

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 616.127-005.8

© Коллектив авторов, 2021

Т.А. Абзалилов, С.Н. Нурланова, И.И. Баширов,
И.Д. Крылова, В.И. Корунас, К.С. Мочалов, А.В. Самородов
**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОСНОВНЫХ МЕТОДОВ
РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА С ПОЗИЦИИ СОВРЕМЕННЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ
О РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА**
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

Цель исследования: изучить модели тотальной ишемии и ишемии-реперфузии миокарда с позиций современных представлений о развитии и течении острого коронарного синдрома.

Материал и методы. Описываемые эксперименты были проведены в статье условиях *in vivo* на 70 половозрелых самцах крыс. Лабораторные животные разделялись на две группы для моделирования тотальной ишемии миокарда ($n=30$) и для моделирования ишемии-реперфузии миокарда ($n=30$). В качестве интактных крыс была выделена отдельная группа ($n=10$). Изменения миокарда определялись по: гистологическим исследованиям, состоянию системы гемостаза, биохимическим показателям. Животным проводилась электро- и эхокардиография.

Результаты и обсуждение. Гистологическая картина группы животных «тотальной ишемии» показала, что по истечении суток в зоне некроза наблюдались значительные изменения деструктивного характера. В то же время в группе животных «ишемии-реперфузии» в фазе реперфузии развивается выраженная воспалительная реакция – ткани сердца инфильтруются различными немускульными клетками, а сами кардиомиоциты подвергаются контрактурным изменениям. При этом и необратимая ишемия, и ишемия-реперфузия запускают реакцию воспаления, что определяется увеличением количества лейкоцитов (в частности, нейтрофилов) и сдвигом лейкоцитарной формулы. Также в группе моделирования тотальной ишемии в первые сутки после возникновения инфаркта миокарда имело место увеличение соответствующих биохимических маркеров по сравнению с интактной группой.

Заключение. Имеющийся арсенал экспериментальных методик позволяет адаптировать общепризнанную модель острого коронарного синдрома для изучения ишемического-реперфузионного синдрома, что может быть применено для исследования механизмов этого патологического процесса и для доклинических исследований новых средств влияния на сердечно-сосудистую систему.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, экспериментальные модели, повреждение миокарда.

T.A. Abzalilov, S.N. Nurlanova, I.I. Bashirov,
I.D. Krylova, V.I. Korunas, K.S. Mochalov, A.V. Samorodov
**EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF THE BASIC METHODS OF
MYOCARDIAL REPERFUSION FROM THE POSITION OF MODERN CONCEPTS
OF THE DEVELOPMENT AND COURSE OF ACUTE CORONARY SYNDROME**

Purpose: to study of models of total ischemia and ischemia-reperfusion of the myocardium from the standpoint of modern concepts of the development and course of acute coronary syndrome.

Material and methods. The described experiments were carried out under *in vivo* conditions on 70 mature male rats. Laboratory animals were divided into groups for modeling total myocardial ischemia ($n=30$) and for modeling myocardial ischemia-reperfusion ($n=30$). A separate group ($n=10$) was singled out as intact rats. Myocardial changes were determined by the following groups: histological studies, the state of the hemostasis system, biochemical parameters. The animals also underwent electrocardiography and echocardiography.

Results and discussion. The histological picture of the group of animals of «total ischemia» showed that after a day in the necrosis zone there were significant changes of a destructive nature. At the same time, in the group of animals of «ischemia-reperfusion» in the reperfusion phase, a pronounced inflammatory reaction develops – the heart tissues are infiltrated by various non-muscle cells, and the cardiomyocytes themselves undergo contracture changes. At the same time, both irreversible ischemia and ischemia-reperfusion trigger an inflammatory reaction, which is determined by an increase in the number of leukocytes (in particular, neutrophils) and a shift in the leukocyte formula. Also, in the group of modeling total ischemia, on the first day after the onset of myocardial infarction, there was an increase in the corresponding biochemical markers compared to the intact group.

Conclusions. The existing arsenal of experimental techniques allows adapting the generally accepted model of acute coronary syndrome for studying ischemic-reperfusion syndrome, which can be used to study the mechanisms of this pathological process, and for preclinical studies of new means of influencing the cardiovascular system.

Key words: acute coronary syndrome, myocardial infarction, experimental models, myocardial injury.

Сердечно-сосудистые заболевания представляют собой сложную многофакторную группу заболеваний, в патогенезе которых заложены и одновременно реализуются несколько звеньев: атеротромбоз, воспаление, ишемия в сочетании с гипоксией, которая в случае успешной реканализации заканчивается реперфузией [1]. В лечении острого коронарного синдрома в настоящее время используется несколько методик реперфузии, к ним относятся установка стентов в коронарные артерии, тромболизисная терапия, баллонная ангиопластика [2,3]. Использование этих методов восстановления кровоснабжения миокарда установлено регламентом большинства националь-

ных и международных клинических рекомендаций, является безусловным для исполнения в лечении всех пациентов с острым коронарным синдромом, если пациент не имеет абсолютных противопоказаний [4]. Для этого при разработке лекарственного средства, которое планируется использовать в интервенционной кардиологии, нужно проводить оценку возможных кардиопротективных эффектов в условиях восстановленного кровоснабжения и оксигенации миокарда. Модели сердечно-сосудистых заболеваний на животных представляют нам важную информацию о патофизиологии и течении сердечно-сосудистых заболеваний, являются важными инструментами

для оценки новых средств фармакологических воздействий. На сегодняшний день авторами статьи предложены разные модели, которые позволяют акцентироваться на разных аспектах острого коронарного синдрома.

В этой связи основной целью настоящего исследования является изучение моделей тотальной ишемии и ишемии-реперфузии миокарда с позиций современных представлений о развитии и течении острого коронарного синдрома.

Материал и методы

Описываемые в статье эксперименты были проведены в условиях *in vivo* на 70 половозрелых самцах крыс. При этом соблюдались: Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях, действующие стандарты (ГОСТ Р 51000.3-96, 51000.4-96, 50258-92), приказ Минздравсоцразвития России от 23.08.2010 № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики» (GLP). На проведение исследования получено разрешение локального этического комитета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол № 2 от 20.12.2018). Лабораторные животные разделялись на группы с тотальной ишемией миокарда ($n=30$) и ишемией-реперфузией миокарда ($n=30$). В качестве интактных крыс была выделена отдельная группа ($n=10$), необходимая для верификации того факта, что причиной всех фиксируемых изменений являлась либо необратимая ишемия, либо возникающее после лигирования левой коронарной артерии ишемическо-реперфузионное повреждение.

Техника моделирования инфаркта миокарда. Исследование проводилось в стерильных условиях. Исследуемым животным был введен тиопентал натрия (50 мг/кг) для введения их в состояние наркоза, после чего им была проведена обработка операционной области. Затем по средней линии проводился разрез кожи (L-образный), границами которого служили верхний край тела грудины и мечевидный отросток. Далее было осуществлено латеральное разведение грудных мышц (по ходу VII ребра до средней аксиллярной линии) с последующей торакотомией на уровне четвертого межреберья. Для продевания лигатуры под левую коронарную артерию использовался пролен 6/0 (Ethicon, Германия).

С целью непосредственного моделирования ишемии-реперфузии путем создания временной окклюзии на шовный материал была размещена трубка из полиэтилена. Далее для последующего восстановления полноценного кровоснабжения миокарда удалялись лигатура и трубка. Продолжительность окклюзии левой коронарной артерии составило 150 минут.

Необратимая ишемия моделировалась путем полного лигирования левой коронарной артерии. После этого операционная рана была сшита послойно, с помощью 10 мл шприца удалены остатки воздуха из плевральной полости животных, а кожный шов обрабатывался спиртовым раствором хлоргексидина в концентрации 0,5%.

Морфофункциональные показатели сердца определялись путем проведения эхокардиографии (ЭхоКГ). С этой целью использовался прибор Samsung PT60A (Samsung Medison Co., Ltd., Ю. Корея). ЭхоКГ проводилась до операции, а также через определенные временные промежутки после нее – 15, 30, 60 мин., а также на первые, третьи и седьмые сутки. Для сканирования (глубина – 2 см) сосудов путем ЭхоКГ использовались линейные датчики частотой 13 МГц.

Кардиологический монитор МПР 6-03 «Тритон» (ООО «Тритон-Электроникс», Россия) был использован для электрокардиографии (ЭКГ) в стандартных отведениях, которая осуществлялась в режиме «Неонатал» в ходе всего эксперимента, а также в указанные выше сроки после завершения операции. Проведенная ЭКГ позволила определить частоту сердечных сокращений (ЧСС), проанализировать вариабельность сердечного ритма (BCP) и ST-сегмент кардиограммы. Использование данного монитора также обеспечило возможность проведения пульсоксиметрии (с задней лапки животного) с определением уровня сатурации (SpO_2).

После завершения эксперимента животные были выведены из него согласно требованиям вышеуказанных нормативных документов. Изменения миокарда определялись гистологическими исследованиями, состоянием системы гемостаза, биохимическими показателями.

Осуществлялось гистологическое исследование сердец половины лабораторных животных (из каждой группы). Исследуемый материал обрабатывался в растворе нейтрального формалина (10%), производились парафиновые срезы с использованием микротомы LEICA RM 2145 (Leica Biosystems, Германия). Срезы окрашивались гематоксилином и эозином, после чего исследовались под бинокулярным микроскопом LEICA CME на световом оптическом уровне в десяти полях зрения. Для определения и анализа морфологических изменений использовалось увеличение $\times 40$ и $\times 100$.

Исследования гематологических показателей проводились с помощью автоматического гематологического анализатора Sysmex KX-21N (Япония). Предварительно у животных проводился забор крови в пробирки, со-

держателе ЭДТА – использовались BD Vacutainer®, K2 EDTA 3,6 мг.

Для статистической обработки результатов исследования применялось программное обеспечение Statistica 10,0. Проанализированные данные были представлены в виде медианы, а также 25-го и 75-го процентилей. Кроме этого, группы описывались с помощью межквартильного интервала. Критерий Шапиро–Уилка использовался для определения нормальности распределения фактических данных. Дисперсионный анализ независимых наблюдений проводился с помощью критерия Краскела–Уоллиса, а повторных наблюдений – критерия Фридмана, при этом значение $p=0,05$ являлось критическим уровнем значимости.

Результаты

Гистологическое исследование. Гистологическая картина группы животных «тотальной ишемии» показала, что по истечении суток нарушения кровотока в зоне, снабжаемой кровью от перевязанного сосуда, наблюдались дисциркуляторные изменения, отек стромальной части, полнокровие вен и капилляров, диapedез форменных элементов крови и значительные изменения миокарда деструктивного характера. Поперечная исчерченность кардиомиоцитов не визуализировалась, причем непосредственно в самих клетках наблюдались отеки и значительная эозинофилия цитоплазмы, а также демонстрировались базофильные пикнотичные ядра. Околососудистые пространства были расширены, что является свидетельством периваскулярного отека; становилась визуально заметной локальная десквамация эндотелия и инфильтрация нейтрофильными клетками. На 7-е сутки в области повреждения, в основном в центральных отделах, отмечались очаги полностью пораженных кардиомиоцитов без ядер с наблюдающимся набуханием однородной эозинофильной цитоплазмы. При этом вокруг зоны инфаркта обнаруживаются клеточный вал, в котором выявляются макрофаги, фибробласты и нейтрофилы. На 14-е сутки в зоне инфаркта определялись морфологические признаки регенерации. Наблюдалось уменьшение, вплоть до полного отсутствия, лейкоцитарной инфильтрации. Вместо некротизированных кардиомиоцитов выявлялась рыхлая грануляционная ткань с хорошей васкуляризацией, в структуре которой отмечали нежные соединительнотканые волокна, а также большое количество гистиоцитов и фибробластов. Кардиомиоциты, прилежащие к этой зоне, были компенсаторно гипертрофированы.

Необходимо отметить, что в зоне некроза при развитии ишемии-реперфузии кровоснабжение частично восстанавливается. С од-

ной стороны, это уменьшает количество погибших клеток, а с другой стороны, данный процесс сопровождается возникновением сильного кровоизлияния в уже некротизированные ткани в фазе ишемии. Кроме того, в фазе реперфузии развивается выраженная воспалительная реакция – в тканях сердца обнаруживается клеточная инфильтрация, а кардиомиоциты подвергаются контрактурным изменениям. Более того, наблюдаются различные повреждения и в условно не тронutom миокарде: происходит значительный отек стромы, также инфильтрация клетками, контрактуры кардиомиоцитов и потеря их поперечной исчерченности. Степень выраженности этих изменений отражает активность воспаления в миокарде.

Гематологические исследования. Установлено, что уровни гемоглобина, гематокрита и эритроцитов остаются неизменными у интактных животных, вне зависимости от примененной модели инфаркта миокарда. Показателями воспалительной реакции при ишемии и ишемии-реперфузии являются лейкоцитоз (из-за повышения уровня нейтрофилов) и сдвиг лейкоцитарной формулы. Можно отдельно отметить тот факт, что при моделировании у животных ишемии-реперфузии процентное содержание нейтрофильных лейкоцитов увеличивается к концу первых суток после восстановления кровоснабжения миокарда в результате реперфузии, далее на 14-е сутки их содержание постепенно снижается до нормальных значений. Однако после моделирования тотальной ишемии миокарда количество этих клеток постепенно увеличивается, уже на 7-е сутки наблюдается пиковое значение, а на 14-е сутки их процентное содержание нормализуется. Статистически значимых различий в динамике остальных маркеров в группах тотальной ишемии и ишемии-реперфузии не наблюдалось, что позволяет считать универсальность этой системной воспалительной реакции в ответ на гибель кардиомиоцитов вне зависимости от причин, вызвавшей ее.

ЭхоКГ исследование. Было определено отсутствие существенных различий по показателям ЧСС в группе инфаркта миокарда и в интактной группе в течение всего периода наблюдения. Однако в случае моделирования тотальной ишемии наблюдалось выраженное прогрессирующее снижение систолической функции миокарда. В группе моделирования тотальной ишемии имело место увеличение диаметра левого предсердия. При этом диаметр аорты (A_0) не изменялся, поэтому повышалось значение отношения La/A_0 . Кроме этого, значительно

увеличивались конечные систолические и диастолические диаметры левого желудочка на 1-е сутки после наложения лигатуры на коронарную артерию. В группе тотальной ишемии отмечено статистически достоверное ($p < 0,001$) утончение передней стенки левого желудочка во время систолы и диастолы (в конце первых суток после проведения операции), что предположительно связано с наличием зоны некроза. Толщина передней стенки в течение всего времени наблюдения оставалась на данном уровне, в то время как толщина задней стенки желудочка во время систолы отмечалась гипертрофией в первые сутки, до 14-го дня наблюдения происходило постепенное снижение размеров ($p < 0,01$). Коэффициент E/A на 7-е сутки заметно увеличился в группе инфаркта миокарда, максимальное значение за все время периода наблюдений составляло 3,1.

Маркеры повреждения миокарда. В группе тотальной ишемии установлено, что в первые сутки после возникновения инфаркта миокарда по сравнению с интактной группой имело место увеличение следующих показателей: сывороточная лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – в 3,5 раза, аспаргатаминотрансфераза – в 3,3 раза, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – в 2,8 раза, креатинкиназа (КФК) – в 4,5 раза, креатинкиназа-МВ (КФК-МВ) – в 5,8 раза. Дополнительно в сыворотке крови обнаруживаются повышенные уровни показателей повреждения миокарда – NT-проBNP и тропонина I. Повышение уровней ферментов и белков кардиомиоцитов наблюдается до 7-х суток, данный факт обозначает продолжающийся некроз миокардиоцитов, который идет на снижение к 14-м суткам. В миокарде при этом наблюдается уменьшение содержания креатинфосфата. По истечении первых суток при необратимой ишемии содержание креатинфосфата уменьшается на 39,4% ($p < 0,05$), далее снижение продолжается и составляет 27,8% ($p < 0,05$) на 7-е сутки в сравнении с группой интактных животных. Однако содержание креатинфосфата и на 14-е сутки после необратимой ишемии не соответствует нормальным значениям. Снижение уровня данного соединения демонстрирует уменьшение в кардиомиоцитах аэробного обмена веществ. Также в самом миокарде наблюдается накопление молочной кислоты, соотношение лактат/пируват становится повышенным. При этом содержание лактата на первые сутки у экспериментальной группы животных оказалось на 29,3% ($p < 0,05$) больше, чем в интактной группе.

Обсуждение

Для лечения инфаркта миокарда могут использоваться и используются реперфузион-

ные методики, к которым относятся баллонная ангиопластика, стентирование коронарных артерий, а также тромболизисная терапия. Данные методы используются согласно клиническим рекомендациям и должны в обязательном порядке применяться при диагностировании у пациента острого коронарного синдрома (ОКС). В то же время важным является то обстоятельство, что реперфузия, с одной стороны, приводит к гибели меньшего числа клеток в зоне ишемии, а с другой – инициирует в миокарде процессы, повреждающие ткань сердца. Механизм появления ишемического-реперфузионного повреждения (синдрома) обладает определенной последовательностью во времени [5]. Сначала происходит окислительный стресс, далее идут воспалительная реакция, перегрузка Ca^{2+} цитозоля внутри клетки, запускается необратимая клеточная смерть в виде некроза и программируемых форм (апоптоз, некроптоз, аутофагия). Ишемическое-реперфузионное повреждение может иметь различные проявления, из них могут считаться обратимыми аритмия, вызванная реперфузией, стентирование миокарда, обструкция капилляров, летальное реперфузионное повреждение миокарда. Внезапная коронарная смерть происходит из-за ишемии, которую вызвала экстрасистолия желудочка во время острого инфаркта миокарда.

В настоящее время механизмы ишемического-реперфузионного повреждения миокарда изучены не до конца, остается большое количество деталей для уточнения. Тканевые, молекулярные и клеточные изменения, к которым можно отнести некротическую гибель кардиомиоцитов, воспалительную реакцию, нейрогуморальную активацию и стресс от избыточного окисления, занимают основное место в патогенезе ишемии-реперфузии. Исходя из вышеуказанного, реперфузия остается одним из важных этапов при протекции миокарда. Разработка тактик лечения, при которых создаются условия, способствующие ограничению повреждения тканей сердца, что существенно увеличивает устойчивость сердца к ишемическому повреждению. Для этого при разработке лекарственного средства, которое планируется использовать в интервенционной кардиологии, нужно проводить оценку возможных кардиопротективных эффектов в условиях восстановленного кровоснабжения и оксигенации миокарда. Несмотря на это, определение точных механизмов патогенеза остается открытым вопросом, решение которого до сих пор является проблемой для клиницистов. Трансляция результатов экспериментальной работы по изучению кардиопротекции в клинические условия имеет ряд сложностей, в том

числе в связи с недостаточной пригодностью существующих моделей ОКС [6].

По анализу доступных источников литературы можно определить значительное разнообразие вариантов ишемии с последующим восстановлением кровоснабжения в пределах от 15 до 90 минут. Однако существующая организация проведения кардиологической помощи путем вмешательства не может уложиться в данный временной промежуток. Согласно результатам оценки шведского регистра SWEDHEART 2011 по оказанию медицинской помощи пациентам с ОКС с точки зрения временных характеристик главным из них является показатель «симптом-баллон», представляющий собой время от начала развития патологического состояния до момента восстановления кровоснабжения через артерию, поражение которой вызвало инфаркт. Соответственно, данный показатель включает в себя как время, обусловленное реакцией пациента на возникновение симптомов, так и время, зависящее от уровня организации и качества оказания медицинской помощи пациенту. В связи с отсутствием иных данных по рассматриваемому показателю, в том числе и в Российской Федерации, согласно вышеуказанным результатам оценки, в нашем экспериментальном исследовании значение показателя (т.е. время от начала возникновения ишемии до восстановления кровоснабжения) определено как 150 минут [7,8].

Другим важным аспектом, на наш взгляд, является проведение эхокардиологического исследования при моделировании инфаркта миокарда уже на этапе лабораторных животных с оценкой фракции выброса, зон гипокинезов и Е/А соотношения. Согласно доступным источникам литературы существует две позиции по данному параметру: при первой критическим считается значение соотношения Е/А выше 2,0, а при другой – более 3,0. Однако в любом случае обнаруженные в ходе исследования изменения могут означать наличие нарушений наполнения сердца в диастоле, а также быть характерными для развития хронической сердечной недостаточности и возникновения процессов ремоделирования миокарда. Полученные нами результаты полностью соответствуют данным других исследователей. Они отражают происходящие при инфаркте миокарда различные гемодинамические изменения, приводящие к ухудшению сократительной способности левого желудочка, что в свою очередь обуславливает его дилатацию и развитие перегрузки левого предсердия. В модели ишемии-реперфузии затрагиваются и «отдаленные» участки сердца, чем обуславливается развитие ремоделирования

всего миокарда. Это обстоятельство должно учитываться при оценке кардиотонических лекарственных препаратов. Также имеет значение оценка антиоксидантной системы. Наличие транзиторной ишемии обуславливает наиболее выраженные изменения в миокарде, что объясняется внезапной отменой метаболической защиты и прекращением функционирования защитных механизмов, включая снижение выраженности ацидоза, выход ионов калия и водорода из внеклеточной среды, восстановление уровня возбудимости клеток. Быстрое истощение энергетического обеспечения клеток и дальнейшие метаболические нарушения в них связаны с тем, что восстановление уровня макроэргических фосфатов происходит позже, чем кальциевая активация миофибрилл. Кроме того, при реперфузии поврежденные митохондрии не могут обеспечить полноценное использование кислорода, что приводит к усиленному образованию свободных радикалов, инактивирующих ферменты антиоксидантной системы организма (каталазу и супероксид дисмутазу), которые при нормальных условиях защищают друг друга от окислительного повреждения [10,11].

Кроме этого, необходимо отметить несоответствие уровня классических маркеров повреждения миокарда с реальной картиной гибели кардиомиоцитов. Это объясняется «феноменом вымывания» – при реперфузии увеличение содержания этих маркеров больше свидетельствует об этапе реканализации коронарной артерии, чем отражает размеры зоны некроза. Принимая во внимание тот факт, что в настоящее время методы реканализации миокарда становятся рутинной процедурой, нецелесообразно использовать биохимические маркеры в качестве способа оценки размера зон ишемии [12,13,14]. Более того, повышенные значения маркеров наблюдаются в течение первых суток после реперфузии, а затем уровни ЛДГ, АЛТ, АСТ, КФК, КФК-МВ и сывороточного тропонина начинают заметно снижаться.

Заключение

Таким образом, имеющийся арсенал экспериментальных методик позволяет адаптировать общепризнанную модель острого коронарного синдрома для изучения ишемического-реперфузионного синдрома, что может быть применено как для исследования механизмов данного патологического процесса, так и для доклинических исследований новых средств влияния на сердечно-сосудистую систему.

Исследования по оценке влияния новых соединений на систему гемостаза проведены в рамках выполнения государственного задания № 121112500379-2 от 25.11.2021.

Сведения об авторах статьи:

Абзалилов Тимур Айратович – аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
Нурланова Сабина Нурлановна – аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
Баширов Ильнур Ирекович – аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.
Крылова Ирина Дмитриевна – студентка 4 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: i.krylova16@yandex.ru.
Корунас Владислав Игоревич – студент 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: vlad.korunas@mail.ru.
Мочалов Константин Сергеевич – к.б.н., заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
Самородов Александр Владимирович – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: avsamorodov@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

- Гончаров, М.Д. Особенности продукции активных форм кислорода тромбоцитами и нейтрофилами в формировании недостаточного ответа на ацетилсалициловую кислоту у пациентов с ишемической болезнью сердца после операции коронарного шунтирования / М.Д. Гончаров, Ю.И. Гринштейн, А.А. Савченко // Трансляционная медицина – 2022. – Т. 9, № 1. – С. 12-28.
- Особенности обеспечения гемодинамики во время хирургической реваскуляризации миокарда у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка / Н.В. Харитонов [и др.] // Креативная хирургия и онкология. – 2021. – Т. 11, № 3. – С. 228-234.
- Валиева, Р.А. Аортокоронарное шунтирование у пациентов с рецидивирующей стенокардией после стентирования коронарных артерий / Р.А. Валиева, Б.Л. Мултановский, Н.Г. Сибгатуллин // Креативная хирургия и онкология. – 2021. – Т. 11, № 3. – С. 260-264.
- Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) / K. Thygesen [et al.] // Eur. Heart J. – 2019. – Vol. 40, № 3. – P. 237-239.
- Ягудин, Т.А. Новые аспекты в механизмах ишемического и реперфузионного повреждения миокарда / Т.А. Ягудин, А.Т. Шабанова, Х. Лиу // Креативная хирургия и онкология. – 2018. – Т. 8, № 3. – С. 216-224.
- Константинова, Е.В. Современные возможности реперфузионной терапии инфаркта и ишемического инсульта / Е.В. Константинова, Н.А. Шостак, М.Ю. Гиляров // Клиницист. – 2015. – Т. 9, № 1. – С. 4-12.
- Similar outcome with an invasive strategy in men and women with non-ST-elevation acute coronary syndromes: from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART) / J. Alfredsson [et al.] // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 32, № 24. – P. 3128-3136.
- Door-to-balloon time and mortality among patients undergoing primary PCI / D.S. Menees [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 369, № 10. – P. 901-909.
- Mottram, P.M. Assessment of diastolic function: what the general cardiologist needs to know / P.M. Mottram, T.H. Marwick // Heart. – 2005. – Vol. 91, № 5. – P. 681-695.
- Cao, F. The creatine kinase system as a therapeutic target for myocardial ischaemia-reperfusion injury / F. Cao, S. Zervou, C.A. Lygate // Biochem. Soc. Trans. – 2018. – Vol. 46, № 5. – P. 1119-1127.
- FoxO4 promotes myocardial ischemia-reperfusion injury: the role of oxidative stress-induced apoptosis / L. Yu [et al.] // Am. J. Transl. Res. – 2018. – Vol. 10, № 9. – P. 2890-2900.
- Use of cardiac marker in coronary artery disease. 1998 NACB SOLP Recommendations / A. Wu [et al.]. – Chicago (Illinois): National meeting American Association of Clinical Chemistry, 1998.
- Методика исследования состояния сердца у асистолческих доноров в эксперименте на мелких лабораторных животных / Я.И. Полещенко [и др.] // Трансляционная медицина. – 2021. – Т. 8, № 5. – С. 50-56.
- Оценка кардиопротективного действия эксенатида при сахарном диабете 2 типа в условиях острой ишемии миокарда в клинике и эксперименте / В.А. Зыков [и др.] // Трансляционная медицина. – 2019. – Т. 6, № 4. – С. 22-34.

REFERENCES

- Goncharov M.D., Grinshtein Yu.I., Savchenko A.A. Features of the reactive oxygen species production by platelets and neutrophils in the formation of an insufficient response to acetylsalicylic acid in patients with coronary heart disease after coronary bypass surgery. Translational Medicine. 2022;9(1):12-28. (in Russ.). doi: 10.18705/2311-449-2022-9-1-12-28.
- Kharitonov N.V. [et al.]. Haemodynamics support during surgical myocardial revascularisation in patients with systolic left ventricular dysfunction. Creative surgery and oncology. 2021;11(3):228-234. (in Russ.). doi: 10.24060/2076-3093-2021-11-3-228-234.
- Valieva R.A., Multanovskiy B.L., Sibgatullin N.G. Aortocoronary bypass surgery in patients with recurrent post-coronary stenting angina. Creative surgery and oncology. 2021;11(3):260-264. (in Russ.). doi: 10.24060/2076-3093-2021-11-3-260-264.
- Thygesen K. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur. Heart J. 2019;40(3):237-269. (in Engl.). doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.
- Yagudin T.A., Shabanova A.T., Liu H. Novel aspects of cardiac ischemia and reperfusion injury mechanisms. Creative surgery and oncology. 2018;8(3):216-224. (in Russ.). doi: 10.24060/2076-3093-2018-8-3-216-224.
- Konstantinova E.V., Shostak N.A., Gilyarov M.Yu. Current reperfusion therapy possibilities in myocardial infarction and ischemic stroke. The Clinician. 2015;9(1):4-12. (in Russ.). doi: 10.17650/1818-8338-2015-1-4-12.
- Alfredsson J. Similar outcome with an invasive strategy in men and women with non-ST-elevation acute coronary syndromes: from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). Eur. Heart J. 2011;32(24):3128-3136. (in Engl.). doi: 10.1093/eurheartj/ehr349.
- Menees D.S. [et al.]. Door-to-balloon time and mortality among patients undergoing primary PCI. N. Engl. J. Med. 2013;369(10):901-909. (in Engl.). doi: 10.1056/NEJMoa1208200.
- Mottram P.M., Marwick T.H. Assessment of diastolic function: what the general cardiologist needs to know. Heart. 2005;91(5):681-695. (in Engl.). doi: 10.1136/hrt.2003.029413.
- Cao F., Zervou S., Lygate C.A. The creatine kinase system as a therapeutic target for myocardial ischaemia-reperfusion injury. Biochem. Soc. Trans. 2018;46(5):1119-1127. (in Engl.). doi: 10.1042/BST20170504.
- Yu L. [et al.]. FoxO4 promotes myocardial ischemia-reperfusion injury: the role of oxidative stress-induced apoptosis. Am. J. Transl. Res. 2018;10(9):2890-2900. (in Engl.).
- Wu A. [et al.]. Use of cardiac marker in coronary artery disease. 1998 NACB SOLP Recommendations. Chicago (Illinois): National meeting American Association of Clinical Chemistry; 1998. (in Engl.).
- Poleschenko Y.I. [et al.]. Methodology of asystolic donor heart's condition study in an experiment using small laboratory animals. Translational Medicine. 2021;8(5):50-56. (in Russ.). doi: 10.18705/2311-4495-2021-8-5-50-56.
- Zykov V.A. [et al.]. Evaluation of cardioprotective effect of exenatide in type 2 diabetes mellitus and acute myocardial infarction in the clinic and experiment. Translational Medicine. 2019;6(4):22-34. (in Russ.). doi: 10.18705/2311-4495-2019-6-4-22-34.