73$ $p > 0,5$	$r = 0,75$ $p > 0,5$	$r = 0,21$ $p > 0,5$	$r = 0,36$ $p > 0,5$
Сумма пиридиновых нуклеотидов, мкмоль/мг белка	$r = -0,33$ $p > 0,5$	$r = -0,15$ $p > 0,5$	$r = -0,39$ $p > 0,5$	$r = -0,56$ $p < 0,5$
<b>Группа с синусовым ритмом в раннем периоде</b>				
НАД/НАДН	$r = -0,75$ $p < 0,001$	$r = -0,73$ $p < 0,001$	$r = -0,69$ $p < 0,002$	$r = -0,52$ $p < 0,05$
Скорость генерации O <sub>2</sub> <sup>-</sup> , мкмоль/мг белка/мин	$r = 0,48$ $p < 0,5$	$r = 0,53$ $p < 0,5$	$r = 0,49$ $p < 0,5$	$r = 0,25$ $p > 0,5$
Активность НАДФН-оксидазы, нмоль НАДФН/мг белка/мин	$r = 0,73$ $p > 0,5$	$r = 0,75$ $p > 0,5$	$r = 0,21$ $p > 0,5$	$r = 0,36$ $p > 0,5$
Сумма пиридиновых нуклеотидов, мкмоль/мг белка	$r = -0,33$ $p > 0,5$	$r = -0,15$ $p > 0,5$	$r = -0,39$ $p > 0,5$	$r = -0,56$ $p < 0,5$



Чувствительность и специфичность редокс-потенциала НАД/НАДН в прогнозе осложнений нарушения ритма после прямой реваскуляризации сердца.

показало, что уровень редокс-потенциала НАД/НАДН тесно связан с активностью НАДФН-оксидазы ( $r=-0,89$ ;  $p=0,0001$ ), и скоростью генерации  $O_2^-$  ( $r=-0,75$ ;  $p<0,001$ ). Важно отметить, что уровень редокс-потенциала до операции КШ коррелировал с показателем состояния редокс-системы через год после операции при стандартном лечении, включающем статины, бета-адреноблокатор, ингибитор АПФ и кардиомагнил (Тромбо Асс) в соответствующих дозах. При проведении ROC-анализа выявлено, что площадь под кривой для редокс-потенциала НАД/НАДН составила 0,92 ( $p<0,0001$ ), чувствительность в предсказании развития ФП в раннем послеоперационном периоде составила 83,4%, специфичность — 91,4% (см. рисунок).

### Обсуждение

Эффективность превенции развития осложнений прямой реваскуляризации сердца при ИБС и атеросклеротических поражениях тесно связана с превенцией и купированием изменений в клеточных и субклеточных мишенях развития и прогрессирования заболеваний. Одной из основных мишеней развития гипертрофии миокарда и постинфарктного ремоделирования ЛЖ, нарушение активности прогипертрофической протеинкиназы Б (АКТ1-сигнального механизма), антигипертрофической АМФ-активируемой киназы, активности сиртуинов (Silent Informational Regulator T) и поли-АДФ-рибозы полимеразы I [8, 14]. Сигнальной молекулой способной модулировать гипертрофический ответ миокарда, поддерживать баланс между прогипертрофическим АКТ-сигнальным механизмом и антигипертрофическим, активируемым АМР-киназой и сиртуин-зависимым сигнальными каскадами является НАД или, редокс-потенциал НАД/НАДН. В пользу данного предположения патологической гипертрофии под влиянием экзогенного НАД агонист-медируемой гипертрофии миокарда [14] или НАД-содержащего лекарственного средства, Надцин® [13]. Активность НАД-зависимых самозащитных механизмов клетки нормализует способность белков-сиртуинов купировать истощение ядерного пула НАД с последующим запуском процессов апоптоза и некроза клетки, восстанавливает биоэнергетический гомеостаз и повышает резистентность к гемодинамической на-

грузке и окислительному стрессу. Кроме того, редокс-состояние клеток, играет ключевую роль в запуске механизма гиперобразования активных форм кислорода и вазоконстрикторных форм эндотелинов. Показано, что участки образования пероксинитрила в эндотелиоцитах расположены в непосредственной близости от локализации НАДФН-оксидазы, не говоря уже об опосредованной метаболической регуляции процессов в эндотелиоцитах, ответственных за синтез изоформ эндотелинов [9, 15]. При этом в отличие, например, от уровня альдостерона уровень НАД/НАДН коррелирует с изменением признанного маркера выраженности ХСН NT-proBNP [16]. Полученные результаты подтверждают гипотезу, согласно которой, митохондрия рассматривается в качестве аритмогенного субстрата [4–5, 7], а гиперобразование супероксидного аниона в результате повышения активности НАДФН-оксидазы Мх кардиомиоцитов (миокарда), является независимым предиктором постоперационных осложнений и длительности периода пребывания больного в стационаре.

### Заключение

Представленные результаты о высокой прогностической значимости редокс-потенциала НАД/НАДН и выполнение им роли триггера (индуктора или блокатора) множества жизненно важных сигнальных процессов в миокарде, мозге и печени позволяет заключить, что включение определения редокс-потенциала НАД/НАДН, суммы пиридиновых нуклеотидов одновременно с уровнем гиперобразования супероксидного аниона и активность НАДН-оксидазы может быть рекомендовано в качестве диагностического критерия прогнозирования осложнений при проведении кардиохирургических операций.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Шенгелия Л.Д. Механизмы фибрилляции предсердий: от идей и гипотез к эффективному пониманию проблемы. *Анналы аритмологии*. 2014; 11(1): 5-9. doi:10.15275/annaritmol.2014.1.1
2. Ковалев С.А., Чубирко Ю.М., Чубирко И.Е. Современные методы профилактики и лечения тромбэмболических осложнений при операциях на сердце. *Научное обозрение*. 2013; 4: 204-9.
3. Maesen B., Nijs J., Maessen J., Allesie M., Schotten U. Postoperative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace*. 2012; 14(2): 159-174. doi: 10.1093.
4. Montaigne D., Marechal X., Lacroix D., Staels B. From cardiac mitochondrial dysfunction to clinical arrhythmias. *Int. J. Cardiol.* 2015; 184:597-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.012
5. Montaigne D., Marechal X., Lefebvre P. et al. Mitochondrial dysfunction as an arrhythmogenic substrate. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(16):1466-73. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.061.
6. Simon J.N., Ziberna K., Casadei B. Compromised redox homeostasis, altered nitroso-redox balance, and therapeutic possibilities in atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 2016. 109. 509-518. doi: 10.1093/cvr/cvw012
7. Antoniadis C., Demosthenous M., Reilly St. et al. Myocardial redox state predicts in hospital clinical outcome after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59(1): 60-70. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.062
8. Sukoyan G.V., Kavazde I.K. Effect of nadcin on energy supply system and apoptosis in ischemia-reperfusion injury to the myocardium. *Bull Exp Biol Med.* 2008; 146. 321-4. <https://doi.org/10.1007/s10517-008-0268-2>
9. Бокерия Л.А., Маликов В.Е., Арзуманян М.А., Владыцкая О.В., Сукоян Г.В. Взаимосвязь между продукцией активных форм

- кислорода и состоянием эндотелиальной системы у больных ишемической болезнью сердца со сниженной сократительной функцией. *Российский кардиологический журнал*. 2006; 4: 13-9. doi: 10.15829/1560-4071-2006-4-13-19.
- Карсанов Н.В., Сукоян Г.В., Кавадзе И.К. и др. Эндотелиальная дисфункция, редокс-потенциал системы энергетического обеспечения и синтез альдостерона при хронической сердечной недостаточности с мерцательной аритмией и без нее. *Российский кардиологический журнал*. 2003; 4: 28-31. doi: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2003-4-28-31>
  - Донецкая О.П., Тулупова В.А., Шульдешова Н.В., Федорова М.М. Фармакоррекция редокс-потенциала плазмы и дисфункции эндотелия при сердечной недостаточности, обусловленной ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012; 11(1): 54-8.
  - Gongadze N.V., Kezeli T.D., Sukoyan G.V. et al. Deterioration in Hemodynamics Reaction, Baroreflex Sensitivity, Sympathetic Nerve Activity and Redox State of Thoracic Aorta in the Experimental Model of Nitrate Tolerance and Its Pharmacological Correction. *Pharmacology & Pharmacy*. 2016; 7: 81-8. doi: 10.4236/pp.2016.71011
  - Sukoyan G.V., Golovach S.V., Dolidze N.M. et al. Hypertrophic and Inflammatory Markers in Isoproterenol-Induced Cardiac Hypertrophy and its Pharmacological Correction. *Cardiovascular Pharmacol.* 2017; 6: 225-30. doi: 10.4172/2329-6607.1000225
  - Pillai V.B., Sundaresan N.R., Kim G. et al. Exogenous NAD blocks cardiac hypertrophic response via activation of the SIRT3-LKB1-AMP-activated kinase pathway. *J Biol Chem*. 2010. 285(5). 3133-44. doi: 10.1074/jbc.M109.077271
  - Shah A.M., Lewis M.J., Brutsaert D.L. Cardiac endothelial myocardial signaling: its role in cardiac growth, contractile performance and rhythmicity. *Physiol. Rev.* 2003; 83(1): 59-115. doi.org/10.1152/physrev.00017.2002
  - Ковалев С.А., Маликов В.Е., Мерзляков В.Ю. др. Эффективность фармакотерапии в нормализации уровня мозгового натрийуретического пептида, активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы после хирургической реваскуляризации миокарда у больных с постинфарктным кардиосклероз. *Профилактическая медицина*. 2016; 15(6): 39-45. <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-6-39-45>.
- #### REFERENCES
- Bockeria L.A., Shengelia L.D. Mechanisms of atrial fibrillation: from ideas and hypotheses to effective understanding of the problem. *Annaly aritmologii*. 2014; 11(1): 5-9. (in Russian)
  - Kovalev S.A., Chubirko Iu.M., Chubirko I.E. Modern methods of prophylactics and treatment of thromboembolic complications during heart surgeries. *Nauchnoe obozrenie*. 2013; 4: 204-9. (in Russian)
  - Maesen B., Nijss J., Maessen J., Allessie M., Schotten U. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace*. 2012; 14(2): 159-174. doi: 10.1093.
  - Montaigne D., Marechal X., Lacroix D., Staels B. From cardiac mitochondrial dysfunction to clinical arrhythmias. *Int. J. Cardiol.* 2015; 184:597-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.012
  - Montaigne D., Marechal X., Lefebvre P. et al. Mitochondrial dysfunction as an arrhythmogenic substrate. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(16):1466-73. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.061.
  - Simon J.N., Ziberna K., Casadei B. Compromised redox homeostasis, altered nitroso-redox balance, and therapeutic possibilities in atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res*. 2016. 109. 509-518. doi: 10.1093/cvr/cvw012
  - Antoniades C., Demosthenous M., Reilly St. et al. Myocardial redox state predicts in hospital clinical outcome after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(1): 60-70. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.062
  - Sukoyan G.V., Kavazde I.K. Effect of nadin on energy supply system and apoptosis in ischemia-reperfusion injury to the myocardium. *Bull Exp Biol Med*. 2008; 146. 321-4. <https://doi.org/10.1007/s10517-008-0268-2>
  - Bokeria L.A., Malikov V.E., Arzumanyan M.A., Vladyskaya O.V., Sukoyan G.V. Oxygen active form production and endothelial system status in coronary heart disease patients with reduced contractility function. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2006;4:13-9. doi:10.15829/1560-4071-2006-4-13-19 (in Russian)
  - Карсанов Н.В., Сукоян Г.В., Кавадзе И.К. et al. Endothelial dysfunction, redox-potential systems of energy supply and aldosterone synthesis in chronic heart failure with and without atrial fibrillation. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2003; 4: 28-31. doi: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2003-4-28-31> (in Russian)
  - Donetskaya O.P., Tulupova V.A., Shuldeshova N.V., Fedorova M.M. Pharmacological correction of plasma redox-potential and endothelial dysfunction in ischemic heart failure. *Kardiologicheskaya terapiya i profilaktika*. 2012; 11(1): 54-8 (in Russian)
  - Gongadze N.V., Kezeli T.D., Sukoyan G.V. et al. Deterioration in Hemodynamics Reaction, Baroreflex Sensitivity, Sympathetic Nerve Activity and Redox State of Thoracic Aorta in the Experimental Model of Nitrate Tolerance and Its Pharmacological Correction. *Pharmacology & Pharmacy*. 2016; 7: 81-8. doi: 10.4236/pp.2016.71011
  - Sukoyan G.V., Golovach S.V., Dolidze N.M. et al. Hypertrophic and Inflammatory Markers in Isoproterenol-Induced Cardiac Hypertrophy and its Pharmacological Correction. *Cardiovascular Pharmacol.* 2017; 6: 225-30. doi: 10.4172/2329-6607.1000225
  - Pillai V.B., Sundaresan N.R., Kim G. et al. Exogenous NAD blocks cardiac hypertrophic response via activation of the SIRT3-LKB1-AMP-activated kinase pathway. *J Biol Chem*. 2010. 285(5). 3133-44. doi: 10.1074/jbc.M109.077271
  - Shah A.M., Lewis M.J., Brutsaert D.L. Cardiac endothelial myocardial signaling: its role in cardiac growth, contractile performance and rhythmicity. *Physiol. Rev.* 2003; 83(1): 59-115. doi.org/10.1152/physrev.00017.2002
  - Ковалев С.А., Маликов В.Е., Мерзляков В.Ю. et al. Effectiveness of pharmacotherapy for normalization of the brain natriuretic peptide, renine-angiotensin-aldosterone system activation after surgical revascularization of myocardium in postinfarction cardiosclerosis patients. *Profilakticheskaya meditsina*. 2016; 15(2): 23-32. <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-6-39-45> (in Russian)