

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Амурская государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Переверзев Денис Игоревич

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ РЕПЕРФУЗИОННОГО  
СИНДРОМА ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА  
И ЕГО КОРРЕКЦИЯ**

3.3.3 – патологическая физиология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор

**Доровских Владимир Анатольевич**

Научный консультант:  
доктор биологических наук  
Андриевская Ирина Анатольевна

Благовещенск, 2021

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1. РЕПЕРФУЗИОННЫЙ СИНДРОМ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b>	
1.1. Патофизиологические механизмы реперфузионного повреждения миокарда.....	12
1.2. Возможности коррекции реперфузионного синдрома.....	29
1.3. Эффекты препаратов, содержащих янтарную кислоту, при ишемии миокарда.....	42
<b>ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	
2.1. Клиническая характеристика исследуемых пациентов.....	47
2.2. Методы исследования.....	51
2.2.1. Лабораторные методы исследования.....	51
2.2.2. Инструментальные методы исследования.....	53
2.3. Методы статистической обработки данных.....	54
<b>ГЛАВА 3.ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ РЕПЕРФУЗИОННОГО СИНДРОМА ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ЦИТОФЛАВИНОМ</b>	
3.1. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы у пациентов острым инфарктом миокарда при реперфузии на фоне коррекции цитофлавином.....	56
3.2. Кислотно-основное состояние, газовый состав, кислородный статус и метаболиты артериальной крови у пациентов с острым инфарктом миокарда при реперфузии на фоне коррекции цитофлавином.....	63

3.3. Динамика показателей глобальной сократительной способности левого желудочка у пациентов с острым инфарктом миокарда при реперфузии на фоне коррекции цитофлавином.....	69
3.4. Динамика маркеров повреждения миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда при реперфузии на фоне коррекции цитофлавином.....	72
3.5. Анализ частоты развития нарушений ритма сердца у пациентов с острым инфарктом миокарда при реперфузии на фоне коррекции цитофлавином.....	73
3.6. Корреляционные связи компонентов системы ПОЛ / АОЗ, показателей газового состава крови, глобальной сократительной способности миокарда, маркеров повреждения миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда при реперфузии на фоне коррекции цитофлавином.....	75
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>85</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>107</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>109</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....</b>	<b>110</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>112</b>

## ВВЕДЕНИЕ

Благодаря возросшему количеству проводимых научных исследований и внедрению новых технологий, достигнут значительный прогресс в оказании помощи пациентам с острым инфарктом миокарда. Однако проблема этиопатогенетической терапии данного заболевания и профилактика его осложнений продолжает оставаться одной из самых приоритетных в современной медицине [1, 2, 43].

Следует отметить, что восстановление коронарной перфузии признано решающим фактором в улучшении прогноза при инфаркте миокарда [26]. Согласно данным многочисленных исследований, реваскуляризация инфаркт-зависимой артерии приводит к развитию патологических процессов, снижающих восстановительный потенциал сердца, а размер зоны инфаркта определяется не только ишемическим повреждением, но и самой реперфузией [117, 214, 285]. Такая реперфузионная травма составляет до 50% от конечного размера зоны инфаркта миокарда [24, 284].

Патофизиологические механизмы развития реперфузионного синдрома тесно связаны с кислородным и кальциевым парадоксами [24, 58], а также с механическим повреждением мембран и внутриклеточных опорных структур кардиомиоцитов [143]. Вместе с тем важным аспектом реперфузионного повреждения является резкая активация процессов свободно-радикального окисления, когда на фоне повышенной проницаемости мембран внутриклеточных органелл, в частности, митохондрий, активные формы кислорода получают к ним беспрепятственный доступ [186, 284, 286]. Применение антиоксидантных препаратов позволяет профилактировать реперфузионный синдром, развивающийся на фоне окислительного стресса в реваскуляризованном миокарде [184, 215, 294].

Таким образом, выше изложенные факты определяют актуальность исследования закономерностей развития реперфузионного синдрома при остром инфаркте миокарда и возможностей коррекции цитофлавином,

вызванных окислительным стрессом нарушений метаболических и энергетических внутриклеточных процессов.

### **Степень разработанности темы**

В настоящее время проводятся исследования, направленные на поиск кардиопротекторных агентов, увеличивающих резистентность клеток миокарда к пагубному воздействию ишемии и реперфузии. Более глубокое изучение клеточно-молекулярных процессов, определяющих реперфузионное повреждение, свидетельствует о необходимости разработки кардиопротективных стратегий, фокусирующихся на патогенетической роли процессов липопероксидации, поскольку, несмотря на успехи антикоагулянтной, антиагрегантной терапии [40] и различных технологий фармакологической и хирургической реваскуляризации, пока не существует эффективного способа предотвращения реперфузионного повреждения миокарда [236, 267].

Интенсификация процессов свободнорадикального окисления выше стационарного уровня признается многими авторами универсальным механизмом альтерации кардиомиоцитов при патологии, в том числе инфаркте миокарда [18, 37, 77, 90, 98]. Окислительные повреждения клеток тканей, возникающие из-за аккумуляции свободно-радикальных продуктов и продуктов пероксидации липидов, вызывают нарушение баланса в системе антиоксиданты / прооксиданты [105, 121, 141, 164, 259], сдвиг которого определяется выраженностью развития патологических процессов при многих заболеваниях [97, 120, 139, 257]. Поэтому исследование чувствительности клеток к коррекции окислительных процессов при инфаркте миокарда имеет актуальное значение, т.к. продукты пероксидации липидов обладают аритмогенным эффектом [126]. Ишемия миокарда сопровождается накоплением пирувата, цитрата и лактата, поэтому особое значение приобретает энергокорректирующий эффект антиоксидантов / антигипоксантов и их способность модулировать метаболические процессы,

в частности, активировать сукцинатдегидрогеназное окисление и восстанавливать активность цитохромоксидазы [134, 139].

Таким образом, для терапии острого инфаркта миокарда необходимо использование препаратов комбинированного действия, направленного на коррекцию окислительных процессов, восстановление кислородного гомеостаза и энергетического метаболизма [59].

Однако стоит признать, что тема применения антиоксидантов / антигипоксантов в профилактике реперфузионного синдрома при остром инфаркте миокарда пока изучена недостаточно, учитывая небольшое количество клинических исследований. На наш взгляд, использование цитофлавина открывает перспективы этиопатогенетической коррекции нарушений кислородного и энергетического метаболизма у пациентов с реперфузионным синдромом при остром инфаркте миокарда, что послужило основанием для проведения настоящих исследований.

### **Цель исследования**

Установить закономерности развития реперфузионного синдрома при остром инфаркте миокарда на фоне применения цитофлавина.

### **Задачи исследования**

1. Определить состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в крови пациентов с острым инфарктом миокарда до и после реваскуляризации коронарной артерии на фоне применения цитофлавина.

2. Установить особенности изменения показателей кислотно-основного состояния, газового состава, кислородного статуса крови и основных метаболитов, как маркеров системных реперфузионных нарушений метаболизма в раннем периоде реваскуляризации коронарной артерии у пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне применения цитофлавина.

3. Выявить динамику кардиоспецифических ферментов и провести оценку показателей глобальной сократительной способности миокарда, как маркеров локальных реперфузионных нарушений в миокарде в позднем периоде реваскуляризации коронарной артерии у пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне применения цитофлавина.

4. Установить наиболее значимые взаимосвязи показателей газового состава крови, маркеров нарушений метаболических процессов и перекисного окисления липидов, дать метааналитическую оценку эффективности применения цитофлавина в комплексной терапии острого инфаркта миокарда до и после реваскуляризации коронарной артерии с целью профилактики реперфузионных осложнений.

### **Научная новизна**

Получены новые фундаментальные данные о закономерностях развития реперфузионного синдрома при остром инфаркте миокарда и его коррекции цитофлавином.

Впервые показано, что у пациентов с острым инфарктом миокарда до и после реваскуляризации коронарной артерии на фоне применения цитофлавина отмечается уменьшение образования продуктов ПОЛ, дефицита основных антиоксидантов и энергообеспеченности клеток.

Приоритетными являются данные о том, что применение цитофлавина у пациентов с острым инфарктом миокарда в раннем периоде после реваскуляризации приводит к стабилизации системных метаболических нарушений и газового гомеостаза, вызванных реперфузией ишемизированного миокарда, коррекции метаболического ацидоза, гипокемии, стрессорной гипергликемии и гиперлактатемии.

Доказан метаболотропный эффект цитофлавина у пациентов с острым инфарктом миокарда в отсроченном периоде, который проявляется в улучшении показателей глобальной сократительной способности миокарда

левого желудочка, обусловленных уменьшением уровня тропонина I и креатинфосфокиназы в крови.

Впервые показан положительный эффект применения цитофлавина в уменьшении риска развития реперфузионных аритмий у пациентов с острым инфарктом миокарда после реваскуляризации коронарной артерии.

На основе корреляционного анализа системных показателей ПОЛ, АОЗ, транспорта кислорода кровью, сократительной способности миокарда и маркеров его повреждения разработаны концептуальные схемы развития реперфузионных осложнений у пациентов с острым инфарктом миокарда, возникающие в раннем и позднем периоде после реваскуляризации коронарной артерии на фоне коррекции цитофлавином.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Получены фундаментальные данные, расширяющие представления об антиоксидантном, антигипоксическом и метаболотропном эффекте цитофлавина у пациентов с острым инфарктом миокарда до и после проведения реваскуляризации коронарной артерии.

Практическую значимость имеет разработанный и внедренный в отделения неотложной кардиологии для пациентов с острым инфарктом миокарда, анестезиологии и реанимации Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница» «Способ коррекции процессов перекисного окисления липидов у пациентов с острым инфарктом миокарда» (патент РФ № 2627458, 08.08.2017).

Материалы диссертации могут быть использованы в лекционном курсе и практических занятиях на кафедрах физиологии и патофизиологии, госпитальной терапии с курсом фармакологии при подготовке специалистов в системе высшего профессионального медицинского образования и постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская

государственная медицинская академия» Минздрава России (акт внедрения от 13 ноября 2020 г).

### **Методология и методы исследования**

Настоящее исследование является самостоятельным фрагментом научно-исследовательской работы федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Исследование проспективное контролируемое открытое рандомизированное, соответствует основным методологическим принципам. Предметом исследования явились основные показатели системы ПОЛ / АОЗ, кислотно-основного состояния крови, кислородного статуса, глобальной сократимости левого желудочка и маркеров повреждения миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда в ранний и поздний период после реваскуляризации коронарной артерии на фоне стандартной базисной коррекции реперфузионных осложнений дополнительной введением цитофлавина. Работа основывается на принципах доказательной медицины с применением клинических, лабораторных, инструментальных, статистических методов и выполнена в соответствии с современными представлениями о патогенезе реперфузионного повреждения миокарда.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Применение цитофлавина в комплексной стандартной терапии реперфузионных осложнений у пациентов с острым инфарктом миокарда в ранний и поздний период после реваскуляризации коронарной артерии характеризуется уменьшением дисбаланса в системе ПОЛ / АОЗ, стабилизацией кислотно-основного состояния крови и газового гомеостаза.

2. Введение цитофлавина пациентам с острым инфарктом миокарда после реваскуляризации коронарной артерии приводит к уменьшению постишемического реперфузионного повреждения миокарда, улучшает

показатели глобальной сократимости левого желудочка, уменьшает риск развития реперфузионных аритмий.

3. Положительный эффект корректирующей терапии цитофлавина на развитие реперфузионных осложнений у пациентов с острым инфарктом миокарда после реваскуляризации коронарной артерии по сравнению со стандартной терапией определяется развитием сложных причинно-следственных связей между параметрами системы ПОЛ / АОЗ, газового состава крови, сократительной способности миокарда и маркеров его повреждения.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Степень достоверности результатов определяется соответствием дизайна исследования критериям доказательной медицины, достаточным объемом наблюдений, репрезентативностью комплексного обследования пациентов с использованием валидных методов исследования и обработки полученных данных методами статистического анализа.

Основные результаты диссертационной работы представлены на XIII российско-китайском фармацевтическом форуме «Современные проблемы адаптации организма в условиях Азиатско-Тихоокеанского региона» (Китай, Харбин, 2016), XIV российско-китайском биомедицинском форуме «Инновационные методы лечения в традиционной российской и китайской медицине» (Благовещенск, 2017), расширенном заседании кафедр физиологии и патофизиологии, госпитальной терапии с курсом фармакологии, анестезиологии, реанимации, интенсивной терапии и скорой медицинской помощи, химии, гистологии и биологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» (Благовещенск, 2019).

### **Внедрение в практику**

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность отделений неотложной кардиологии для пациентов с острым инфарктом миокарда, анестезиологии и реанимации Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница» (акт внедрения от 25 ноября 2020 г.).

Разработан и внедрен в клиническую практику «Способ коррекции процессов перекисного окисления липидов у пациентов с острым инфарктом миокарда» (патент 2627458 Российская федерация, опубликован 08.08.2017).

### **Личное участие автора**

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в получении исходных данных, апробации результатов исследования, обработке и интерпретации полученных данных, подготовке публикаций по выполненной работе, оформлении текста диссертации.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК, и 2 статьи в журнале, индексируемом в базе данных Scopus, 1 патент на изобретение.

### **Структура и объем работы**

Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста, состоит из введения, аналитического обзора научной литературы, описания методов исследования, изложения собственных результатов и их обсуждения, выводов, практических предложений и рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа содержит 15 таблиц и 4 рисунка. Список литературы включает 303 источника, из них – 108 зарубежных.

# **ГЛАВА 1. РЕПЕРФУЗИОННЫЙ СИНДРОМ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1. Патофизиологические механизмы реперфузионного повреждения миокарда**

Ишемическое повреждение миокарда, занимающее в настоящее время лидирующие позиции в ранге приоритетных проблем кардиологии и второе место в мире по инвалидности и смертности после онкологических заболеваний, является патологическим состоянием, которое приводит к инфаркту миокарда [2, 26, 27]. Хронические нарушения коронарного кровообращения имеют важное значение в течении самого заболевания, а также прогноза жизни, инвалидизации и ранней смертности [177, 189].

По мнению большинства исследователей, потеря «золотых часов» в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда при несвоевременной госпитализации в специализированные отделения клиники и проведении интенсивной терапии приводит к фатальным сердечно-сосудистым осложнениям и летальным исходам [44, 51, 142, 146, 191, 206, 224]. Так же большое значение имеют эндотелиальная дисфункция и исходная сердечная недостаточность, поскольку они являются независимыми факторами ухудшения оксигенации миокарда и неэффективной работы коллатерального кровотока на микроциркуляторном уровне [72, 103, 144, 148, 201, 225, 258].

Рядом экспериментальных исследований, проведенных еще в 1970-х годах, показано, что некроз миокарда прогрессирует в трансмуральном направлении, формируя так называемый волновой фронт, начинающийся с субэндокарда. Устранение окклюзии коронарной артерии в течение 6 часов спасало субэпикардальную ишемическую зону у подопытных животных [278]. Согласно современным рекомендациям, своевременная и адекватная реваскуляризация является самым эффективным способом ограничения зоны

инфаркта в размерах, предупреждает дилатацию и ремоделирование левого желудочка, снижает риск внезапной сердечной смерти [79, 80]. Имеются сведения о положительном эффекте ранней реперфузии инфаркт связанной артерии [230, 249], не исключая развитие реперфузионных осложнений и ухудшение отдаленных результатов лечения [92, 273].

Первое экспериментальное наблюдение фибрилляции желудочков, ассоциированной с реваскуляризацией, было сделано Tennant и Wiggers 1935 г. В связи с этим была высказана гипотеза о доминирующей роли реперфузионной фибрилляции желудочков в механизме внезапной сердечной смерти в случае отсутствия у пациентов морфологических признаков инфаркта. Это послужило поводом для интенсивного изучения реперфузионного аритмогенеза и поиска возможных путей его фармакологической коррекции. Установлено, что риск фибрилляции желудочков определяется временем окклюзии коронарной артерии [245], а наибольшая вероятность возникновения этой фатальной аритмии наблюдается при прекращении кровотока на 20-30 минут, что связано обратимым характером ишемического повреждения миокарда. По истечении данного периода времени наблюдаются уже необратимое повреждение и некроз кардиомиоцитов [111].

Восстановление кровотока в ишемизированном миокарде может происходить спонтанно путем разрушения тромба или реваскуляризации коронарного русла, дилатации коронарной артерии, улучшения коллатерального кровоснабжения в ишемизированной зоне [42].

Искусственная реваскуляризация может быть достигнута двумя путями:

1. Фармакологическим – внутрикоронарным или внутривенным введением тромболитических препаратов: стрептокиназы (стрептазы, авелизина), целиазы, стрептодеказы, урокиназы, алтеплазы (актилизе) [45, 92, 119, 127, 133, 186];

2. Хирургическим – перкутанной транслюминальной коронарной ангиопластикой и/или стентированием, аортокоронарным шунтированием и другими вмешательствами [5, 18, 96, 197, 207, 231].

После проведения многочисленных исследований выяснилось, что реваскуляризация инфаркт-зависимой артерии инициирует процессы повреждения миокарда и функций сердца, а размер зоны инфаркта определяется не только ишемическим повреждением, но и самой реперфузией [214, 285]. Такая реперфузионная травма составляет до 50% от конечного размера зоны инфаркта миокарда [24, 55, 284].

С момента своего возникновения концепция реперфузионного повреждения постоянно привлекала внимание исследователей как основополагающий компонент различных заболеваний. Как следствие, большое внимание было уделено изучению молекулярной и клеточной основы этого уникального вида альтерации, возникающей при реперфузии ишемизированных тканей. В начале 1980-х годов в качестве потенциальных триггеров реперфузионного повреждения были представлены активные формы кислорода (АФК). Предположение о том, что такие высокореактивные и нестабильные молекулы, как АФК, могут вызывать реперфузионное повреждение, было достаточно быстро доказано. Во многом это произошло потому, что оно согласуется с утверждением, что степень повреждения изолированных образцов ишемизированной ткани в эксперименте зависит от повторного введения молекулярного кислорода. Кроме того, были получены доказательства в поддержку концепции, согласно которой при реперфузии ишемизированной ткани создается дисбаланс между скоростью генерации АФК и способностью их нейтрализовать. В течение нескольких десятков лет с тех пор, как активные формы кислорода были впервые рассмотрены в контексте триггеров реперфузионного повреждения, молекулярная основа и патофизиологическое значение этой АФК-индуцированной реакции начали широко изучаться, что в дальнейшем обеспечило новое понимание вопросов генерации активных

форм кислорода из ферментативных и клеточных источников, объема продукции АФК, вызванной реперфузией (реоксигенацией), и того, как АФК в конечном итоге вызывают повреждение тканей [88, 231].

Для патогенетической терапии реперфузионного синдрома исключительно важно понимание закономерностей реперфузионного повреждения миокарда, и его осложнений в виде реперфузионных аритмий, включающих:

1. избыточную генерацию свободных радикалов кислорода в ишемизированной ткани на фоне реоксигенации [196];
2. избыточная диффузия внеклеточного кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ) вследствие гипоксии кардиомиоцитов, вызывает дизадаптацию метаболических и энергетических процессов в митохондриях, структурное повреждение и гибель кардиомиоцитов [218, 289];
3. накопление продуктов пероксидации липидов;
4. механическое повреждение мембран и внутриклеточных опорных структур кардиомиоцитов [143].

Морфологические исследования, проведенные на изолированных кардиомиоцитах, показали, что реоксигенация после ишемии приводит к резкому уменьшению длины клеток (гиперконтрактура), а это, в свою очередь, сопровождается цитоархитектурной дезорганизацией. Вероятность возникновения гиперконтрактуры зависит от времени периода между истощением запаса внутриклеточного АТФ при ишемии и моментом возобновления оксигенации. Подобные изменения наблюдаются не только на клеточном, но и на тканевом уровне. При исследовании длины миокарда с помощью ультразвука выявлено, что степень сокращения миокарда при реперфузии прямо пропорциональна площади некроза. Это сокращение миокарда в зоне инфаркта отражают гиперконтрактуру, которая наблюдается в изолированных кардиомиоцитах [279].

Механизмы, приводящие к гиперконтрактуре и некрозу миокарда, хорошо изучены с использованием изолированных моделей кардиомиоцитов,

где морфологические изменения и дисбаланс ионов исследовались в контролируемой среде. При ишемии преобладает анаэробный метаболизм, который вызывает аккумуляцию протонов и снижение рН клеток. Для того чтобы компенсировать ацидоз,  $\text{Na}^+ / \text{H}^+$  насос начинает обменивать протоны на ионы натрия, тем самым повышая его внутриклеточную концентрацию. Ишемия истощает запасы АТФ, прогрессирующий энергодефицит блокирует работу  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  насоса, что также способствует повышению внутриклеточной концентрации  $\text{Na}^+$ . Последнее приводит к инициации и  $\text{Na}^+$ -зависимых  $\text{Ca}^{2+}$  каналов и увеличению внутриклеточной локализации ионов  $\text{Ca}^{2+}$ . Повышение внутриклеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  может быть вызвано внутренними механизмами, блокирующими обратный транспорт через саркоплазматическую мембрану [22, 191]. Начинается процесс прогрессивной потери управления клеткой над  $\text{Ca}^{2+}$ , концентрация которого, в физиологических условиях, является одной из наиболее строго регулируемых во внутриклеточном пространстве констант [187, 256]. Накопление ионов кальция активирует гидролитические ферменты (прежде всего, фосфолипазу А2), которые вызывают повреждение органелл. Под действием активных форм кислорода разрушаются мембраны лизосом, что сопровождается выходом протеолитических ферментов, вызывающих повреждение внутриклеточного матрикса клеток.

Эти изменения сопровождаются повышением проницаемости митохондрий, рассеиванием митохондриального мембранного потенциала и усугублением энергетического дефицита. Кроме того, активированные внутриклеточные протеазы (кальпаины) повреждают миофибриллы, что, в конечном счете, приводит к гиперконтрактуре и некрозу. Таким образом, основными взаимосвязанными и взаимодополняющими механизмами острой ишемической травмы для кардиомицитов являются:

1. быстрая нормализация рН;
2. внутриклеточная перегрузка кальцием;
3. генерация активных форм кислорода;

#### 4. повышение митохондриальной проницаемости.

Изначально ишемическое повреждение носит обратимый характер, и возобновление перфузии в этот период восстанавливает нормальную структуру и функцию [11, 25, 74]. Однако если ишемия сохраняется в течение длительного периода времени, повреждение становится необратимым и происходит гибель клеток [110, 157, 161, 263].

Клеточные органеллы проявляют различную чувствительность к ишемии и реперфузии. Наиболее уязвимыми являются митохондрии, именно поэтому их повреждение играет решающую роль в патогенезе реперфузионной травмы миокарда. Митохондрии, составляющие 30-50 % цитоплазматического объема кардиомиоцитов и обеспечивающие около 90 % АТФ через окислительное фосфорилирование, являются важнейшими структурами, участвующими в поддержании энергетического баланса миокарда, так как энергоснабжение кардиомиоцитов происходит этим путем [182, 199]. Митохондриальная дисфункция, выраженная в структурных, функциональных и количественных изменениях митохондрий, приводит к энергетическому коллапсу, потере сократимости миокарда и изменению его электрических свойств [209, 220, 235].

Внезапное возвращение молекулярного кислорода к энергетически голодающей ишемизированной ткани приводит к уникальному типу травматической реакции клеток, которая не проявляется в период гипоксического стресса. Однако реперфузионное повреждение миокарда имеет во многом аналогичные с ишемическим патофизиологические механизмы, развивающиеся в определенной последовательности [116]. События, происходящие во время ишемии, делают кардиомиоциты особенно уязвимыми в периоде реперфузии. Часть накопленного  $\text{Na}^+$  удаляется  $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$  обменником, что усугубляет перегрузку кальцием, гиперконтрактуру и отек клеток. Это приводит к разрывам мембран и выравниванию осмолярных градиентов. Повышение проницаемости внутриклеточных структур во время реперфузии, трактуется, главным образом, как следствие перегрузки  $\text{Ca}^{2+}$  на

фоне внутриклеточного ацидоза [290]. Не менее важным аспектом реперфузионного повреждения является резкая активация процессов свободно-радикального окисления, когда на фоне повышенной проницаемости мембран органелл, в частности, митохондрий, активные формы кислорода получают к ним беспрепятственный доступ [185, 226, 283, 286]. Повышенная продукция или недостаточная элиминация токсических АФК митохондриями при реперфузии приводит, в свою очередь, к прогрессирующему перекисному окислению белков, митохондриальных дыхательных комплексов и фосфолипидов, в том числе, к перекисному окислению кардиолипина (необходимого для функционирования комплексов III и IV, а так же различных митохондриальных ферментов, таких как адениндинуклеотидная транслоказа (ANT), митохондриальная креатинкиназа (mitCK)) или повреждению дыхательного комплекса I за счет окисления SH-групп. Снижение содержания кардиолипина в митохондриях миокарда вследствие перекисного окисления может приводить к значительному ингибированию цитохромоксидазы. В свою очередь, поврежденные комплексы I и III сами могут стать источниками генерации свободных радикалов [252, 255].

Активация процессов ПОЛ в период реперфузии происходит не только в самих кардиомиоцитах, но и в эндотелии. Окислительное повреждение эндотелиальных клеток миокарда вызвано гиперпродукцией АФК и подавлением антиоксидантной защиты крови. Среди АФК наибольшим повреждающим действием на клеточные мембраны обладают супероксидный и гидроксильный радикалы. Альтерация генетического аппарата клетки, окислительная посттранскрипционная модификация цистеиновых остатков в белках и сигнальная трансдукция также опосредованы активными формами кислорода, геперируемыми в митохондриях (mtROS). Источником продукции митохондриальных активных форм кислорода в эндотелиальных клетках миокарда в первую очередь является NADH-оксидаза (NOX). Это мембраносвязанный ферментный комплекс, состоящий из нескольких

субъединиц (gp91<sup>phox</sup>, p22<sup>phox</sup>, p67<sup>phox</sup> и p47<sup>phox</sup>). Изоформы, экспрессируемые в сосудистой системе, отличаются своей субклеточной локализацией, однако все они функционируют как переносчики электронов на митохондриальный кислород, тем самым являясь источниками супероксида и перекиси водорода. Хотя многочисленные данные указывают на митохондриальную транспортную цепь электронов в качестве основного источника АФК, генерируемых при ишемии / реперфузии, существует возможность перекрестного взаимодействия между изоформами NADH-оксидазы и митохондриями. Например, NOX4 локализуется вдоль внутренней мембраны митохондрий, и потенциальное взаимодействие между этими двумя источниками активных форм кислорода является значимой детерминантой общего пула АФК в эндотелиальных клетках миокарда. Помимо митохондрий и NOX, АФК в эндотелии миокарда также генерируются ксантиноксидазой и нейтрофилами, особенно на стадии реперфузионного повреждения. Ксантиноксидаза, как продукт конверсии в ксантинодегидрогеназу во время окислительного стресса, продуцирует супероксид и перекись водорода при метаболизме пуринов. Этот процесс протекает активнее в эндотелиальных клетках по ряду причин. Во-первых, оксидаза ксантина содержится в них в большом количестве. Во-вторых, образование АФК, опосредованное ксантиноксидазой, является побочным продуктом метаболизма АТФ независимо от связанного с митохондриями окислительного фосфорилирования. В-третьих, ксантиноксидаза в первую очередь активируется реперфузией после ишемии (гипоксии), расщепляет АТФ и образует АМФ / гипоксантин, используемые для генерации АФК после реоксигенации ишемизированной ткани. Образованные, таким образом, АФК рекрутируют нейтрофилы к границе раздела кровь – эндотелиальная клетка, тем самым инициируя обширную их миграцию за пределы гистогематического барьера. В ответ нейтрофилы продуцируют большее количество АФК, что усугубляет преципитацию [303].

Другим важным источником АФК в реперфузированном миокарде являются две изоформы моноаминоксидазы (МАО), МАО-А и МАО-В, которые расположены на наружной митохондриальной мембране. Было показано, что активность МАО-А повышается при ишемическом / реперфузионном повреждении и влияет на гипертрофию и ремоделирование миокарда левого желудочка [302, 303].

Следует отметить, что окислительный стресс очень тесно связан с измененной экспрессией митохондриальных и ядерных белков. Было показано, что окислительный стресс увеличивает активность транскрипционного фактора COUP-TFII, который индуцирует экспрессию ядерно-кодируемых митохондриальных ферментов, способствуя фрагментации митохондрий. Аналогичным образом АФК снижают активность комплексов транспортной цепи электронов и снижают потребление кислорода у пациентов с метаболическим синдромом, что приводит к гипертрофии левого желудочка и сердечной недостаточности. АФК провоцируют структурные изменения в митохондриальных белках, вызывая дисбаланс между митохондриальной тирозинкиназой (Src) и фосфатазой (SPH2), которая уменьшает фосфорилирование тирозина в активных центрах многих митохондриальных ферментов. Было установлено, что при повреждении микрососудов ишемией / реперфузией ингибирование продукции АФК приводит к обратному изменению транскрипции и экспрессии антиапоптотического белка [303].

Хотя непрерывное высвобождение АФК из митохондрий происходит и в физиологических условиях, так как необходимо для поддержания базальных клеточных функции, транзиторно повышенные уровни АФК могут способствовать селективной синтезу белка, прекондиционированию и изменениям сосудистого тонуса. Поэтому даже умеренная, остро повышенная митохондриальная продукция АФК может привести к нарушению функции клеток.

Также необходимо указать, что реперфузионное повреждение миокарда, может быть вызвано механическим повреждением кардиомиоцитов в период реваскуляризации вследствие перерастяжения и связанных с ним разрывов, поскольку в дополнение к ионному дисбалансу, который развивается в цитозоле, ишемия и реперфузия оказывают непосредственное влияние на целостность и работу клеточных структур (цитоскелет, внутриклеточные органеллы и саркоlemma) [144]. Повреждение опорных структур клеток во время ишемии может значительно уменьшить их резистентность к механическому воздействию, вызванному реперфузией, что вызвано следующими взаимосвязанными процессами:

1. повышением осмотического давления в кардиомиоцитах вследствие аккумуляции в них ионов и мелкодисперсных вещества органического происхождения;
2. ростом пропускной способности мембран;
3. отеком кардиомиоцитов;
4. снижением их механической прочности.

Все эти пути механической деструкции кардиомиоцитов вызваны повышением активности ПОЛ, которая сопровождается окислением липидного компонентов мембран и их последующей дезорганизации и деструкции [22].

Вклад различных механизмов реперфузионного повреждения миокарда может варьировать в разных условиях, однако многие изменения, происходящие при реперфузии, такие как колебания концентрации кальция, быстрая нормализация внутриклеточного рН, прямо или опосредованно способствуют возникновению и прогрессированию митохондриальной дисфункции, которая приводит к гибели клеток и признается некоторыми авторами доминирующим патологическим процессом [138, 139, 228, 254].

В организме существуют два пути утилизации кислорода [6, 143, 168, 196]. Оксидазный, модулирующий энергетические процессы, и оксигеназный, который реализуется в условиях гипоксии и тесно связан с

генерацией продуктов радикального характера [22]. Чем выше степень кислородного голода для клетки, тем больше АФК вырабатывают митохондрии. Свободные радикалы (супероксидный анион  $O_2^-$  и гидроксильный радикал  $OH^-$ ), используя в качестве атакующей силы неспаренный электрон, вызывают неспецифическую альтерацию любых клеточных компонентов, однако наибольший урон наносится биомембранам, а мишенью служат молекулы полиненасыщенных жирных кислот [28, 65, 198, 213].

Пероксид водорода участвует в реакциях окисления SH- и  $CH_3$ -групп белков. При его разложении образуется свободнорадикальный  $OH^-$ -анион, индуцирующий ПОЛ в кардиомиоцитах, что вызывает повреждение не только миокарда [96], но и проводящих путей, в частности синусового узла. Такое нарушение функции автоматизма может проявляться тяжелой брадиаритмией, вплоть до асистолии [143].

V.R. Pell и соавт. представили обширные данные, демонстрирующие важную роль супероксида в раннем периоде реперфузии. По их мнению, гиперпродукция супероксида связана с накоплением сукцината в сердце во время ишемии и его быстрое окисление обратным потоком электронов в начальной фазе реперфузии. Однако еще более значительная генерация активных форм кислорода происходит в поздней фазе реперфузионного повреждения, как следствие процесса прогрессирующего открытия митохондриальных пор, что, в конечном счете, приводит к клеточному некрозу [271].

На уровне тканей при реперфузии происходит массивная инфильтрация коронарного микроциркуляторного русла нейтрофилами и тромбоцитами. Активация нейтрофилов в постишемическом миокарде вызывает их прилипание к эндотелиальной поверхности и миграцию в окружающие ткани. Активированные нейтрофилы, в свою очередь, также продуцируют свободные радикалы кислорода, протеолитические ферменты и провоспалительные медиаторы, которые могут вызывать прямое

повреждение миокарда. Кроме того, нейтрофилы образуют агрегаты с тромбоцитами, которые окклюдуют капилляры, таким образом, механически блокируя гемоциркуляцию [156]. Дополнительным фактором ухудшения кровоснабжения миокарда в зоне реперфузии является массивный выброс нейтрофилами и эндотелием биомолекул с вазоконстрикторным эффектом [283]. Некоторые экспериментальные данные демонстрируют, что эндотелиальные клетки более устойчивы к ишемии / реперфузии, чем кардиомиоциты, поэтому микроваскулярная обструкция является следствием, а не причиной крупных инфарктов с отеком миокарда и тканевыми кровоизлияниями [228].

Клинически и инструментально реперфузионное повреждение миокарда может проявляться в виде:

1. феномена «оглушенного миокарда» (*stunning myocardium*), который заключается в появлении сегментарных нарушений сократимости, обуславливающих дисфункцию систолы, на фоне электрокардиографических изменений миокарда в постишемическом периоде [21, 127, 158, 181];

2. феномена *no-reflow* («невосстановления кровотока»), который характеризуется отсутствием адекватной перфузии миокарда вследствие альтерации и обструкции сосудов микроциркуляторного русла, даже при условии полной реваскуляризации инфаркт-зависимой артерии [54, 84, 95, 241, 246, 250, 280];

3. реперфузионных аритмий, к числу которых относят желудочковую экстрасистолию, ускоренный идиовентрикулярный ритм, желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков [56, 205, 233, 239, 240, 244, 260, 261, 262];

4. ускоренной гибели кардиомиоцитов, протекающей в том числе и по сценарию клеточного апоптоза [6, 109, 129, 268].

«Оглушенный миокард» – это состояние транзиторной обратимой сократительной дисфункции, вызванной острой ишемией, при которой кровоснабжение восстанавливается при реперфузии и не сопровождается

метаболическими изменениями. Впервые термин был использован для описания уникальной ситуации в экспериментах на собаках, где полная окклюзия коронарной артерии в течение 5-15 минут приводила к изменениям силы сокращений левого желудочка, которые сохранялись в течение нескольких дней, несмотря на быструю реперфузию. Термин «гибернарующий миокард» используется для описания хронической миокардиальной сократительной дисфункции вследствие ишемии, когда происходит снижение коронарного кровотока в покое и повышенная потребность миокарда в кислороде приводит к нарушению сократительной способности. Клинически это ишемизированный миокард, кровоснабжаемый стенозированной коронарной артерией, в котором кардиомиоциты остаются жизнеспособными, но сократительная функция хронически нарушена. В данной ситуации сократительная функция вовлеченного в гибернацию миокарда может быть частично или даже полностью восстановлена путем улучшения коронарного кровотока или снижения потребности миокарда в кислороде.

Доказано, что при прекращении или резком снижении коронарного кровотока в течение периода, превышающего 20-40 минут, происходит уменьшение сократительной функции вследствие гибели кардиомиоцитов. Однако сократительная способность миокарда может сохраняться в течение более длительного периода времени. Как при «оглушении», так и при «гибернации» основным патофизиологическим механизмом является гипоперфузия миокарда. Следует отметить, что сужение просвета коронарных сосудов до 40 % не влияет на максимальный коронарный кровоток. При стенозе от 40 до 80 %, скорость максимального кровотока уменьшается, но остается метаболически достаточной в состоянии покоя. Стеноз, превышающий 80%, создает выраженное ограничение миокардиальной перфузии, даже в состоянии покоя, что резко снижает сократительную способность [281].

«Оглушение миокарда» и «гибернация», по-видимому, являются различными проявлениями одного и той же клинического состояния. Существует ряд исследований, высказывающих гипотезу о том, что повторяющиеся эпизоды оглушения вторичны по отношению к эпизодической ишемии, приводящей к «гибернации» миокарда [281]. Разница между «оглушением» и «гибернацией» заключается в том, что в первом случае в состоянии покоя коронарный поток не изменяется, а во втором – уменьшается.

Таким образом, «гибернация», как клиническое явление, характеризуется острой, подострой или хронической постишемической дисфункцией, которая может возникнуть после одного или нескольких эпизодов ишемии. При этом прогноз для зоны гибернирующего миокарда зависит от времени восстановления нормального соотношения между доставкой и потреблением кислорода, либо за счет быстрой и ранней реваскуляризации, либо за счет сокращения потребления кислорода.

Существует ряд защитных механизмов, представляющих собой ауторегуляторные феномены, возникающие в ответ на снижение кровотока в гибернирующем миокарде:

1. При внезапном снижении коронарного кровотока энергетическая потребность гипоперфузированного миокарда превышает его запас, создавая дисбаланс, который автоматически снижает сократительную способность миокарда и его энергетические потребности, что приводит к состоянию «перфузионно-сократительного соответствия».

2. Коронарная вазодилатация: в момент уменьшения коронарной перфузии падение перфузионного давления в начальной фазе компенсируется вазодилатацией венечных артерий в качестве средства ауторегуляции.

3. Ишемическое прекондиционирование: непродолжительная по времени ишемия оказывает протективное действие на миокард при

последующей длительной ишемии, особенно если она развивается постепенно.

4. Цитоструктурные изменения: в гибернирующих сегментах миокарда часть кардиомиоцитов подвергаются конденсации ядра, предполагающей апоптоз, тем самым изменяя структуру и белковый состав миокарда. Происходит дезорганизация сократительных и цитоскелетных белков, снижается экспрессия РНК, а на цитохимическом уровне происходит снижение концентрации энергетических фосфатов, снижается ответная реакция миофибрилл на кальций и происходит переход от окислительного к анаэробному метаболизму. Подобное структурное ремоделирование необходимо для обеспечения лучшей функциональности сердца в период «гибернации».

5. Изменения в соотношения альфа- и бета-адренорецепторов: в сегментах гибернирующего миокарда по мере уменьшения инотропного резерва и уменьшения кровотока в покое наблюдается увеличение плотности альфа-адренорецепторов и соответствующее уменьшение плотности бета-адренорецепторов [269, 281].

При ишемии / реперфузии гиперпродукция АФК приводит к нарушению микроциркуляции сердца, что приводит к «no-reflow» - явлению изученному и описанному в 1966 году как феномен невозстановленного кровотока. В основе данного феномена лежит способность нейтрофилов окклюзировать капилляры в зоне ишемии / реперфузии и потенцировать реперфузионное повреждение миокарда [4, 84, 143, 227, 241, 277, 284]. Наличие «no-reflow» ассоциировано с увеличением зоны инфаркта в размерах, более низкой фракцией выброса левого желудочка и ускоренным его ремоделированием, а так же худшими клиническими исходами [238, 250]. Было установлено, что феномен «невозстановления кровотока» развивается у пациентов с острым инфарктом миокарда в 5-50 % случаев после выполнения чрескожного коронарного вмешательства [83].

Основным патофизиологическим механизмом эндотелиальной дисфункции при ишемии / реперфузии является дисбаланс между оксидом азота (NO) и супероксидом в эндотелиальных клетках, инициирующий нарушение эндотелийзависимой вазодилатации в артериолах, а также острую воспалительную реакцию в венах. В физиологических условиях поток NO значительно превышает скорость образования супероксида, что позволяет:

1. снижать тонус артериол за счет активации гуанилатциклазы в гладкой мускулатуре;
2. предотвращать агрегацию тромбоцитов и образование тромбов;
3. свести к минимуму адгезивные взаимодействия между лейкоцитами и поверхностью эндотелиальных клеток.

Однако в течение нескольких минут после реперфузии ишемизированного миокарда соотношение между NO и супероксидом нарушается в пользу последнего. Этот дисбаланс является результатом увеличения продукции супероксида эндотелиальными клетками и активированными лейкоцитами, а также снижения продукции NO эндотелиальной NO-синтазой. На фоне этих процессов нарушаются эндотелийзависимая вазодилатация и сопротивление эндотелия к адгезии с лейкоцитами, что приводит к микроциркуляторным нарушениям в миокарде. В свою очередь, накопление супероксида стимулирует образование перекиси водорода. Эти активные формы кислорода инициируют и усугубляют воспалительные изменения в венах, вызывая продукцию активирующего тромбоциты фактора через активацию фосфолипазы, способствуя активации и отложению комплемента на поверхности эндотелиальных клеток и мобилизуя накопленный пул P-селектина к поверхности эндотелиальных клеток, где он опосредует агрегацию лейкоцитов.

Активные формы кислорода также помогают поддерживать адгезию лейкоцитарно-эндотелиальных клеток уже через несколько часов после реперфузии, активируя гены, кодирующие молекулы адгезии, такие как E-селектин, модулирующий агрегацию лейкоцитов, и ICAM-1,

модулирующий адгезию и миграцию лейкоцитов. Оксидант-зависимая активация для специфических генов молекул адгезии эндотелиальной клетки опосредована ядерными факторами транскрипции, такими как ядерный фактор транскрипции (NF)- $\kappa$ B и активирующий белок (AP)-1, которые, в свою очередь, активируются окислительным стрессом. Транскрипционно-зависимый синтез молекул адгезии эндотелиальных клеток обеспечивает возможность возникновения воспалительных реакций и дисбаланса в системе NO / супероксид, в течение нескольких часов после начала реперфузии [78, 216].

Нарушения ритма, ассоциированные с реваскуляризацией миокарда, представляют серьезную клиническую проблему [229, 237]. Как и аритмии любой другой этиологии, реперфузионные нарушения ритма могут вызвать угнетение или полное прекращение гемодинамической функции сердца, что в совокупности с исходной дисфункцией, вызванной непосредственно инфарктом, может иметь фатальные для пациента последствия [23, 53, 56, 67, 111]. Патофизиологические механизмы реперфузионного аритмогенеза реализуются на фоне резких клеточных, метаболических и локальных электрофизиологических изменений, возникающих сразу после восстановления коронарного кровотока [193, 208, 266, 289].

Основным механизмом реперфузионного аритмогенеза является ранняя перегрузка клеток кальцием [217], вызывающая резкое изменение амплитуды ионных токов в кардиомиоцитах, что создает условия для возникновения реперфузионных аритмий. Реваскуляризация миокарда вызывает различные по тяжести электрофизиологические изменения в зависимости от продолжительности предшествующей ишемии. Частота возникновения вентрикулярных аритмий нарастает с увеличением продолжительности ишемии, но позже, уже в ходе формирования зоны некроза, их частота снижается. Внутриклеточная перегрузка  $\text{Ca}^{2+}$ , вызванная окислительным стрессом, приводит к самопроизвольным колебаниям концентрации кальция, которые вызывают задержку деполяризации, и способствуют

пространственному и временному рассеиванию реполяризации (изменению продолжительности потенциала действия), что в итоге приводит к возникновению аритмии на основе однонаправленного блока проводимости [143, 218, 223]. Выраженность этих изменений достигает максимума на границе зон ишемизированного / реперфузированного и интактного миокарда [232, 240, 289].

Данные процессы совместно с ишемией миокарда, вызванных окклюзией коронарной артерии, способствуют образованию аритмогенных зон [68, 179, 243], которые обладают повышенной электрической гетерогенностью и свидетельствуют о локальном нарушении электрофизиологических свойств миокарда [252, 266, 272].

Следовательно, поиск новых лечебных мероприятий к системному и внутрикоронарному тромболизису, а также применение эндоваскулярной реваскуляризации позволят снизить частоту реперфузионных повреждений миокарда.

## **1.2. Возможности коррекции реперфузионного синдрома**

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) признано многими авторами наиболее эффективным методом лечения острого инфаркта миокарда [5, 27, 86]. Одним из главных преимуществ этой хирургической технологии является возможность ранней реваскуляризации инфаркт-зависимой артерии, что значительно влияет на выживаемость [247, 249]. Однако, несмотря на эффективность метода, у 20-40 % пациентов реваскуляризация может быть неполной, а у 10-15% наблюдается реокклюзия коронарных артерии (тромбоз стента) [122], при этом рецидив инфаркта миокарда характеризуется большей летальностью.

В настоящее время проводится большое количество исследований, направленных на поиск кардиопротекторных агентов, увеличивающих резистентность миокарда к пагубному воздействию ишемии и реперфузии.

Тем не менее, все еще существуют некоторые трудности с переводом экспериментальных результатов на контролируемых моделях животных в гетерогенную популяцию пациентов с острым инфарктом миокарда. Это можно объяснить неполным пониманием механизмов реализации защитных свойств различных веществ на уровне кардиомиоцитов.

Следовательно, исследование молекулярно-клеточных закономерностей развития реперфузионного повреждения миокарда, позволит разработать кардиопротективные мероприятия, направленные на поиск патогенетической роли процессов липопероксидации, поскольку, несмотря на успехи антикоагулянтной, антиагрегантной терапии [40, 298] и различных технологий фармакологической или хирургической реваскуляризации, пока не существует эффективного способа предотвращения реперфузионного повреждения миокарда [210, 236, 267].

Можно отметить, что современная диагностика и коррекция оксидативного стресса остается одной из актуальных проблем клинической кардиологии, позволяющая разрабатывать новые методы профилактики реперфузии и других осложнений, возникающих в процессе реваскуляризации коронарной артерии.

Было показано, что восстановить кровоток удастся не всегда даже после полной проходимости коронарных сосудов в зоне инфаркта («no-reflow»). Немаловажным аспектом в развитии этого феномена является изменение микроциркуляции миокарда под влиянием симпатoadреналовой системы, активность которой в условиях острого инфаркта миокарда остается высокой. Выброс катехоламинов приводит к нарушению липолитических процессов в миокарде, индукции процессов ПОЛ и нарушению регуляции сосудистого тонуса. В эксперименте М. Neri [268] продемонстрировано, что введение норадреналина оказывает влияние на систему перекисного окисления липидов/антиоксидантной защиты (ПОЛ / АОЗ), значительно повышая содержание малонового диальдегида и компенсаторную активность глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и супероксиддисмутазы,

вызывает апоптоз кардиомиоцитов и гиперпродукцию цитокинов, таких как фактор некроза опухолей и интерлейкины 6, 8, 10. По мнению авторов, патогенез катехоламин-индуцированной кардиотоксичности обусловлен не только аритмогенным взаимодействием с адренорецепторами, но и окислительным метаболизмом катехоламинов, поскольку образующиеся при этом реактивные промежуточные соединения обладают мощным альтеративным действием [196, 221, 267].

Возможно, что применение адrenoблокаторов снижает риск развития реперфузионных осложнений в виде аритмий [99, 234, 264, 266, 274, 293].

Согласно исследованиям Т.Ю. Мамоновой длительный (3-6 месяцев) прием карведилола снижает частоту реперфузионных аритмий и выраженность окислительных процессов, которые регистрировались по накоплению продуктов ПОЛ [115].

По мнению ряда исследователей, модуляция процессов накопления или окисления сукцината может быть новой терапевтической целью для уменьшения негативных последствий реперфузионного синдрома. Сукцинат накапливается в ишемизированных тканях за счет конверсии фумарата путем реверсирования сукцинатдегидрогеназой во время ишемии, и быстро восстанавливает его уровень во время реперфузии. Согласно недавно предложенной концепции, быстрое окисление сукцината во время реперфузии за счет прямой активности сукцинатдегидрогеназы индуцирует массивную продукцию активных форм кислорода путем обратного переноса электронов из митохондриального комплекса II в комплекс I, что приводит к открытию митохондриальных пор с последующей их дисфункцией [139].

Таким образом, быстрое уменьшение концентрации сукцината, происходящее во время реперфузии, связано с его окислением. Предотвращение накопления сукцината во время ишемии путем предварительного введения малоната, обратимого ингибитора сукцинатдегидрогеназы (или митохондриального комплекса II), вызывает уменьшение размера зоны инфаркта в экспериментальных моделях

сердечной ишемии / реперфузии. Кроме того, применение ингибитора сукцинатдегидрогеназы в начале реперфузии также уменьшает размер инфаркта в изолированных перфузированных сердцах мышей. Этот эффект был связан со снижением продукции активных форм кислорода, сохранением функции митохондрий и задержкой ионов кальция в изолированных митохондриях, что свидетельствует о снижении открытия митохондриальных пор. В частности, в серии экспериментальных работ, проведенных L. Valls-Lacalle и соавт., был продемонстрирован эффект интракоронарного введения малоната на размер зоны инфаркта миокарда у животных, подвергшихся транзиторной коронарной окклюзии. По мнению авторов, интракоронарно введенный малонат, селективно ингибируя сукцинатдегидрогеназу, ограничивает реперфузионную травму и размер зоны инфаркта, но не влияет на частоту развития реперфузионных аритмий и сократительную функцию миокарда в отдаленном периоде [287, 288].

По данным L. Zhang [300], синтетический аналог естественного простагландина E1 (PGE1) алпростадил, активируя эндотелиальную синтазу оксида азота (p-eNOS), значительно уменьшает объем некроза и содержание маркеров повреждения миокарда, таких как тропонин T, MB-креатинкиназа и лактатдегидрогеназа у крыс после ишемии / реперфузии. В исследовании L. Wang были изучены эффективность и потенциальный механизм, лежащий в основе действия холекальциферина берберина на ишемическо-реперфузионную травму миокарда у мышей. Проанализировав содержание маркеров воспаления в кардиомиоцитах, уровни экспрессии генов, ассоциированных с апоптозом, и гистологическую картину, авторы пришли к выводу о кардиопротективном эффекте берберина, реализуемом за счет подавления экспрессии апоптотических протеаз-активирующих факторов (каспаза-3 и каспаза-9) в клетках миокарда [292].

Накоплены данные о кардиопротективном действии физиологических концентраций мелатонина на микроциркуляцию в зоне ишемии / реперфузии через поддержание функции эндотелиального барьера, сохранение

проницаемости эндотелия, уменьшение маркеров окислительного стресса. В исследовании Н.Zhou и соавт. было изучено влияние мелатонина на выраженность реперфузионного повреждения миокарда в эксперименте. Для индукции ишемической / реперфузионной травмы миокарда у мышей левую переднюю нисходящую коронарную артерию мобилизовали шелковым швом, завязывая скользящий узел с 30-минутной ишемией и последующей 2-часовой реперфузией, а мелатонин (Sigma-Aldrich, St.Louis, MO, USA) вводили (20 мг/кг) внутривенно за 12 часов до хирургического этапа эксперимента. В результате исследования был сделан вывод о положительном влиянии мелатонина на размер зоны инфаркта, содержание лактатдегидрогеназы, тропонина Т и креатинкиназы-МВ (КК-МВ) и сократительную способность миокарда, о чем свидетельствовало улучшение фракции выброса левого желудочка, диастолического размера левого желудочка и фракционного укорочения левого желудочка [301].

Учитывая важную роль процессов липопероксидации, ведущих к формированию окислительного стресса, в патогенезе синдрома ишемии / реперфузии при остром инфаркте миокарда, применение противоишемических средств оказывает недостаточный кардиопротекторный эффект [203, 283].

В связи с этим определенную значимость имеет применение лекарственных препаратов действия, имеющих выраженный антигипоксический и антиокислительный эффект [29, 35], что может быть использовано в коррекции окислительного стресса у пациентов с острым инфарктом миокарда [294].

М.А. Белоусовой и соавт. предложена классификация антиоксидантов по механизму их действия. В группу первичных антиоксидантов, включены вещества, блокирующие образование новых свободнорадикальных продуктов, и вторичные, работающие по принципу «ловушки» (scavengers) для уже имеющихся [16]. Антиоксиданты могут быть ферментной и неферментной природы [66, 159, 190].

Каталаза и супероксиддисмутаза – ферменты с выраженными антиокислительными свойствами, которые встречаются во всех видах клеток и являются основными компонентами антиоксидантной защиты (АОЗ). Супероксиддисмутаза работает на первой линии АОЗ и участвует в реакциях дисмутации супероксидных радикалов в пероксид водорода и молекулярный кислород, тем самым регулируя уровень  $O_2^-$  в клетках [64, 76, 219].

В организме человека фермент существует в виде трех форм. Супероксиддисмутаза I (CuZnSOD) находится в цитоплазме, супероксиддисмутаза II (MnSOD) – в митохондриях и супероксиддисмутаза III (CuZnSOD) – в экстрацеллюлярном пространстве. Супероксиддисмутаза III содержит две субъединицы белка, каждая с ионом металла, ион меди в одном и цинка – в другом.

Являясь ключевым ферментом АОЗ, супероксиддисмутаза прерывает цепочку свободнорадикальных реакций на стадии одноэлектронного восстановления кислорода с образованием супероксидного анион-радикала, т.е. в самом начале своего зарождения, тем самым повышая буферную емкость АОЗ в диапазоне, характерном для конкретной ткани.

Каталаза – тетрамерный гемсодержащий фермент, расположенный в пероксисомах. Фермент участвует в преобразованиях нерадикальной активной формы кислорода –  $H_2O_2$  в  $H_2O$  и молекулярный кислород. Каталаза является мембрансвязанным ферментом [21], каждая субъединица фермента связана с НАДФ, что предотвращает его инактивацию  $H_2O_2$ . Данный фермент наряду с другими антиоксидантами рассматривается как биомаркер окислительного стресса в различных органах [21].

Глутатионпероксидаза, как и каталаза, участвует в нейтрализации  $H_2O_2$  и является мембрансвязанным ферментом. Фермент существует в селен-зависимой и независимой формах [204].

Было показано, что активность глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы имеет прямую связь с содержанием малонового

диальдегида (МДА) – вторичного продукта ПОЛ, накопление которого свидетельствует о снижении активности системы АОЗ [219].

Следует отметить, что недолговременность существования ферментного субстрата в кислой среде и их быстрая инактивация делает практически невозможным использование указанных выше ферментов в клинической практике, несмотря на их перспективность [16, 195].

Антиоксиданты неферментной природы могут синтезироваться внутри организма (эндогенные - альфа-липоевая кислота, коэнзим Q10, глутатион, мелатонин), поступать в организм с пищей (экзогенные) [30, 56, 162], либо синтезироваться искусственным путем.

К наиболее изученным природным антиоксидантам относятся токоферол  $\alpha$  (витамин E), участвующий в реакциях нейтрализации липопероксидного радикала и предотвращения окислительного стресса. Антиокислительное действие витамина E на биологические мембраны, делает его значимым и широко используемым препаратом в медицине [12, 33].

Многими авторами показано, что использование витамина E в клинической практике приводит к снижению активности процессов ПОЛ и образования продуктов пероксидации при различных видах стресса (иммобилизационного, акустического, эмоционально-болевого, холодового) [62, 70, 165]. Необходимо отметить, что антиокислительные эффекты витамина E проявляются в том случае, если его молекула интегрирована в фосфолипидный монослой мембраны клеток, богатый полиненасыщенными жирными кислотами [20], что позволяет осуществлять обмен и встраивание фосфолипидов в мембрану, сохраняя их нативные свойства [60, 114, 171].

Согласно другим клиническим исследованиям, положительное действие витамина E развивается при патологических состояниях, в патогенезе которых значимая роль отводится окислительному стрессу, в том числе ишемической болезни сердца и инфаркте миокарда, атеросклерозе и в ряде других заболеваний [21, 29, 97, 248]. Однако витамин E обладает

липофильностью, что ограничивает создание лекарственных форм для парентерального введения. Водорастворимые аналоги витамина Е – тролокс-С и альфа-токоферола полиэтиленгликольсукцинат (ТПГС), действующие как эффективные тушители свободных радикалов по тому же механизму, что и витамин Е, клинического применения пока не получили.

Бета-каротин – растительный антиоксидант, по химической структуре являющийся непредельным углеводородом, содержащим систему из четырех конъюгированных диенов. В экспериментальной работе В.З. Ланкина и соавт. показано дозозависимое действие бета-каротина (антиоксидантное или прооксидантное) на размер зоны инфаркта при окклюзии коронарной артерии, реализуемое за счет влияния на аскорбатзависимое перекисное окисление липидов в миокарде [104].

J.J. Nicks и соавт, исследуя влияние поливитаминного комплекса на антиоксидантную способность плазмы и частоту развития нарушений сердечного ритма, индуцированных реперфузией, до и после системного тромболизиса алтеплазой, пришли к выводу о положительном эффекте витаминных адъювантов на коррекцию реперфузионного повреждения миокарда. По сравнению с получавшими плацебо, у лиц, получавших поливитаминный комплекс, наблюдалось значительное уменьшение частоты желудочковых экстрасистол (100 % и 38 %), фибрилляции предсердий (44 % и 6 %), желудочковой тахикардии (31 % и 0 %), атриовентрикулярной блокады первой степени (44 % и 6 %), снижение содержания малонового диальдегида в первый час после начала тромболизиса и нейтрофилов через 24 ч после реперфузии [242].

В серии экспериментальных работ, описывающий динамику ишемического / реперфузионного повреждения миокарда на фоне применения полусинтетического антиоксиданта диборнола, производного терпенофенола, показано достоверное уменьшение смертности лабораторных животных в постперфузионном периоде [192]. В то же время данные о положительном влиянии данного препарата на реперфузионный аритмогенез

и электрофизиологические параметры миокарда противоречивы и требуют дальнейшего изучения [31, 188].

В экспериментальном исследовании Z. Jahanbakhsh и соавт. на крысах, подвергнутых окклюзии коронарной артерии с последующей реперфузией, было продемонстрировано влияние растительного антиоксиданта крокина, полученного из шафрана, на реперфузионный аритмогенез и содержание основных компонентов системы антиоксидантной защиты (каталазы, супероксиддисмутазы, глутатиона) и малонового диальдегида, как маркера окислительного стресса. Исходя из полученных результатов, авторы сделали вывод о кардиопротективном эффекте крокина и возможности его применения в коррекции окислительного стресса и профилактике реперфузионных нарушений сердечного ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца [251].

В ряду эндогенных антиоксидантов, вырабатываемых клетками организма, важное место занимает  $\alpha$ -липоевая (тикоевая) кислота, представляющая собой внутримолекулярный дисульфид и образующая пару липоевая/дегидролипоевая кислота, влияющую на концентрацию восстановленных форм других антиоксидантов в тканях [113]. Поскольку альфа-липоевая кислота является тиоловым соединением, содержащим две SH-группы в своей молекуле, она обладает антиокислительной активностью и протекционным действием в условиях гипоксии и, соответственно, ишемии. Прямое воздействие на интенсивность окислительного декарбоксилирования  $\alpha$ -кетокислот в цикле Кребса объясняет антигипоксантные свойства  $\alpha$ -липоевой кислоты [39]. Рассматривая биохимические механизмы антиоксидантной активности тикоевой кислоты, важно отметить совокупность двух взаимодополняющих и взаимопотенцирующих элементов: с одной стороны, химический состав молекулы включает две тиоловые группы, что предопределяет наличие антиокислительного эффекта, с другой стороны необходимо учитывать способность связывать радикалы и свободное тканевое железо, тем самым

предупреждая участие последнего в процессах перекисного окисления липидов биомембран и ингибируя цепную реакцию образования свободных радикалов. Важно отметить динамичный синергизм в работе  $\alpha$ -липоевой кислоты с другими антиоксидантными системами организма, причем по отношению к последним её влияние однозначно рассматривают с позиций потенцирующего действия. Анализируя результаты клинических исследований эффективности  $\alpha$ -липоевой кислоты в кардиологии, необходимо отметить полученные положительные данные в плане минимизации локуса повреждения миокарда и сохранения функциональной активности при ишемически-реперфузионном повреждении, что базируется на уменьшении выраженности реперфузионно-индуцированного окислительного стресса. Данные выводы были получены китайскими исследователями, применявшими  $\alpha$ -липоевую кислоту у пациентов с острым коронарным синдромом в суточной дозе 600 мг ежедневно внутривенно в течение 5 дней. Согласно полученных результатов,  $\alpha$ -липоевая кислота достоверно уменьшала концентрацию маркеров окислительного стресса на фоне повышения активности ферментного звена антиоксидантной защиты.

Коэнзим Q10 (убихинон) является производным бензокинона. Локализован в митохондриальной дыхательной цепи, а также в других внутренних мембранах. Убихинон непосредственно участвует в трансдукции энергии и производстве аэробного аденозинтрифосфата (АТФ), поскольку он транспортирует электроны в дыхательной цепи и обеспечивает сопряжение с окислительным фосфорилированием. Защитный эффект коэнзима Q10 распространяется на липиды, белки и ДНК главным образом из-за его локализации на внутренней митохондриальной мембране, которая является платформой для реализации большинства свободно-радикальных реакций. В последнее время интерес к антиоксидантному действию убихинона только растет [14, 16, 139]. Действие убихинона как инактиватора креатинкиназы, уменьшающее ее выход из подвергнутого ишемии и реперфузии миокарда, обуславливает его кардиопротекторные свойства. По мнению некоторых

исследователей, механизм защитного действия коэнзима Q10 может заключаться в ингибировании временных пор в мембране митохондрий, функционирующих под действием избытка АФК [211]. В работе отечественных ученых показано, что однократное предварительное внутривенное введение крысам-самцам коэнзима Q10 (30 мг/кг) в составе препарата «Кудесан раствор» за 30 мин до окклюзии левой коронарной артерии (30 мин) с последующей реперфузией (120 мин) обеспечивает быстрое повышение его уровня в сердечной мышце (на 210%), что сопровождается ограничением ишемического/реперфузионного повреждения миокарда в виде уменьшения зоны некроза на 35% и количества эпизодов и длительности реперфузионных аритмий [77]. Коэнзим Q10 при длительном приеме внутрь рекомендован для профилактики и в комплексной терапии ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, гиперлипидемии. Клиническими исследованиями, проведенными Е.Г. Зарубиной, показана высокая эффективность антиоксидантной терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда с включением убихинона, тиоктовой кислоты и цистамина гидрохлорида [72].

Исследованиями, проведенными учеными Санкт-Петербургской Военно-медицинской академии, показано, что убинон в сочетании с бета-адреноблокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента снижает риск развития у пациентов с ИБС левожелудочковой сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма.

В настоящее время одним из перспективных классов природных соединений, представляющий объект значительного научного и терапевтического интереса, является класс флавоноидов [291], к которому относится кверцетин [112, 200, 239, 275, 276]. Кардиопротекторный эффект кверцетина при ишемии/реперфузии миокарда объясняется дозозависимым повышением уровня оксида азота в эндотелии, антиоксидантным и иммуномодулирующим эффектами, уменьшением продукции токсичного для клеток супероксид-анион-радикала [16, 110].

Одним из перспективных синтетических кардиопротекторов – антиоксидантов – антигипоксантов многими учеными признан триметазидин (предуктал) [136, 176], однако данные об эффективности препарата при ОИМ противоречивы [118]. Результаты исследования О.В. Ромащенко демонстрируют наличие у предуктала нескольких плейотропных эффектов (антиатеросклеротического, противовоспалительного, стресс-лимитирующего), которые реализуются через ингибирующее действие препарата на эндотелиальную индуцибельную синтазу азота в макрофагах, повышенная активность которой приводит к дисбалансу в системе NO / O<sub>2</sub>, гиперпродукции пероксинитрита и оксидативному стрессу [151]. Данные факты подтверждены результатами исследований, проведенных И.В. Ильенко, которые свидетельствовали, что добавление триметазидина к стандартной терапии острого инфаркта миокарда в суточной дозе 60 мг с первых часов лечения и на протяжении всего периода госпитализации способствует повышению в крови антиоксидантных ферментов и уменьшению показателей ПОЛ как в первые сутки инфаркта миокарда, так и к концу госпитализации, что позволяет улучшить метаболизм миокарда в условиях ишемии и реперфузии. Включение триметазидина в стандартную терапию у пациентов с острым инфарктом миокарда сопровождалось, наряду с положительным влиянием на выраженность ишемии миокарда, увеличением продолжительности физической нагрузки к концу госпитализации на 14% [79]. В то же время, целый ряд работ указывает на отсутствие влияния препарата на прогноз у данной группы пациентов [118].

В настоящее время описаны различные способы фармакокоррекции реперфузионного синдрома при инфаркте миокарда. У пациентов с ишемией миокарда показано применение антиоксиданта пробукола [48], а также для профилактики реперфузионных осложнений дополнительного введения эмоксипина (3-окси-6-метил-2-этилпиридина) [119]. В клинических исследованиях показана высокая эффективность милдроната при стандартной терапии инфаркта миокарда, для снижения частоты фатальных

осложнений и увеличения выживаемости больных с хронической сердечной недостаточностью, различными формами ишемической болезни сердца, острым инфарктом миокарда [36, 48, 63, 106, 152, 154]. В работе И.Г. Гордеева и соавт. продемонстрирована эффективность милдроната в лимитировании дисфункции и улучшении показателей сократительной способности миокарда у пациентов со стабильной стенокардией после проведения реваскуляризации путем коронарного шунтирования или чрескожного коронарного вмешательства [52].

Кроме этого, в работе А.В. Туева показана эффективность применения милдроната в комплексной терапии пациентов в период реабилитации после перенесенного инфаркта миокарда. Возможность улучшения клинического течения заболевания в период реабилитации обоснована отсутствием стенокардии у большинства пациентов в среднем через  $16,4 \pm 0,52$  дня после перенесенного инфаркта [178].

Согласно мировым данным обоснована эффективность интракоронарного введения аденозина в инфаркт-ответственную коронарную артерию при проведении ангиопластики [222]. В отечественной литературе так же встречаются работы, посвященные аденозиновой кардиопротекции, например, публикация Т.М. Ватутина [32].

Необходимо отметить, что в последние годы пристальное внимание в регуляции митохондриального дыхания так же уделяется оксиду азота [284, 295, 297]. Отмечено, что в условиях гипоксии активируются процессы перекисного окисления липидов, которые, в свою очередь, усугубляют течение гипоксии. Повышение активности процессов ПОЛ приводит к развитию недостаточности синтеза эндотелиальными клетками оксида азота из L-аргинина, катализируемого эндотелиальной NO-синтазой. В условиях умеренной гипоксии срабатывают механизмы компенсаторно-приспособительных реакций, направленных на повышение активности синтазы и, соответственно, продукции окиси азота, что приводит к открытию АТФ-зависимых калиевых каналов и закрытию кальциевых каналов.

Прогрессирование гипоксии влечет за собой замедление синтазной активности и опосредованного синтеза оксида азота с вытекающим отсюда каскадом патофизиологических изменений.

Именно поэтому фармакологической регуляции гипоксии и оксидативного стресса отводится достаточное место в научных исследованиях, а более перспективными являются препараты, сочетающие антигипоксантную и антиоксидантную активность. Учитывая, что доклиническими исследованиями показано изменение активности синтазы окиси азота при ишемической болезни сердца, можно предположить, что в ближайшее время будут разработаны и апробированы лекарственные средства избирательного действия, осуществляющие фармакологическую регуляцию активности данного фермента при реперфузии миокарда.

Таким образом, согласно имеющимся публикациям отечественных и зарубежных ученых продемонстрировано возможность применения существующих препаратов антиокислительного действия в целях коррекции реперфузионного синдрома у пациентов с острым инфарктом миокарда, определены перспективы их дальнейшего использования в целях мембранопротекции и улучшения функционального потенциала миокарда.

### **1.3. Эффекты препаратов, содержащих янтарную кислоту, при ишемии миокарда**

Янтарная (сукциновая) кислота – один из промежуточных внутриклеточных метаболитов, образующихся при биохимическом превращении углеводов, белков и жиров. В клетке данная кислота находится в диссоциированном состоянии в виде сукцината. В последние годы представления о роли янтарной кислоты во многих типовых патологических процессах значительно расширились. Согласно имеющимся сведениям, янтарная кислота и ее метаболиты широко участвуют во многих обменных внутриклеточных процессах, связанных с циклом трикарбоновых кислот [30,

45, 132, 137]. Кроме того, она является своеобразным метаболическим триггером, активирующим важнейшие механизмы клеточной адаптации в стрессовых условиях [140, 202, 270].

В исследовании, проведенном М. Kohlhauer et al на пациентах с инфарктом миокарда, которым проведена реваскуляризация коронарной артерии, продемонстрирована роль сукцината, как раннего метаболического маркера ишемическо-реперфузионной травмы. Концентрация сукцината, продуцируемого миокардом, в образцах крови, полученных из коронарного синуса, прямо коррелировала со степенью повреждения миокарда, количественно определяемого с помощью магнитно-резонансной томографии сердца [253].

Образующийся в процессе окисления янтарной кислоты сукцинат подчиняет себе дыхательную цепь, увеличивая скорость ресинтеза АТФ. Дыхательная цепь внутренней поверхности митохондрий дополнительно включает полиферментные комплексы, которые участвуют в переносе электронов [166, 167]:

1. комплекс I – восстановленный НАД, коэнзим Q и оксиредуктаза;
2. комплекс II – сукцинат, коэнзим Q и оксиредуктаза;
3. комплекс III – коэнзим Q, цитохром C, оксидоредуктаза;
4. комплекс IV – цитохром C и оксидаза.

Окисление сукцината происходит во II-IV комплексах. Способность экзогенной янтарной кислоты оптимизировать работу дыхательной цепи была показана в экспериментальных исследованиях на животных при транзиторной ишемии миокарда [292]. Поскольку при ишемии и последующей реперфузии ведущую роль в альтерации клеток играют энергодефицит и окислительные процессы, то при дефиците НАД-зависимых субстратов подавляется функция комплекса I, в котором с помощью янтарной кислоты происходит перенос электронов на составляющие комплекса II, что вызывает непрерывное функционирование дыхательной цепи и приводит к нормализации трансмембранного электрохимического

потенциала на внутренней мембране митохондрий [271, 299]. В результате синтез сукцината и скорость его последующих преобразований усиливается. При окислительном стрессе и гипоксии аэробное дыхание, осуществляемое через цикл трикарбоновых кислот, блокируется, что приводит к инициации анаэробного гликолиза.

На основании представленных выше фактов можно заключить, что янтарная кислота является значимым фактором, влияющим при ишемии и реперфузии, на процессы энергообразования, связанные с циклом трикарбоновых кислот.

Вместе с тем, известно, что экзогенное введение сукцината инициирует окисление янтарной кислоты с последующим включением ее метаболитов в дыхательную цепь митохондрий. Благодаря широкому диапазону метаболических эффектов, янтарная кислота может выступать в роли триггерного компонента в механизмах регуляции окислительного стресса [41]. Кроме того, показано, что янтарная кислота может изменять вязкостные свойства мембран клеток путем увеличения в составе фосфолипидов доли полиненасыщенных жирных кислот [69]. Сукцинатсодержащие препараты обладают выраженными органопротективными [3, 44, 46], антигипоксантами [72, 73, 75] и антиоксидантными свойствами при широком спектре патологических состояний [107, 172, 183, 194]. При этом доклиническими исследованиями демонстрируется высокий профиль безопасности сукцинатсодержащих препаратов [155].

Янтарная кислота и ее метаболиты не проходят через клеточную мембрану, что послужило основой для разработки сукцинатсодержащих препаратов с адаптированной фармакокинетикой, среди них – мексидол (3-окси-6-метил-2-этилпиридина сукцинат) [108].

В публикациях Т.А. Николенко и Е.А. Рыньгач показано, что включение в комплексную терапию инфаркта миокарда мексидола способствует подавлению активности ПОЛ и продукции перекисных метаболитов,

обеспечивая тем самым снижение частоты приступов фибрилляции предсердий и желудочковой тахикардии у больных [130, 153].

Д.Г. Иоселиани, Л.В. Башилов и соавт. подтвердили возможность фармакологической коррекции реперфузионного синдрома внутрикоронарным введением в инфаркт-зависимую коронарную артерию при проведении ангиопластики мексидола [13, 81, 82].

В исследовании, проведенном А.А. Спасским с участием 300 пациентов с острым коронарным синдромом, показано, что интракоронарное введение мексидола после реваскуляризации инфаркт-зависимой артерии позволяло профилактировать рецидивы, увеличение размеров инфаркта и трансформацию ишемической болезни сердца в более высокие функциональные классы [169, 170].

По мнению В.В. Никонова и соавт., внутривенное с последующим переходом на внутримышечное введение мексикора (оксиметилэтилпиридина сукцината) в дозе 6-9 мг/кг/сутки у пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда значительно улучшало показатели систолической и диастолической функции миокарда, уменьшало частоту развития аритмий и эпизодов ишемии [131].

П.П. Голиков и соавт., после обследования 80 пациентов с острым инфарктом миокарда, пришли к выводу о том, что мексикор существенно снижает интенсивность оксидативного стресса за счет уменьшения уровня продуктов липопероксидации и повышения активности системы эндогенной антиоксидантной защиты. Авторы объясняют это многогранным антиоксидантным действием препарата на ключевые механизмы ишемического и реперфузионного повреждения, позволяющим сохранить морфологическую и функциональную целостность миокарда [49, 50, 160]. Важным преимуществом мексикора, в отличие от триметазидина и милдроната, является его интактное действие на бета-окисление жирных кислот, поскольку аккумуляция недоокисленных жирных кислот в

митохондриях приводит к активации свободнорадикальных процессов и энергетическому дефициту [125].

В публикации И.Е. Верещагина и соавт. показан клинический случай внутрикоронарного введения фосфокреатина и янтарной кислоты после реваскуляризации у пациента с острым инфарктом миокарда. По мнению авторов, этот метод снижает выраженность реперфузионных осложнений и оказывает кардиопротективное действие, повышая сократительную способность миокарда и уменьшая его патологическое ремоделирование в раннем и отдаленном послеоперационном периодах [34].

Проведенные исследования подтвердили антигипоксическое, метаболотропное, органо- и кардиопротекторное действие реамберина [7, 8]. В своей публикации Л.В. Усенко и А.В. Царев подчеркивают патогенетическую обоснованность применения реамберина в целях фармакологической защиты миокарда в качестве органопротектора и энергокорректора [181] после кардиохирургических операций.

В исследовании Т.И. Нориной отмечено, что применение в стандартной терапии острого инфаркта миокарда реамберина позволяет значительно уменьшить влияние продуктов ПОЛ на миокард в остром и подостром периоде инфаркта миокарда по сравнению с изолированной стандартной терапией [135].

Исследования З.З.Надирадзе и соавт. показали положительное влияние цитофлавина на показатели гемодинамики и сократительной способности миокарда, а также кислородтранспортную функцию крови при операциях аортокоронарного шунтирования с искусственным кровообращением [128].

Таким образом, представленный анализ литературных данных свидетельствует о целесообразности использования сукцинатсодержащих препаратов при комплексной терапии инфаркта миокарда и его осложнений, что стало основополагающим аспектом в формировании рабочей гипотезы и одной из задач в проведении настоящих исследований.

## ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Клиническая характеристика исследуемых пациентов

На базе отделения анестезиологии и реанимации регионального сосудистого центра Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница» (г. Благовещенск) проведено проспективное контролируемое открытое рандомизированное исследование, в которое вошли 160 пациентов с острым инфарктом миокарда левого желудочка с подъемом сегмента ST без признаков острой сердечной недостаточности (I класс по шкале T.Killip). Исследование проведено в соответствии с «Правилами проведения качественных клинических испытаний (GCP)» (ОСТ 42-511-99, 29.12.98), с положениями Хельсинской декларации и руководства по Надлежащей клинической практике, разработанной на Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для человека (ICH-GCP – International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Human Use) и с разрешения Этического комитета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол от 12.10.2014).

Критерии включения в исследование:

- возраст от 40 до 70 лет;
- наличие ЭКГ признаков повреждения миокарда (элевация сегмента ST в двух и более последовательных отведениях, составляющая  $\geq 0,2$  мВ у мужчин или  $\geq 0,15$  мВ у женщин в отведениях V2-V3 и/или  $\geq 0,1$  мВ в других отведениях);
- необходимость в проведении реваскуляризации миокарда;

- отсутствие необходимости в оксигенотерапии или респираторной поддержке;
- однососудистое поражение коронарного русла по типу окклюзии;
- добровольное информированное согласие.

Критерии исключения:

- тромболизис на догоспитальном этапе;
- временной интервал между манифестацией клинических признаков и реваскуляризацией миокарда более 12 часов;
- кардиогенный шок;
- декомпенсированная соматическая патология;
- сахарный диабет;
- аритмии в предоперационном периоде, наличие искусственного водителя ритма;
- острые респираторные заболевания;
- отек легких;
- острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения или онкопатология в анамнезе.

Пациенты после поступления в стационар проходили обследование согласно действующим клиническим рекомендациям «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST кардиограммы», утвержденным Минздравом России, после чего им выполнялась экстренная реваскуляризация миокарда (коронароангиография, стентирование). У всех пациентов при исходном отсутствии антеградного кровотока, что соответствует оценке 0 по шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), был достигнут ангиографический результат в виде полного восстановления кровотока (TIMI 3). Время выполнения вмешательства было сопоставимо во всех группах и составляло от 30 до 60 минут.

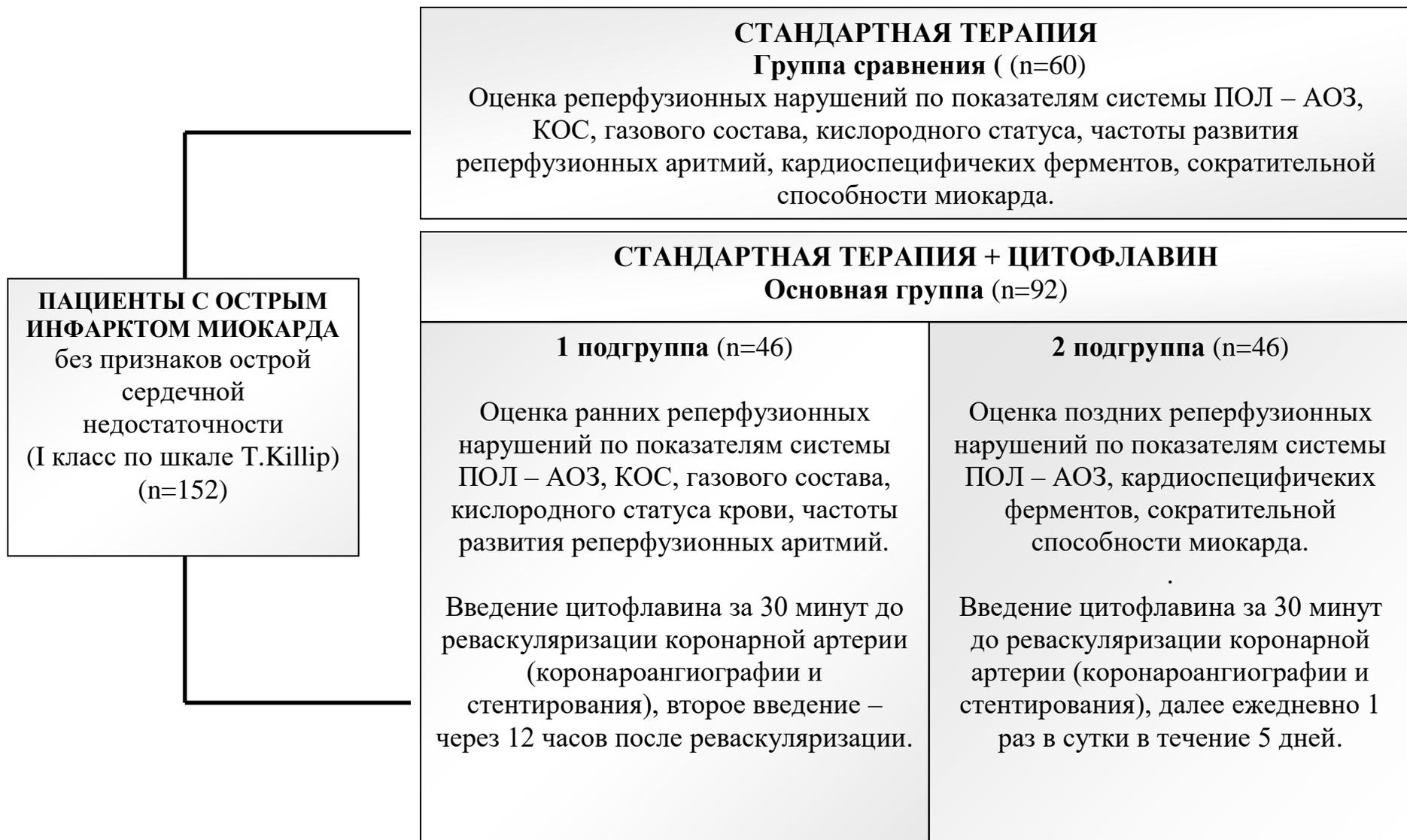


Рис. 1. Дизайн исследования.

В ходе проведения исследования выбыли 8 пациентов в соответствии с критериями исключения, выявленными в послеоперационном периоде и процессе лечения.

Всего обследовано 152 пациента с острым инфарктом миокарда без признаков острой сердечной недостаточности (I класс по шкале T.Killip), которые путем независимой последовательной рандомизации с помощью таблицы случайных чисел были распределены на 2 группы (рис. 1).

В группу сравнения вошли 60 пациентов (средний возраст  $61,8 \pm 6,7$  лет; 61,6 % мужчин, 38,4 % женщин), в основную группу - 92 пациента, которые были разделены на подгруппы по 46 пациентов: 1 подгруппа (средний возраст  $60,2 \pm 7,2$  лет; 60,9 % мужчин, 39,1 % женщин) и 2 подгруппа (средний возраст  $62,1 \pm 6,9$  лет; 56,5 % мужчин, 43,5 % женщин). Все пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту и полу ( $p > 0,05$ ).

Пациенты группы сравнения получали стандартное лечение (гепарин натрия, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел или тикагрелор, б-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы ренин-ангиотензина, статины, нитраты). Оценка ранних реперфузионных нарушений проводилась до, через 60 минут и 12 часов после реваскуляризации коронарной артерии, частоты развития реперфузионных нарушений сердечного ритма – в интраоперационном периоде стентирования и в течение 2 часов после вмешательства.

У пациентов основной группы комплекс стандартной терапии был дополнен введением цитофлавина. Первое введение цитофлавина пациентам 1 подгруппы основной группы осуществляли за 30 минут до реваскуляризации коронарной артерии (коронароангиографии и стентирования), второе введение – через 12 часов после реваскуляризации (20 мл после разведения в 250 мл 5% раствора глюкозы внутривенно капельно со скоростью 180 капель (9 мл) в минуту). Оценка ранних реперфузионных нарушений в данной группе пациентов проводилась до

реваскуляризации, через 60 минут и 12 часов после реваскуляризации коронарной артерии, частота развития реперфузионных нарушений сердечного ритма – в интраоперационном периоде стентирования и в течение 2 часов после вмешательства.

Введение цитофлавина пациентам 2 подгруппы основной группы осуществляли за 30 минут до реваскуляризации коронарной артерии (коронароангиографии и стентирования), далее ежедневно 1 раз в сутки в течение 5 дней (20 мл после разведения в 250 мл 5% раствора глюкозы внутривенно капельно со скоростью 180 капель (9 мл) в минуту). Оценка поздних реперфузионных нарушений у пациентов данной группы проводилась в 1 и 7 сутки после реваскуляризации, сократительной способности миокарда – в 1 и 7 сутки после реваскуляризации, а также при выписке из стационара.

### **Характеристика препарата**

Препарат Цитофлавин (ООО НТФФ «Полисан», Санкт-Петербург, Регистрационный номер: Р-003135/01 от 21.11.2008 г.) представляет собой раствор для парентерального введения (фармакотерапевтическая группа: метаболическое средство), в состав которого входят следующие активные компоненты (на 1 л раствора): янтарная кислота – 100 г; никотинамид – 10 г; рибоксин (инозин) – 20 г; рибофлавина мононуклеотид – 2 г; вспомогательные вещества: N-метилглюкамин (меглумин) 165 г, натрия гидроксид 34 г, вода для инъекций.

## **2.2. Методы исследования**

### **2.2.1. Лабораторные методы исследования**

Для решения поставленных задач у пациентов группы сравнения забор венозной крови проводили перед реваскуляризацией (коронароангиографией и стентированием), через 60 минут, 12 часов, 24 часа после реваскуляризации

и на 7 сутки госпитализации; у пациентов 1 подгруппы основной группы – перед реваскуляризации (коронароангиографией и стентированием), через 60 минут, 12 часов; у пациентов 2 подгруппы основной группы – через 24 часа после реваскуляризации и на 7 сутки госпитализации. Кровь собирали в охлажденные пробирки с гепарином, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 минут, полученную сыворотку крови хранили при температуре – 20 °С до момента проведения исследований.

### **Оценка показателей системы ПОЛ / АОЗ**

Для определения содержания гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов и витамина Е липиды из крови экстрагировали по методу Блайя-Дайера [212]. Интенсивность процессов ПОЛ оценивали по содержанию в крови гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов согласно прописям Стальной И.Д. [150, 173], малонового диальдегида (МДА) – по цветной реакции с тиобарбитуровой кислотой [174]; показатели АОЗ крови – церулоплазмин по методу Колба В.Г. [89], витамин Е по методу Киселевич Р.Ж. [87], каталаза и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа по методу Королюк Н.Д. [94].

### **Определение кислотно-основного состояния, газового состава, кислородного статуса и метаболитов артериальной крови**

Показатели кислотно-основного состояния (КОС) и газы крови оценивали в артериальной крови пациентов группы сравнения и 1 подгруппы основной группы до реваскуляризации коронарной артерии, через 60 минут и через 24 часа после реваскуляризации коронарной артерии.

Артериальную кровь получали путем пункции радиальной артерии специальным гепаринизированным шприцем «PICO 50 RADIOMETER» (Дания) под ультразвуковым контролем (ультразвуковой сканер DC-7 фирмы «Mindray» (КНР)), линейный датчик L7-3, 3-13 МГц).

Для анализа использовали 2 мл крови без пузырьков воздуха и тромбов. Образцы крови отправляли в лабораторию сразу после забора. pH артериальной крови, парциальное давление углекислого газа ( $p\text{CO}_2$ ), парциальное давление кислорода ( $\text{PaO}_2$ ), дефицит буферных оснований (BE), степень насыщения гемоглобина кислородом ( $\text{SaO}_2$ ), содержание оксигемоглобина ( $\text{HbO}_2$ ), содержание карбоксигемоглобина ( $\text{COHb}$ ), содержание кислорода в крови ( $\text{ctO}_2$ ), показатель напряжения кислорода при насыщении гемоглобина крови кислородом на 50% ( $p50$ ), содержание метаболитов (глюкоза, лактат) регистрировали на анализаторе газов крови «RADIOMETERABL 800 FLEX» (Дания).

### **Оценка маркеров повреждения миокарда**

Концентрацию тропонина I и креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови пациентов группы сравнения и 2 подгруппы основной группы определяли в 1 и на 7 сутки госпитализации методом электрохемилюминисценции на иммунохимическом анализаторе «Cobase 411» («НІТАСНІ», Япония). Кровь получали путем пункции кубитальной вены. Сыворотку отделяли от форменных элементов крови центрифугированием при 3000 об/мин в течение 10 мин в первые 2 часа после взятия крови.

### **2.2.2. Инструментальные методы исследования**

#### **Оценка нарушения ритма сердца**

Характер и частоту развития реперфузионных нарушений сердечного ритма оценивали методом непрерывного ЭКГ-мониторинга прикроватным монитором Life Score TR («Nihon Kohden», Южная Корея) в течение всего периода выполнения ренгенэндоваскулярной реваскуляризации и в течение 2 часов после вмешательства у пациентов группы сравнения и 1 подгруппы основной группы.

## Оценка глобальной сократительной способности миокарда

Показатели глобальной сократимости левого желудочка (ЛЖ) – конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО) и фракция выброса (ФВ) у пациентов группы сравнения и 2 подгруппы основной группы получали в соответствии с протоколом обследования и лечения пациентов с острым инфарктом миокарда, оценивались методом эхокардиографии на ультразвуковом сканере экспертного класса «Toshiba Xario» (Япония) (конвексный датчик PVT-375BT 3,5 МГц) из верхушечного и субкостального доступов в 1 сутки заболевания, на 7 сутки госпитализации и при выписки из стационара.

Исследовались конечно-систолический (КСР) и конечно-диастолический (КДР) размеры левого желудочка, далее по формуле Л. Тейхольца (1976) [282] рассчитывали конечные объемы левого желудочка в зависимости от фазы сердечного цикла и фракцию выброса:

$$КСО = \frac{7.0 \times КСР^3}{(2.4 + КСР)} \quad КДО = \frac{7.0 \times КДР^3}{(2.4 + КДР)} \quad ФВ = \frac{КДО - КСО}{КДО} \times 100$$

### 2.3. Методы статистической обработки данных

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica v.6.0» (Statsoft Inc., США). При оценке непрерывные величины были представлены как  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – стандартная ошибка среднего значения, при соответствии нормальному закону распределения. Различия количественных показателей между исследуемыми независимыми группами анализировали с помощью  $t$ -критерия Стьюдента. Принимались во внимание уровни значимости ( $p$ ) – 0,05, 0,01 и 0,001.

Для анализа частот в двух независимых исследуемых группах использовали  $\chi^2$  критерий Пирсона, для частот меньше 10 – поправку Йейтса.

Анализ и оценку относительных рисков (ОР) проводили с использованием четырехпольных таблиц сопряженности с 95% доверительным интервалом (ДИ). Для определения характера связи фактора и исхода показатель ОР сравнивался с 1:  $ОР = 1$  – исследуемый фактор не влияет на вероятность исхода (отсутствие связи между фактором и исходом);  $ОР > 1$  – фактор повышает частоту исходов (прямая связь);  $ОР < 1$  – фактор снижает вероятность исхода (обратная связь). Подсчет 95% ДИ для частот и долей производился онлайн-калькулятором, предложенным порталом Vassar Stats: Web Site for Statistical Computation (<http://vassarstats.net/>). В случае если оба значения – и нижней, и верхней границ ДИ – находились по одну сторону от 1, не включая 1, то делался вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом с вероятностью ошибки  $p < 0,05$ . Если нижняя граница 95% ДИ меньше 1, а верхняя – больше, то делался вывод об отсутствии статистической значимости влияния фактора на частоту исхода независимо от величины показателя ОР ( $p > 0,05$ ). Подсчет 95% ДИ для среднего значения осуществлялся по следующей формуле:  $95\% CI_{mean} = M \pm t \times m$ , где  $M$  – среднее значение;  $t$  – значение критерия Стьюдента, соответствующее выбранному уровню статистической значимости и числу степеней свободы;  $m$  – стандартная ошибка среднего значения (число степеней свободы равно  $n-1$ , где  $n$  – это число объектов исследования в выборке).

Исследование связи между количественными признаками осуществляли при помощи парного коэффициента линейной корреляции Пирсона ( $r$ ), где  $r = 0,7-1,0$  – сильная зависимость;  $r = 0,69-0,3$  – умеренная зависимость;  $r < 0,3$  – слабая зависимость. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости принимался равным 0,05.

### **ГЛАВА 3. ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ РЕПЕРФУЗИОННОГО СИНДРОМА ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ЦИТОФЛАВИНОМ**

#### **3.1. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы у пациентов с острым инфарктом миокарда при реперфузии на фоне коррекции цитофлавином**

Для оценки роли процессов пероксидации липидов (ПОЛ) в механизмах развития ранних реперфузионных нарушений при остром инфаркте миокарда у обследованных пациентов проводилось динамическое исследование на различных этапах реваскуляризации коронарной артерии (КА) при стандартной терапии и при дополнительном введении цитофлавина основных показателей системы ПОЛ / АОЗ, а также гликолитического фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), обеспечивающего образование НАДФН и стабилизацию свободно-радикальных процессов (таблицы 1-3).

У пациентов группы сравнения с острым инфарктом миокарда на фоне стандартной терапии динамика показателей гидроперекисей липидов (ГЛ), диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) на различных этапах исследования представлена в таблице 1. Выявлено статистически значимое увеличение средних показателей ГЛ через 60 минут и 12 часов после реваскуляризации коронарной артерии соответственно на 18,44 % ( $p < 0,01$ ) и 23,75 % ( $p < 0,001$ ), ДК – через 12 часов после реваскуляризации на 19,02 % ( $p < 0,01$ ), уменьшение МДА через 60 минут после реваскуляризации на 28,07 % ( $p < 0,001$ ) и увеличение через 12 часов после реваскуляризации на 24,56 % ( $p < 0,001$ ). Динамика показателей в 1 подгруппе основной группы на фоне дополнительного введения цитофлавина характеризовалась статистически значимым уменьшением средних показателей ДК через 60 минут и 12 часов после реваскуляризации соответственно на 13,00 % ( $p < 0,05$ )

и 16,58 % ( $p < 0,05$ ), МДА – через 60 минут после ревазуляризации на 23,64 % ( $p < 0,001$ ).

Таблица 1 – Показатели продуктов ПОЛ (нмоль/мл) в крови пациентов острым инфарктом миокарда на фоне стандартной терапии и терапии, дополненной введением цитофлавина ( $M \pm m$ )

Группы пациентов	Этапы исследования	ГЛ	ДК	МДА
Группа сравнения (стандартная терапия, $n=60$ )	до ревазуляризации КА	$32,0 \pm 0,65$	$41,0 \pm 0,91$	$5,7 \pm 0,17$
	через 60 минут после ревазуляризации КА	$37,9 \pm 0,69$ $p_1 < 0,01$	$44,8 \pm 0,86$	$4,1 \pm 0,13$ $p_1 < 0,001$
	через 12 часов после ревазуляризации КА	$39,6 \pm 0,52$ $p_1 < 0,001$	$48,8 \pm 0,78$ $p_1 < 0,01$	$7,1 \pm 0,13$ $p_1 < 0,001$
1 подгруппа основной группы (стандартная терапия + цитофлавин, $n=46$ )	до ревазуляризации КА	$34,6 \pm 0,63$	$41,6 \pm 1,13$	$5,5 \pm 0,18$
	через 60 минут после ревазуляризации КА	$36,0 \pm 0,81$	$36,2 \pm 0,75$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,01$	$4,2 \pm 0,09$ $p_2 < 0,001$
	через 12 часов после ревазуляризации КА	$32,0 \pm 0,50$ $p_3 < 0,01$	$34,7 \pm 1,17$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,001$	$5,1 \pm 0,14$ $p_3 < 0,001$

Примечание:  $p_1$  – статистически значимые различия между показателями в группе сравнения,  $p_2$  – статистически значимые различия между показателями в основной группе 1 подгруппы,  $p_3$  – статистически значимые различия между показателями группы сравнения и основной группы 1 подгруппы.

Таблица 2 – Показатели компонентов АОЗ крови у пациентов острым инфарктом миокарда на фоне стандартной терапии и терапии, дополненной введением цитофлавина ( $M \pm m$ )

Группы пациентов	Этапы исследования	ЦП, мкг/мл	Вит. Е, мкг/мл	Кат, мкмоль $H_2O_2$ л <sup>-1</sup> с <sup>-1</sup>
Группа сравнения (стандартная терапия, n=60)	до ревазуляризации КА	24,8 ± 0,65	44,7 ± 0,56	124,0 ± 1,21
	через 60 минут после ревазуляризации КА	20,6 ± 0,47 $p_1 < 0,05$	40,9 ± 0,95	108,0 ± 1,72 $p_1 < 0,05$
	через 12 часов после ревазуляризации КА	21,2 ± 0,52 $p_1 < 0,05$	38,4 ± 0,78 $p_1 < 0,05$	106,0 ± 1,94 $p_1 < 0,05$
1 подгруппа основной группы (стандартная терапия + цитофлавин, n=46)	до ревазуляризации КА	24,1 ± 0,72	42,5 ± 0,90	126,0 ± 2,26
	через 60 минут после ревазуляризации КА	23,6 ± 0,68 $p_3 < 0,01$	42,8 ± 0,77	120,0 ± 2,48 $p_3 < 0,05$
	через 12 часов после ревазуляризации КА	26,6 ± 0,59 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,001$	46,6 ± 0,95 $p_3 < 0,001$	130,0 ± 1,96 $p_3 < 0,001$

Примечание:  $p_1$  – статистически значимые различия между показателями в группе сравнения,  $p_2$  – статистически значимые различия между показателями в основной группе 1 подгруппы,  $p_3$  – статистически значимые различия между показателями группы сравнения и основной группы 1 подгруппы.

Относительно группы сравнения в 1 подгруппе основной группы выявлено значимое уменьшение средних показателей ГЛ через 12 часов после ревазуляризации коронарной артерии на 19,19 % ( $p < 0,01$ ), ДК – через

60 минут и 12 часов после ревааскуляризации соответственно на 19,20 % ( $p < 0,01$ ) и 28,89 % ( $p < 0,001$ ), МДА – через 12 часов после ревааскуляризации на 28,17 % ( $p < 0,001$ ) (таблица 1).

Анализ состояния АОЗ показал (таблица 2), что в группе сравнения средние значения церрулоплазмина (ЦП) значительно уменьшались через 60 минут и 12 часов после ревааскуляризации соответственно на 16,93 % ( $p < 0,05$ ) и 14,52 % ( $p < 0,05$ ), витамина Е (Вит. Е) – через 12 часов после ревааскуляризации на 14,09 % ( $p < 0,05$ ), активность каталазы (Кат) – через 60 минут и 12 часов после ревааскуляризации соответственно на 12,90 % ( $p < 0,05$ ) и 14,51 % ( $p < 0,05$ ). Показатели активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) также уменьшались через 60 минут и 12 часов после ревааскуляризации соответственно на 21,57 % ( $p < 0,001$ ) и 23,53 % ( $p < 0,001$ ) (таблица 3).

Динамика показателей АОЗ в 1 подгруппе основной группы на фоне дополнительного введения цитофлавина характеризовалась статистически значимым увеличением через 12 часов после ревааскуляризации показателей ЦП на 10,37 % ( $p < 0,05$ ) (таблица 2) и активности Г-6-ФДГ на 24,75 % ( $p < 0,001$ ) (таблица 3). Относительно группы сравнения в 1 подгруппе основной группы показатели ЦП и Вит. Е через 12 часов после ревааскуляризации увеличивались соответственно на 25,47% ( $p < 0,001$ ) и 21,35% ( $p < 0,001$ ), активность Кат – через 60 минут и 12 часов после ревааскуляризации соответственно на 11,11% ( $p < 0,05$ ) и 22,64% ( $p < 0,001$ ), Г-6-ФДГ – через 12 часов после ревааскуляризации на 61,54% ( $p < 0,001$ ) (таблица 3).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение цитофлавина в комплексе со стандартной терапией при ревааскуляризации коронарной артерии у пациентов с острым инфарктом миокарда в раннем периоде ограничивает развитие окислительного стресса, вызванного патохимическими реакциями ишемически-реперфузионного каскада, способствуя тем самым уменьшению возникновения ранних реперфузионных нарушений в системе ПОЛ / АОЗ.

Дальнейшее исследование отсроченного эффекта цитофлавина подтвердило выраженный антиоксидантный эффект, корректирующий дисбаланс в системе ПОЛ / АОЗ, возникающий в позднем периоде реваскуляризации миокарда (на 7 сутки после реваскуляризации коронарной артерии).

Таблица 3 – Показатели глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в крови пациентов острым инфарктом миокарда на фоне стандартной терапии и терапии, дополненной введением цитофлавина ( $M \pm m$ )

Группы пациентов	Этап исследований	Г-6-ФДГ, мкмоль НАДФН л <sup>-1</sup> с <sup>-1</sup>
Группа сравнения (стандартная терапия, n=60)	до реваскуляризации КА	10,2 ± 0,26
	через 60 минут после реваскуляризации КА	8,0 ± 0,17 p <sub>1</sub> <0,001
	через 12 часов после реваскуляризации КА	7,8 ± 0,22 p <sub>1</sub> <0,001
1 подгруппа основной группы (стандартная терапия + цитофлавин, n=46)	до реваскуляризации КА	10,1 ± 0,23
	через 60 минут после реваскуляризации КА	9,8 ± 0,27
	через 12 часов после реваскуляризации КА	12,6 ± 0,24 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001

Примечание: p<sub>1</sub> – статистически значимые различия между показателями в группе сравнения, p<sub>2</sub> – статистически значимые различия между показателями в основной группе 1 подгруппы, p<sub>3</sub> – статистически значимые различия между показателями группы сравнения и основной группы 1 подгруппы.

Динамика содержания продуктов ПОЛ в плазме крови пациентов с острым инфарктом миокарда в отсроченном периоде представлена в таблице

4. В группе сравнения на фоне стандартной терапии выявлено статистически значимое уменьшение средних показателей ГЛ на 14,14 % ( $p < 0,05$ ), ДК – на 16,80 % ( $p < 0,05$ ) и МДА – на 15,27 % ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4 – Динамика содержания продуктов ПОЛ (нмоль/мл) в плазме крови пациентов острым инфарктом миокарда на фоне стандартной терапии и терапии, дополненной введением цитофлавина ( $M \pm m$ )

Группы пациентов	Этапы исследования	ГЛ	ДК	МДА
Группа сравнения (стандартная терапия, n=60)	через 24 часа после реваскуляризации КА	39,6± 1,01	48,8± 1,07	7,2± 0,32
	7 сутки после реваскуляризации КА	34,0± 0,97 $p_1 < 0,05$	40,6± 1,11 $p_1 < 0,05$	6,1 ± 0,4 $p_1 < 0,05$
2 подгруппа основной группы (стандартная терапия + цитофлавин, n=46)	через 24 часа после реваскуляризации КА	36,3±1,17	38,6±1,15 $p_2 < 0,001$	6,2±0,22 $p_2 < 0,05$
	7 сутки после реваскуляризации КА	28,6±0,88 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	32,5±1,12 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,01$	5,0 ±0,3 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$

Примечание:  $p_1$  – статистически значимые различия между показателями в группе сравнения,  $p_2$  – статистически значимые различия между показателями в основной группе 2 подгруппы,  $p_3$  – статистически значимые различия между показателями группы сравнения и основной группы 2 подгруппы.

Относительно группы сравнения средние показатели ДК через 24 часа после реваскуляризации коронарной артерии уменьшались на 20,90 % ( $p < 0,001$ ) и МДА – на 13,89 % ( $p < 0,05$ ); на 7 сутки ГЛ – на 15,88 % ( $p < 0,05$ ), ДК – на 19,95 % ( $p < 0,01$ ) и МДА – на 18,03 % ( $p < 0,01$ ).

Анализ состояния системы АОЗ в отсроченном периоде показал, что в

группе сравнения на 7 сутки после реваскуляризации коронарной артерии средние показатели ЦП увеличивались на 11,79 % ( $p < 0,05$ ), активность Кат на 20,75 % ( $p < 0,05$ ) и Г-6-ФДГ – на 15,38 % ( $p < 0,05$ ), а содержание Вит. Е уменьшилось на 10,66 % ( $p < 0,05$ ) (таблица 5).

Таблица 5 – Показатели системы АОЗ в крови у пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне стандартной терапии и терапии, дополненной введением цитофлавина ( $M \pm m$ )

Группы пациентов	Этапы исследования	ЦП, мкг/мл	Вит. Е, мкг/мл	Кат, мкмоль $H_2O_2$ $л^{-1}c^{-1}$	Г-6-ФДГ, мкмоль НАДФН $л^{-1}c^{-1}$
Группа сравнения (стандартная терапия, n=60)	через 24 часа после реваскуляризации КА	21,2±0,73	39,4±1,09	106±4,8	7,8± 0,8
	7 сутки после реваскуляризации КА	23,7±0,85 $p_1 < 0,05$	35,3± 1,0 $p_1 < 0,05$	128±4,2 $p_1 < 0,05$	9,0± 0,5 $p_1 < 0,05$
2 подгруппа основной группы (стандартная терапия + цитофлавин, n=46)	через 24 часа после реваскуляризации КА	23,8±0,87 $p_2 < 0,05$	39,8±1,13	122,6±4,5 $p_2 < 0,05$	10,9± 1,1 $p_2 < 0,001$
	7 сутки после реваскуляризации КА	28,5±0,91 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	45,8±1,21 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,001$	146± 5,5 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	14,1± 1,5 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,001$

Примечание:  $p_1$  – статистически значимые различия между показателями в группе сравнения,  $p_2$  – статистически значимые различия между показателями в основной группе 2 подгруппы,  $p_3$  – статистически значимые различия между показателями группы сравнения и основной группы 2 подгруппы.

Во 2 подгруппе основной группы на фоне дополнительного введения цитофлавина динамика содержания продуктов ПОЛ характеризовалась статистически значимым уменьшением средних показателей ГЛ на 21,21 % ( $p < 0,001$ ), ДК – на 15,80 % ( $p < 0,05$ ) и МДА – на 19,35% ( $p < 0,001$ ).

Во 2 подгруппе основной группы статистически значимо увеличивались все компоненты АОЗ: ЦП – на 19,75% ( $p < 0,05$ ), Вит. Е – на 15,07 % ( $p < 0,05$ ), активность Кат – на 19,67 % ( $p < 0,05$ ) и Г-6-ФДГ – на 29,36 % ( $p < 0,001$ ).

Относительно группы сравнения во 2 подгруппе основной группы показатели ЦП, Кат и Г-6-ФДГ увеличивались через 24 часа после реваскуляризации коронарной артерии на 12,26 % ( $p < 0,05$ ), 15,66 % ( $p < 0,05$ ) и 39,74 % ( $p < 0,001$ ) соответственно; на 7 сутки ЦП и Вит. Е, Кат и Г-6-ФДГ – на 20,25 % ( $p < 0,05$ ), 29,75 % ( $p < 0,001$ ), 14,06 % ( $p < 0,05$ ) и 56,66 % ( $p < 0,001$ ) соответственно.

С учетом достоверности полученных результатов можно сделать вывод о том, что у пациентов с острым инфарктом миокарда ранний и поздний период реваскуляризации коронарной артерии на фоне дополнительного введения цитофлавина характеризуется выраженным антиокислительным и метаболотропным эффектом, ориентированным на повышение активности НАДФН-зависимых дегидрогеназ, главным образом, Г-6-ФДГ, что улучшает энергетический обмен и сократительные свойства миокарда.

### **3.2. Кислотно-основное состояние, газовый состав, кислородный статус и метаболиты артериальной крови у пациентов с острым инфарктом миокарда при реперфузии на фоне коррекции цитофлавином**

Для оценки ранних системных нарушений метаболизма у обследованных пациентов с острым инфарктом миокарда на различных этапах реваскуляризации коронарной артерии проводилось исследование показателей кислотно-основного состояния (КОС), газового состава, кислородного статуса и основных метаболитов артериальной крови на фоне

стандартной терапии и дополнительного введения цитофлавина (таблицы 6-8).

Динамика показателей КОС на различных этапах реваскуляризации КА отражена в таблице 6.

Таблица 6 – Показатели КОС артериальной крови у пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне стандартной терапии и терапии, дополненной введением цитофлавина ( $M \pm m$ )

Группы пациентов	Этапы исследования	pH	BE, ммоль/л
Группа сравнения (стандартная терапия, n=60)	до реваскуляризации КА	7,36±0,05	-8,0±0,12
	через 60 минут после реваскуляризации КА	7,32±0,02 p <sub>1</sub> <0,05	-6,6±0,10 p <sub>1</sub> <0,05
	через 24 часа после реваскуляризации КА	7,35±0,06	-4,2±0,20 p <sub>1</sub> <0,001
1 подгруппа основной группы (стандартная терапия + цитофлавин, n=46)	до реваскуляризации КА	7,32±0,01	-8,1±0,11
	через 60 минут после реваскуляризации КА	7,36±0,06 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	-2,2±0,09 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001
	через 24 часа после реваскуляризации КА	7,38±0,02 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	-1,3±0,07 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001

Примечание: p<sub>1</sub> – статистически значимые различия между показателями в группе сравнения, p<sub>2</sub> – статистически значимые различия между показателями в основной группе 2 подгруппы, p<sub>3</sub> – статистически значимые различия между показателями группы сравнения и основной группы 2 подгруппы.

Таблица 7 – Показатели газового состава и кислородного статуса артериальной крови у пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне стандартной терапии и терапии, дополненной введением цитофлавина ( $M \pm m$ )

Группы пациентов	Этапы исследования	pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	PaO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	SaO <sub>2</sub> , %	HbO <sub>2</sub> , %	COHb, %	ctO <sub>2</sub> , об %	p50, мм рт. ст.
Группа сравнения (стандартная терапия, n=60)	до реваскуляризации КА	35,0±1,8	80,0±2,6	93,5±1,5	90,3±1,8	2,4±0,1	15,4±0,5	23,3±1,5
	через 60 минут после реваскуляризации КА	32,1±2,0	75,5±3,2	94,0±1,8	91,6±2,2	2,7±0,2 p <sub>1</sub> <0,05	13,8±0,3 p <sub>1</sub> <0,05	27,2±1,6 p <sub>1</sub> <0,05
	через 24 часа после реваскуляризации КА	30,0±1,6 p <sub>1</sub> <0,05	75,0±2,8	93,5±1,6	90,8±1,5	2,4±0,2	12,9±0,4 p <sub>1</sub> <0,05	30,5±1,5 p <sub>1</sub> <0,001
1 подгруппа основной группы (стандартная терапия + цитофлавин, n=46)	до реваскуляризации КА	34,5±1,5	78,5±2,1	92,4±1,0	89,1±1,0	2,5±0,3	14,6±0,3	26,2±1,8
	через 60 минут после реваскуляризации КА	35,8±1,1 p <sub>3</sub> <0,05	80,2±2,0	96,4±1,0	93,5±1,6 p <sub>2</sub> <0,05	2,2±0,2 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	15,9±0,5 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	24,0±2,0 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05
	через 24 часа после реваскуляризации КА	38,0±1,6 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,01	88,6±2,1 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	98,8±1,0 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	96,0±1,0 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	1,8±0,1 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> <0,01	16,4±0,5 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,01	24,5±1,4 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05

Примечание: p<sub>1</sub> – статистически значимые различия между показателями в группе сравнения, p<sub>2</sub> – статистически значимые различия между показателями в основной группе 2 подгруппы, p<sub>3</sub> – статистически значимые различия между показателями группы сравнения и основной группы 2 подгруппы.

В группе сравнения при исходном нормальном значении рН через 60 минут после реваскуляризации коронарной артерии было отмечено достоверное уменьшение его показателей ( $p < 0,05$ ) с последующей нормализацией показателей через 24 часа после реваскуляризации коронарной артерии. Уровень дефицита оснований (ВЕ) уменьшился на 17,50 % ( $p < 0,05$ ) через 60 минут и на 47,50 % ( $p < 0,001$ ) через 24 часа после реваскуляризации, так и не достигнув нормативных значений.

В 1 подгруппе основной группы ацидотический сдвиг рН регистрировался до реваскуляризации ( $p < 0,05$ ) с последующей нормализацией его уровня через 60 минут и через 24 часа после реваскуляризации коронарной артерии (таблица 6). Уровень ВЕ нормализовался, снизившись на 72,84 % ( $p < 0,001$ ) через 60 минут и 83,95 % ( $p < 0,001$ ) через 24 часа после реваскуляризации коронарной артерии.

Относительно группы сравнения в 1 подгруппе основной группы показатели рН были значимо выше через 60 минут и через 24 часа после реваскуляризации коронарной артерии ( $p < 0,05$ ). Показатели ВЕ через 60 минут уменьшились на 66,66 % ( $p < 0,001$ ) и через 24 часа после реваскуляризации коронарной артерии – на 69,05 % ( $p < 0,001$ ) (таблица 6).

Динамика показателей газового состава и кислородного статуса артериальной крови представлена в таблице 7.

У пациентов группы сравнения через 24 часа после реваскуляризации коронарной артерии отмечено статистически значимое уменьшение показателей парциального давления углекислого газа ( $pCO_2$ ) в артериальной крови на 14,28 % ( $p < 0,05$ ). При этом показатели парциального давления кислорода ( $PaO_2$ ), сатурации артериальной крови кислородом ( $SaO_2$ ) и оксигемоглобина ( $HbO_2$ ) статистически значимо не изменялись на различных этапах реваскуляризации. Показатели процентного содержания кислорода ( $ctO_2$ ) уменьшились через 60 минут после реваскуляризации коронарной артерии на 10,39 % ( $p < 0,05$ ) и через 24 часа – на 16,23 % ( $p < 0,05$ ). Через 60 минут после реваскуляризации коронарной артерии отмечено увеличение

показателей карбоксигемоглобина (СОHb) на 12,50 % ( $p < 0,05$ ). Показатели напряжения кислорода при насыщении гемоглобина крови кислородом на 50 % ( $p_{50}$ ) увеличились через 60 минут после реваскуляризации на 16,74 % ( $p < 0,05$ ) и через 24 часа – на 30,90 % ( $p < 0,001$ ).

В 1 подгруппе основной группы через 24 часа после реваскуляризации коронарной артерии отмечалось статистически значимое увеличение показателей  $pCO_2$  на 10,14 % ( $p < 0,05$ ),  $PaO_2$  – на 12,86 % ( $p < 0,05$ ) и  $SaO_2$  на 6,93 % ( $p < 0,05$ ). Через 60 минут и через 24 часа после реваскуляризации коронарной артерии выявлено значимое увеличение показателей  $HbO_2$  на 4,6% ( $p < 0,05$ ) и 7,74% ( $p < 0,05$ ), а так же  $ctO_2$  на 8,90 % ( $p < 0,05$ ) и 12,33 % ( $p < 0,05$ ), соответственно. Тогда как показатели СОHb уменьшились через 60 минут на 12,00 % ( $p < 0,05$ ) и через 24 часа – на 28,00 % ( $p < 0,01$ ). Показатели  $p_{50}$  также статистически значимо уменьшались через 60 минут и через 24 часа после реваскуляризации на 8,39 % ( $p < 0,05$ ) и 6,49% ( $p < 0,05$ ), соответственно.

Относительно группы сравнения в 1 подгруппе основной группы после реваскуляризации коронарной артерии показатели  $pCO_2$  увеличивались через 60 минут на 11,53 % ( $p < 0,05$ ) и через 24 часа – на 26,66 % ( $p < 0,01$ ). Через 24 часа после реваскуляризации коронарной артерии также было отмечено статистически значимое увеличение показателей  $PaO_2$  на 18,13 % ( $p < 0,05$ ),  $SaO_2$  на 5,67 % ( $p < 0,05$ ) и  $HbO_2$  на 5,52 % ( $p < 0,05$ ). Показатели СОHb и  $p_{50}$  через 60 минут после реваскуляризации коронарной артерии уменьшились на 18,52 % ( $p < 0,05$ ) и 11,76 % ( $p < 0,05$ ), через 24 часа – на 25,00 % ( $p < 0,01$ ) и 19,67% ( $p < 0,05$ ). Показатели  $ctO_2$  увеличились через 60 минут после реваскуляризации коронарной артерии на 15,22 % ( $p < 0,05$ ) и через 24 часа – на 27,13 % ( $p < 0,01$ ).

Динамика содержания основных метаболитов у обследованных пациентов на различных этапах реваскуляризации коронарной артерии представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Содержание глюкозы и лактата у пациентов острым инфарктом миокарда на фоне стандартной терапии и терапии, дополненной введением цитофлавина ( $M \pm m$ )

Группы пациентов	Этапы исследования	Глюкоза, ммоль/л	Лактат, ммоль/л
Группа сравнения (стандартная терапия, n=60)	до реваскуляризации КА	7,4±0,6	2,3±0,2
	сразу после реваскуляризации КА	7,8±0,8	3,4±0,3 $p_1 < 0,001$
	через 24 часа после реваскуляризации КА	6,9±0,3	3,5±0,3 $p_1 < 0,001$
1 подгруппа основной группы (стандартная терапия + цитофлавин, n=46)	до реваскуляризации КА	7,8±0,5	2,2±0,2
	сразу после реваскуляризации КА	6,2±0,5 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	1,9±0,1 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,001$
	через 24 часа после реваскуляризации КА	5,5±0,2 $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,05$	1,5±0,2 $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

Примечание:  $p_1$  – статистически значимые различия между показателями в группе сравнения,  $p_2$  – статистически значимые различия между показателями в основной группе 2 подгруппы,  $p_3$  – статистически значимые различия между показателями группы сравнения и основной группы 2 подгруппы.

Следует отметить, что у пациентов в обеих группах уровень глюкозы в крови до реваскуляризации коронарной артерии был выше нормы. При этом в группе сравнения на этапах после реваскуляризации статистически значимых изменений в показателях глюкозы выявлено не было, а показатели лактата увеличивались через 60 минут после реваскуляризации коронарной артерии на 47,82 % ( $p < 0,001$ ) и через 24 часа – на 52,17% ( $p < 0,001$ ).

В 1 подгруппе основной группы показатели глюкозы и лактата уменьшались через 60 минут после реваскуляризации коронарной артерии на 20,51 % ( $p < 0,05$ ) и 13,63% ( $p < 0,05$ ), через 24 часа – 29,49 % ( $p < 0,01$ ) и 31,81 % ( $p < 0,001$ ).

Относительно группы сравнения в 1 подгруппе основной группы показатели глюкозы и лактата сразу после реваскуляризации снизились на 20,51 % ( $p < 0,05$ ) и на 44,12 % ( $p < 0,001$ ), через 24 часа – на 20,29 % ( $p < 0,05$ ) и 57,14 % ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, применение цитофлавина на фоне стандартной терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда в раннем периоде после реваскуляризации коронарной артерии способствует положительной динамике системных метаболических нарушений и сдвигов гомеостаза, вызванных реперфузией ишемизированного миокарда, за счет улучшения тканевого дыхания и активации энергообеспечения клеток: стабилизации уровня дефицита оснований, увеличению парциального давления и содержания кислорода, насыщения гемоглобина кислородом и уровня оксигемоглобина, снижению уровня карбоксигемоглобина, коррекции метаболического ацидоза, гипокапнии, стрессорной гипергликемии и гиперлактатемии.

### **3.3. Динамика показателей глобальной сократительной способности левого желудочка у пациентов с острым инфарктом миокарда при реперфузии на фоне коррекции цитофлавином**

Оценка локальных метаболических нарушений в миокарде при остром инфаркте, возникающих в позднем периоде реваскуляризации, у обследованных пациентов проводилось на основе динамического исследования показателей глобальной сократительной способности левого желудочка при стандартной терапии и дополнительном введении цитофлавина. Следует отметить, что повреждение миокарда связано с

уменьшением систолической функции левого желудочка, в частности фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Снижение фракции выброса – независимый предиктор летального и других серьезных нежелательных исходов в отдаленном периоде у пациентов с острым инфарктом миокарда.

Таблица 9 – Показатели глобальной сократительной способности левого желудочка у пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне стандартной терапии и терапии, дополненной введением цитофлавина ( $M \pm m$ )

Группы пациентов	Этапы исследования	КДО ЛЖ, см <sup>3</sup>	КСО ЛЖ, см <sup>3</sup>	ФВ ЛЖ, %
Группа сравнения (стандартная терапия, n=60)	через 24 часа после реваскуляризации КА	124,5±3,22	58,6±3,86	52,2±2,11
	7 сутки после реваскуляризации КА	129,8±3,95	63,6±3,44	54,5±2,86
	при выписке	136,5±4,45 $p_1 < 0,05$	63,5 ± 2,15 $p_1 < 0,05$	52,0 ± 2,1
2 подгруппа основной группы (стандартная терапия + цитофлавин, n=46)	через 24 часа после реваскуляризации КА	120,6±3,45	54,5±2,12	51,9±2,08
	7 сутки после реваскуляризации КА	116,0±2,84 $p_3 < 0,05$	52,2±1,88 $p_3 < 0,05$	58,8±1,16 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
	при выписке	113,6 ± 2,10 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	51,5 ± 1,25 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$	56,5 ± 1,09 $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$

Примечание:  $p_1$  – статистически значимые различия между показателями в группе сравнения,  $p_2$  – статистически значимые различия между показателями в основной группе 2 подгруппы,  $p_3$  – статистически значимые различия между показателями группы сравнения и основной группы 2 подгруппы.

При анализе показателей глобальной сократительной способности левого желудочка были получены следующие результаты, которые представлены в таблице 9.

В группе сравнения показатели конечно-диастолического объема левого желудочка и конечно-систолического объема левого желудочка (статистически значимо увеличивались при выписке на 9,67 % ( $p < 0,05$ ) и 8,36 % ( $p < 0,05$ ), соответственно. В показателях фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) статистически значимых изменений выявлено не было.

Во 2 подгруппе основной группы показатели конечно-диастолического объема левого желудочка и конечно-систолического объема левого желудочка значимо уменьшались при выписке на 5,80 % ( $p < 0,05$ ) и 5,50 % ( $p < 0,05$ ), соответственно. Показатели фракции выброса левого желудочка наоборот увеличилась на 7 сутки после реваскуляризации коронарной артерии – на 13,29 % ( $p < 0,05$ ) и при выписке – на 8,86 % ( $p < 0,05$ ).

Относительно группы сравнения во 2 подгруппе основной группы показатели конечно-диастолического объема левого желудочка и конечно-систолического объема левого желудочка уменьшились на 7 сутки после реваскуляризации коронарной артерии – на 10,63 % ( $p < 0,05$ ) и 17,92 % ( $p < 0,05$ ), при выписке – на 16,78 % ( $p < 0,05$ ) и 18,90 % ( $p < 0,05$ ). Показатели фракции выброса левого желудочка увеличились на 7 сутки после реваскуляризации на 7,89 % ( $p < 0,05$ ), а при выписке на 8,65 % ( $p < 0,05$ ).

На основании полученных результатов можно заключить, что выраженный метаболотропный эффект цитофлавина на фоне стандартной терапии, применяемой после реваскуляризации коронарной артерии, способствует улучшению показателей глобальной сократительной способности миокарда левого желудочка в отсроченном периоде.

### 3.4. Динамика маркеров повреждения миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда при реперфузии на фоне коррекции цитофлавином

Дополнительно к оценке сократительной способности миокарда при остром инфаркте миокарда в позднем периоде ревазуляризации у обследованных пациентов проводилось исследование в крови кардиоспецифических ферментов – маркеров повреждения миокарда, показатели которых представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Показатели маркеров повреждения миокарда в крови пациентов острым инфарктом миокарда на фоне стандартной терапии и терапии, дополненной введением цитофлавина ( $M \pm m$ )

Группы пациентов	Этапы исследования	Тропонин I, нг/мл	КФК, Е/л
Группа сравнения (стандартная терапия, n=60)	1 сутки	11,36±3,25	436,0±10,48
	7 сутки	6,78±1,25 $p_1 < 0,001$	224,5±7,24 $p_1 < 0,001$
2 подгруппа основной группы (стандартная терапия + цитофлавин, n=46)	1 сутки	10,28±3,02 $p_3 < 0,05$	448,5±11,02
	7 сутки	1,30±0,75 $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	146,0±4,36 $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

Примечание:  $p_1$  – статистически значимые различия между показателями в группе сравнения,  $p_2$  – статистически значимые различия между показателями в основной группе 2 подгруппы,  $p_3$  – статистически значимые различия между показателями группы сравнения и основной группы 2 подгруппы.

В группе сравнения отмечено уменьшение показателей тропонина I и креатинфосфокиназы (КФК) на 7 сутки после ревазуляризации коронарной

артерии на 40,32 % ( $p < 0,001$ ) и 48,50 % ( $p < 0,001$ ).

Во 2 подгруппе основной группы уменьшение показателей тропонина I и КФК на 7 сутки после реваскуляризации коронарной артерии происходило на 87,35 % ( $p < 0,001$ ) и 67,44 % ( $p < 0,001$ ).

Относительно группы сравнения во 2 подгруппе основной группы показатели тропонина I в 1 сутки и на 7 сутки после реваскуляризации коронарной артерии уменьшились на 9,02 % ( $p < 0,05$ ) и 80,82 % ( $p < 0,001$ ) соответственно. Показатели КФК уменьшились на 7 сутки после реваскуляризации коронарной артерии на 34,97 % ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, применение цитофлавина у пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне стандартной терапии способствует уменьшению повреждения миокарда за счет ограничения клеточного объема ишемически-реперфузионной травмы и сохранения жизнеспособности кардиомиоцитов, обусловленных уменьшением уровня тропонина I и креатинфосфокиназы и увеличением потребления кислорода.

### **3.5. Анализ частоты развития нарушений ритма сердца у пациентов острым инфарктом миокарда при реперфузии на фоне коррекции цитофлавином**

С целью уточнения возможной роли применения цитофлавина в изменении числа реперфузионных аритмий в исследуемых группах был проведен анализ частоты развития нарушений ритма сердца и произведен расчет относительных рисков (таблица 11).

При проведении статистического сравнения числа конечных точек выявлено, что среди пациентов группы сравнения на фоне стандартной терапии интраоперационно в момент восстановления кровотока в инфаркт-зависимой артерии значимо чаще регистрировались (как проявления реперфузионного синдрома) фибрилляция желудочков у 3 (5,0 %),

суправентрикулярная тахикардия – у 2 (3,33 %) и синусовая брадикардия – у 5 (8,33 %).

У пациентов 1 подгруппы основной группы на фоне применения цитофлавина в комплексе со стандартной терапией зарегистрирован единичный эпизод суправентрикулярной тахикардии (2,17 %).

Таблица 11 – Сравнение абсолютного числа развития нарушений ритма сердца у пациентов с острым инфарктом миокарда в зависимости от особенностей лечения

Вид нарушения ритма сердца	Группа сравнения (n=60), %	1 подгруппа основной группы (n=46), %	P
Суправентрикулярная тахикардия	2 (3,33)	1 (2,17)	0,815
Синусовая брадикардия	5 (8,33)	-	
Фибрилляция желудочков	3 (5,0)	-	
Итого	10 (16,66)	1 (2,17)	<0,05

Примечание: Данные приведены в виде числа и процентного содержания от общего количества пациентов в группе. P – значимость различий при сравнении группы сравнения и 1 подгруппы основной группы.

При сопоставлении частоты развития различных видов реперфузионных аритмий у пациентов исследуемых групп достоверные различия выявлено не было ( $\chi^2 = 0,055$ ,  $p = 0,815$ ). Однако по общему количеству реперфузионных аритмий между исследуемыми группами была отмечена значимая зависимость ( $\chi^2 = 4,43$ ,  $p < 0,05$ ). Относительный риск развития нарушений сердечного ритма у пациентов группы сравнения, не получавших цитофлавин в дополнение к стандартной терапии, составил 7,667 (95% ДИ

1,018 – 57,763) по сравнению с пациентами, которым он вводился. Относительный риск развития нарушений сердечного ритма в 1 подгруппе основной группы составил 1,533 (95% ДИ: 0,143 – 16,396).

Таким образом, при статистическом сравнении по критерию эффективности применения цитофлавина у пациентов с острым инфарктом миокарда до и после реперфузии различия были выявлены лишь по общему признаку развития нарушений сердечного ритма. У пациентов со стандартной терапией ухудшается прогноз при увеличении относительного риска развития различных видов реперфузионных аритмий.

### **3.6. Корреляционные связи компонентов системы ПОЛ / АОЗ, показателей газового состава крови, глобальной сократительной способности миокарда, маркеров повреждения миокарда у пациентов острым инфарктом миокарда при реперфузии на фоне коррекции цитофлавином**

В таблицах 12-15 представлены данные, отражающие корреляционные связи между параметрами системы ПОЛ / АОЗ, газового состава и кислородтранспортной функции крови у пациентов, получавших стандартную терапию (группа сравнения) и терапию дополненную введением цитофлавина (1 подгруппа основной группы).

Общее количество корреляционных связей между рассматриваемыми параметрами в группе сравнения до реваскуляризации коронарной артерии (таблица 12) составило 9, из них 2 сильных и 7 средних по силе связей, 5 обратных и 4 прямых по направлению связи. В 1 подгруппе основной группы общее количество связей – 9, из них 4 сильных и 5 средних по силе связи, 6 обратных и 3 прямых по направлению связи.

В группах пациентов после реваскуляризации коронарной артерии (таблица 13) распределение и характер корреляционных связей был следующим. В группе сравнения общее количество связей составило 12, из

них 3 сильных и 9 средних, по направлению связи – 8 прямых и 4 обратных связи. В 1 подгруппе основной группы общее количество связей – 14, из них 9 сильных и 5 средних связей, по направлению связи – 7 прямых и 7 обратных связей.

Наблюдаемое увеличение силы и количества прямых связей в 1 подгруппе основной группы после реваскуляризации коронарной артерии по отношению к группе сравнения, может указывать на значимый вклад цитофлавина на фоне стандартной терапии в коррекцию окислительного стресса и связанного с ним гипоксически-ишемического и реперфузионного повреждения миокарда.

Таблица 12 – Корреляционная матрица компонентов системы ПОЛ / АОЗ, газового состава и кислородного статуса крови у пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне стандартной терапии и терапии, дополненной введением цитофлавина, до реваскуляризации коронарной артерии

Группы	Показатели	pCO <sub>2</sub>	pO <sub>2</sub>	SaO <sub>2</sub>	HbO <sub>2</sub>	HbCO
Группа сравнения	ГЛ	-0,33	-0,28	-0,17	<b>-0,54*</b>	0,17
	ДК	0,23	0,13	-0,42	0,36	0,12
	МДА	0,15	-0,26	<b>-0,63*</b>	0,32	<b>0,63*</b>
	Вит Е	0,23	0,13	-0,42	0,36	0,12
	ЦП	0,31	0,21	<b>0,56*</b>	0,48	0,26
	Г-6-ФДГ	<b>-0,63*</b>	<b>0,79*</b>	0,09	0,44	<b>-0,66*</b>
	Кат	<b>-0,87*</b>	<b>0,65*</b>	-0,10	0,29	0,10
1 подгруппа основной группы	ГЛ	0,01	0,18	-0,34	<b>-0,64*</b>	<b>-0,67*</b>
	ДК	0,40	-0,25	-0,41	0,28	0,11
	МДА	0,17	-0,17	<b>-0,67*</b>	0,03	-0,37
	Вит Е	0,22	0,20	-0,26	0,32	0,22
	ЦП	0,47	0,37	<b>0,67*</b>	0,41	0,37
	Г-6-ФДГ	<b>-0,69*</b>	<b>0,80*</b>	0,18	0,34	<b>-0,74*</b>
	Кат	<b>-0,73*</b>	<b>0,74*</b>	-0,24	0,38	0,24

Примечание: \* – статистически значимая связь при  $p < 0,05$ .

В подтверждение сказанному в исследуемых группах были выявлены следующие обратные корреляции в парах (таблица 12):

- сильная связь каталаза -  $pCO_2$  ( $r = -0,87$  и  $r = -0,73$  ( $p < 0,05$ )) соответственно в группе сравнения и в 1 подгруппе основной группы), умеренная связь Г-6-ФДГ -  $pCO_2$  ( $r = -0,63$  и  $r = -0,69$  ( $p < 0,05$ )) соответственно в группе сравнения и в 1 подгруппе основной группы) и ГЛ -  $HbO_2$  ( $r = -0,54$  и  $r = -0,64$  ( $p < 0,05$ )) соответственно в группе сравнения и в 1 подгруппе основной группы), сильная и умеренная связь Г-6-ФДГ -  $HbCO$  ( $r = -0,74$  и  $r = -0,60$  ( $p < 0,05$ )) соответственно в группе сравнения и в 1 подгруппе основной группы), умеренная связь МДА -  $SaO_2$  ( $r = -0,63$  и  $r = -0,67$  ( $p < 0,05$ )) соответственно в группе сравнения и в 1 подгруппе основной группы), умеренная связь ГЛ -  $HbCO$  ( $r = -0,67$  ( $p < 0,05$ )) в группе сравнения).

Прямые зависимости установлены в парах:

- сильная и умеренная связь каталаза -  $pO_2$  ( $r = 0,74$  и  $r = 0,65$  ( $p < 0,05$ )) соответственно в группе сравнения и в 1 подгруппе основной группы), сильная связь Г-6-ФДГ -  $pO_2$  ( $r = 0,79$  и  $r = 0,80$  ( $p < 0,05$ )) соответственно в группе сравнения и в 1 подгруппе основной группы), умеренная связь церулоплазмин -  $SaO_2$  ( $r = 0,56$  и  $r = 0,67$  ( $p < 0,05$ )) соответственно в группе сравнения и в 1 подгруппе основной группы), умеренная связь МДА -  $HbCO$  ( $r = 0,63$  ( $p < 0,05$ )) в группе сравнения).

Сравнительный анализ межсистемных взаимодействий после реваскуляризации коронарной артерии показал увеличение числа и силы корреляционных связей между исследуемыми параметрами, наиболее выраженными в 1 подгруппе основной группы, что может свидетельствовать о вовлечении цитохрома в механизмы регуляции антиокислительных и метаболотропных свойств миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда (таблица 13).

Были установлены следующие обратные корреляции в парах:

- умеренная и сильная связь  $pCO_2$  - Г-6-ФДГ ( $r = -0,54$  и  $r = -0,74$  ( $p < 0,05$ )) соответственно в группе сравнения и в 1 подгруппе основной группы)

и  $p\text{CO}_2$  - каталаза ( $r = -0,53$  и  $r = -0,70$  ( $p < 0,05$ ) соответственно в группе сравнения и в 1 подгруппе основной группы), сильная связь МДА -  $\text{SaO}_2$  и ( $r = -0,72$  ( $p < 0,05$ ) в 1 подгруппе основной группы), сильная связь МДА -  $\text{HbCO}$  ( $r = -0,73$  и  $r = -0,80$  ( $p < 0,05$ ) соответственно в группе сравнения и в 1 подгруппе основной группы), сильная связь ГЛ -  $\text{HbCO}$  ( $r = -0,70$  ( $p < 0,05$ ) в 1 подгруппе основной группы), умеренная связь Г-6-ФДГ -  $\text{HbCO}$  ( $r = -0,65$  и  $r = -0,71$  ( $p < 0,05$ ) соответственно в группе сравнения и в 1 подгруппе основной группы), умеренная связь каталаза -  $\text{HbCO}$  ( $r = -0,57$  ( $p < 0,05$ ) в 1 подгруппе основной группы).

Таблица 13 – Корреляционная матрица компонентов системы ПОЛ / АОЗ и показателей газового состава крови у пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне стандартной терапии и терапии, дополненной введением цитофлавина, после реваскуляризации коронарной артерии

Группы	Показатели	$p\text{CO}_2$	$p\text{O}_2$	$\text{SaO}_2$	$\text{HbO}_2$	$\text{HbCO}$
Группа сравнения	ГЛ	<b>0,86*</b>	<b>0,80*</b>	0,03	-0,36	0,15
	ДК	0,36	0,41	-0,09	0,38	<b>0,65*</b>
	МДА	0,09	-0,09	0,15	-0,47	<b>-0,73*</b>
	Вит Е	<b>0,60*</b>	<b>0,66*</b>	-0,26	-0,14	-0,03
	ЦП	0,24	0,31	<b>0,55*</b>	-0,20	-0,38
	Г-6-ФДГ	<b>-0,54*</b>	<b>0,55*</b>	-0,41	0,35	<b>-0,65*</b>
	Каталаза	<b>-0,53*</b>	<b>0,56*</b>	-0,31	0,17	-0,34
1 подгруппа основной группы	ГЛ	0,40	0,39	0,47	-0,46	<b>-0,70*</b>
	ДК	0,47	0,40	-0,45	0,47	<b>0,71*</b>
	МДА	0,31	0,47	<b>-0,72*</b>	0,24	<b>-0,80*</b>
	Вит Е	<b>0,65*</b>	<b>0,71*</b>	-0,31	0,35	0,34
	ЦП	0,49	<b>0,51*</b>	<b>0,65*</b>	0,35	0,47
	Г-6-ФДГ	<b>-0,74*</b>	<b>0,62*</b>	0,21	0,45	<b>-0,71*</b>
	Каталаза	<b>-0,70*</b>	<b>0,80*</b>	-0,31	0,47	<b>-0,57*</b>

Примечание: \* – статистически значимая связь при  $p < 0,05$ .

Прямые зависимости установлены в парах:

- сильная связь ГЛ -  $pO_2$  и ГЛ -  $pCO_2$  ( $r = 0,80$  и  $r = 0,86$  ( $p < 0,05$ ) соответственно в группе сравнения), умеренная и сильная связь ДК - НвСО ( $r = 0,65$  и  $r = 0,71$  ( $p < 0,05$ ) соответственно в группе сравнения и в 1 подгруппе основной группы), умеренная связь Вит. Е -  $pCO_2$  ( $r = 0,60$  и  $r = 0,65$  ( $p < 0,05$ ) соответственно в группе сравнения и в 1 подгруппе основной группы), умеренная и сильная связь витамин Е -  $pO_2$  ( $r = 0,66$  и  $r = 0,71$  ( $p < 0,05$ ) соответственно в группе сравнения и в 1 подгруппе основной группы), умеренная связь ЦП -  $pO_2$  ( $r = 0,55$  и  $r = 0,61$  ( $p < 0,05$ ) соответственно в группе сравнения и в 1 подгруппе основной группы), умеренная связь Г-6-ФДГ -  $pO_2$  ( $r = 0,55$  и  $r = 0,62$  ( $p < 0,05$ ) соответственно в группе сравнения и в 1 подгруппе основной группы), умеренная и сильная связь каталаза -  $pO_2$  ( $r = 0,56$  и  $r = 0,80$  ( $p < 0,05$ ) соответственно в группе сравнения и в 1 подгруппе основной группы).

В таблицах 14-15 представлены данные, отражающие корреляционные связи между параметрами системы ПОЛ / АОЗ, показателями глобальной сократительной способности миокарда и маркера и его повреждения у пациентов, получавших стандартную терапию (группа сравнения) и терапию дополненную введением цитофлавина (2 подгруппа основной группы). Общее количество корреляционных связей между рассматриваемыми параметрами в группе сравнения в 1 сутки после реваскуляризации коронарной артерии составило 10, из которых 6 сильных и 4 средние по силе связи. По направленности – 8 прямых и 2 обратных. Во 2 подгруппе основной группы общее количество корреляций – 24, из них 15 сильных и 9 средних, 14 прямых и 10 обратных связей (таблица 14).

Увеличение числа и тесноты связей во 2 подгруппе основной группы по отношению к группе сравнения может указывать на возможное развитие долговременных корреляций, возникающих на фоне применения цитофлавина при развитии реперфузионных изменений миокарда и его функциональной активности после реваскуляризации коронарной артерии в отсроченном периоде.

Таблица 14 – Корреляционная матрица компонентов системы ПОЛ / АОЗ и показателей глобальной сократительной способности миокарда, маркеров повреждения миокарда у пациентов острым инфарктом миокарда на фоне стандартной терапии и терапии дополненной введением цитофлавина в 1 сутки после реваскуляризации коронарной артерии

Группы	Показатели	КДО ЛЖ	КСО ЛЖ	ФВ	Тропонин I	КФК
Группа сравнения	ГЛ	<b>0,69*</b>	<b>0,58*</b>	<b>0,64*</b>	0,11	<b>0,58*</b>
	ДК	-0,30	0,16	<b>-0,85*</b>	0,44	-0,24
	МДА	-0,23	0,01	<b>-0,81*</b>	0,10	0,06
	Вит Е	0,35	-0,06	<b>0,84*</b>	-0,38	0,07
	ЦП	0,36	-0,07	<b>0,86*</b>	-0,32	0,17
	Г-6-ФДГ	0,24	-0,20	<b>0,92*</b>	-0,42	0,04
	Каталаза	-0,36	0,12	<b>0,87*</b>	0,42	-0,09
2 подгруппа основной группы	ГЛ	<b>0,87*</b>	<b>0,88*</b>	<b>-0,88*</b>	0,45	<b>0,72*</b>
	ДК	<b>0,74*</b>	<b>0,79*</b>	<b>-0,67*</b>	0,41	<b>0,68*</b>
	МДА	<b>0,71*</b>	<b>0,69*</b>	<b>-0,94*</b>	<b>0,65*</b>	<b>0,65*</b>
	Вит Е	<b>-0,67*</b>	<b>-0,76*</b>	<b>0,86*</b>	<b>-0,71*</b>	-0,45
	ЦП	-0,46	-0,40	<b>0,74*</b>	-0,46	-0,40
	Г-6-ФДГ	-0,48	-0,26	<b>0,62*</b>	<b>-0,79*</b>	<b>-0,68*</b>
	Каталаза	-0,46	-0,48	<b>0,56*</b>	<b>-0,82*</b>	<b>-0,76*</b>

Примечание: \* – статистически значимая связь при  $p < 0,05$ .

В подтверждение сказанному в исследуемых группах были выявлены следующие обратные корреляции в парах:

- сильная и умеренная связь ДК - ФВ ( $r = -0,85$  и  $r = -0,67$  ( $p < 0,05$ )) соответственно в группе сравнения и во 2 подгруппе основной группы), сильная связь МДА - ФВ ( $r = -0,81$  и  $r = -0,94$  ( $p < 0,05$ )) соответственно в группе сравнения и во 2 подгруппе основной группы), сильная связь Вит Е - КСО ЛЖ, Вит Е - тропонин I ( $r = -0,76$  и  $r = -0,71$ , ( $p < 0,05$ )) соответственно во 2 подгруппе основной группы), сильная и умеренная связь Г-6-ГДФ - тропонин I, Г-6-ГДФ - КФК ( $r = -0,79$  и  $r = -0,68$  ( $p < 0,05$ )) соответственно во 2 подгруппе основной группы), сильная связь каталаза - тропонин I, каталаза –

КФК ( $r = -0,82$  и  $r = -0,76$  ( $p < 0,05$ ) соответственно во 2 подгруппе основной группы), сильная и умеренная связь ГЛ - ФВ, Вит Е - КДО ЛЖ ( $r = -0,88$  и  $r = -0,67$  ( $p < 0,05$ ) соответственно во 2 подгруппе основной группы).

Прямые зависимости установлены в парах:

- сильная и умеренная связь ГЛ - КДО ЛЖ ( $r = 0,69$  и  $r = 0,87$  ( $p < 0,05$ ) соответственно в группе сравнения и во 2 подгруппе основной группы), сильная и умеренная связь ГЛ - КФК ( $r = 0,58$  и  $r = 0,72$  ( $p < 0,05$ ) соответственно в группе сравнения и во 2 подгруппе основной группы), сильная и умеренная связь ГЛ - КСО ЛЖ ( $r = 0,58$  и  $r = 0,88$  ( $p < 0,05$ ) соответственно в группе сравнения и во 2 подгруппе основной группы), сильная связь Вит Е - ФВ ( $r = 0,84$  и  $r = 0,86$  ( $p < 0,05$ ) соответственно в группе сравнения и во 2 подгруппе основной группы), сильная связь ЦП - ФВ ( $r = 0,86$  и  $r = 0,74$  ( $p < 0,05$ ) соответственно в группе сравнения и во 2 подгруппе основной группы), сильная и умеренная связь Г-6-ФДГ - ФВ ( $r = 0,92$  и  $r = 0,62$  ( $p < 0,05$ ) соответственно в группе сравнения и во 2 подгруппе основной группы), сильная связь каталаза - ФВ ( $r = 0,87$  и  $r = 0,56$  ( $p < 0,05$ ) соответственно в группе сравнения и во 2 подгруппе основной группы), умеренная связь ГЛ - ФВ ( $r = 0,64$  ( $p < 0,05$ ) в группе сравнения), сильная связь ДК - КДО ЛЖ и ДК - КСО ЛЖ ( $r = 0,74$  и  $r = 0,79$  ( $p < 0,05$ ) соответственно во 2 подгруппе основной группы), сильная связь МДА - КДО ЛЖ и умеренная связь МДА - КСО ЛЖ ( $r = 0,71$  и  $r = 0,69$  ( $p < 0,05$ ) соответственно во 2 подгруппе основной группы), умеренная связь МДА - тропонин I и МДА - КФК ( $r = 0,65$  и  $r = 0,65$  ( $p < 0,05$ ) соответственно во 2 подгруппе основной группы), умеренная связь ДК - КФК ( $r = 0,68$  ( $p < 0,05$ ) во 2 подгруппе основной группы).

Корреляционный анализ параметров, полученных на 7 сутки после реваскуляризации коронарной артерии (таблица 15), показал, что увеличилось общее число корреляционных связей по сравнению с аналогичными показателями, полученными в 1 сутки. Общее количество корреляционных связей между рассматриваемыми параметрами в группе

сравнения в 1 сутки после реваскуляризации коронарной артерии (таблица 14) составило 11, из которых 5 сильных и 6 средние по силе связи. По направленности – 5 прямых и 6 обратных. Во 2 подгруппе основной группы общее количество корреляций – 25, из них 22 сильных и 3 средних, 14 прямых и 11 обратных связей (таблица 15).

Таблица 15 – Корреляционная матрица компонентов системы ПОЛ / АОЗ и показателей глобальной сократительной способности миокарда, маркеров повреждения миокарда у пациентов острым инфарктом миокарда на фоне стандартной терапии и терапии, дополненной введением цитофлавина, на 7-е сутки после реваскуляризации коронарной артерии

Группы	Показатели	КДО ЛЖ	КСО ЛЖ	ФВ	Тропонин I	КФК
Группа сравнения	ГЛ	0,47	0,46	<b>-0,69*</b>	0,18	0,48
	ДК	0,39	0,24	<b>-0,70*</b>	0,49	0,36
	МДА	<b>0,51*</b>	0,49	<b>-0,85*</b>	0,18	0,39
	Вит Е	-0,45	-0,24	<b>0,76*</b>	-0,49	0,24
	ЦП	<b>-0,50*</b>	-0,45	<b>0,70*</b>	-0,40	0,32
	Г-6-ФДГ	0,48	-0,36	<b>0,74*</b>	<b>-0,60*</b>	0,18
	Каталаза	<b>-0,59*</b>	0,42	<b>0,66*</b>	0,49	-0,36
2 подгруппа основной группы	ГЛ	<b>0,81*</b>	<b>0,78*</b>	<b>-0,70*</b>	0,34	<b>0,78*</b>
	ДК	<b>0,70*</b>	<b>0,82*</b>	<b>-0,76*</b>	0,43	<b>0,70*</b>
	МДА	<b>0,76*</b>	<b>0,70*</b>	<b>-0,89*</b>	<b>0,70*</b>	<b>0,74*</b>
	Вит Е	-0,46	-0,42	<b>0,80*</b>	-0,48	-0,44
	ЦП	<b>-0,70*</b>	-0,44	<b>0,70*</b>	<b>-0,76*</b>	<b>-0,52*</b>
	Г-6-ФДГ	0,46	-0,38	<b>0,69*</b>	<b>-0,81*</b>	<b>-0,70*</b>
	Каталаза	<b>-0,74*</b>	-0,45	<b>0,78*</b>	<b>-0,70*</b>	<b>-0,65*</b>

Примечание: \* – статистически значимая связь при  $p < 0,05$ .

В подтверждение сказанному в исследуемых группах были выявлены следующие обратные корреляции в парах:

- сильная связь ДК - ФВ ( $r = -0,70$  и  $r = -0,76$  ( $p < 0,05$ ) соответственно в группе сравнения и во 2 подгруппе основной группы), сильная связь МДА - ФВ ( $r = -0,85$  и  $r = -0,89$  ( $p < 0,05$ ) соответственно в группе сравнения и во 2 подгруппе основной группы), умеренная связь каталаза - КДО ЛЖ ( $r = -0,59$  и  $r = -0,74$  ( $p < 0,05$ ) соответственно в группе сравнения и во 2 подгруппе основной группы), умеренная связь ЦП - КДО ЛЖ ( $r = -0,50$  и  $r = -0,70$  ( $p < 0,05$ ) соответственно в группе сравнения и во 2 подгруппе основной группы), умеренная связь ГЛ - ФВ ( $r = -0,69$  и  $r = -0,70$  ( $p < 0,05$ ) соответственно в группе сравнения и во 2 подгруппе основной группы), умеренная связь Г-6-ГДФ - тропонин I ( $r = -0,60$  ( $p < 0,05$ ) в группе сравнения), сильная связь ЦП - тропонин I ( $r = -0,76$  ( $p < 0,05$ ) во 2 подгруппе основной группы), сильная связь Г-6-ГДФ - тропонин I, Г-6-ГДФ - КФК ( $r = -0,81$  и  $r = -0,70$  соответственно ( $p < 0,05$ ) во 2 подгруппе основной группы), сильная связь каталаза - тропонин I, умеренная связь каталаза - КФК ( $r = -0,70$  и  $r = -0,65$  соответственно ( $p < 0,05$ ) во 2 подгруппе основной группы), умеренная связь ЦП - КФК ( $r = -0,52$  ( $p < 0,05$ ) во 2 подгруппе основной группы).

Прямые зависимости установлены в парах:

- сильная связь Вит Е - ФВ ( $r = 0,76$  и  $r = 0,80$  соответственно ( $p < 0,05$ ) в группе сравнения и во 2 подгруппе основной группы), сильная связь ЦП - ФВ ( $r = 0,70$  и  $r = 0,70$  соответственно ( $p < 0,05$ ) в группе сравнения и во 2 подгруппе основной группы), сильная связь Г-6-ФДГ - ФВ ( $r = 0,74$  и  $r = 0,69$  соответственно ( $p < 0,05$ ) в группе сравнения и во 2 подгруппе основной группы), умеренная связь каталаза - ФВ ( $r = 0,66$  и  $r = 0,78$  соответственно ( $p < 0,05$ ) в группе сравнения и во 2 подгруппе основной группы), сильная связь ДК - КДО ЛЖ и ДК - КСО ЛЖ ( $r = 0,70$  и  $r = 0,82$  соответственно ( $p < 0,05$ ) во 2 подгруппе основной группы), сильная связь МДА - КДО ЛЖ и МДА - КСО ЛЖ ( $r = 0,76$  и  $r = 0,70$  соответственно ( $p < 0,05$ ) во 2 подгруппе основной группы), сильная связь ДК - КФК ( $r = 0,70$  ( $p < 0,05$ ) во 2 подгруппе основной группы), сильная связь ГЛ - КДО ЛЖ ( $r = 0,87$  ( $p < 0,05$ ) во 2 подгруппе

основной группы), сильная связь ГЛ - КФК ( $r = 0,78$  ( $p < 0,05$ ) во 2 подгруппе основной группы), сильная связь ГЛ - КСО ЛЖ ( $r = 0,78$  ( $p < 0,05$ ) во 2 подгруппе основной группы), умеренная связь ДК - КДО ЛЖ ( $r = 0,51$  ( $p < 0,05$ ) в группе сравнения).

Сравнительный анализ корреляционных связей в 1 и на 7 сутки после реваскуляризации коронарной артерии показал усложнение межсистемных взаимодействий между исследуемыми компонентами системы ПОЛ / АОЗ и показателями систолической функции левого желудочка, маркерами повреждения миокарда у пациентов на фоне стандартной терапии и терапии, дополненной цитофлавином: увеличилось как число, так и сила корреляционных связей и в обеих группах пациентов, однако преобладающей данная тенденция регистрировалась в группе пациентов, получавших коррекцию введением препарата антиоксидантного типа действия.

Таким образом, на основании полученных результатов корреляционного анализа можно заключить, что в группе пациентов с острым инфарктом миокарда до и после реваскуляризации коронарной артерии на фоне применения цитофлавина по сравнению со стандартной терапией устанавливаются сложные долговременные корреляции между параметрами, определяющими изменения в системе ПОЛ / АОЗ, газового состава, сократительной способности миокарда и маркеров его повреждения. Повышение сложности связи рассматриваемых параметров в исследуемых группах пациентов может расцениваться как положительный эффект действия цитофлавина на проявления окислительного стресса и связанного с ним гипоксически-ишемического и реперфузионного повреждения миокарда.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие неотложной кардиологической помощи больным острым инфарктом миокарда связано с внедрением в практику современных методов реваскуляризации и терапевтической коррекции ишемизированного миокарда [216]. Однако проведение реваскуляризации часто осложняется развитием тромбоза и рестенозирования инфарктзависимой артерии, повреждения (диссекция) стенки артерии, дистальной эмболизации, контраст-индуцированной нефропатии, инсульта и реперфузионного синдрома [17, 146, 147], что ставит перед современной медициной задачу изучения его патофизиологических механизмов, поиска путей коррекции и формирования алгоритма профилактики реперфузионного повреждения миокарда.

С начала 1970-х годов размер зоны некроза был определен как основной предиктор прогноза при инфаркте миокарда, он прямо коррелирует с вероятностью фатальных аритмий, острой сердечной недостаточности и внезапной смерти. Реваскуляризация признана решающим фактором в улучшении прогноза при инфаркте миокарда, однако она провоцирует реперфузионный аритмогенез, патогенез которого объясняется избыточным поступлением ионов  $\text{Ca}^+$ ,  $\text{Na}^+$ , а также воды, глюкозы, кислорода и других субстратов к альтерированным или некротизированным тканям, потерявшим способность их метаболизировать в окислительно-восстановительных реакциях, а также в реакциях гликолиза, липолиза и протеолиза [24, 186, 284, 286]. Дефицит АТФ в миокарде приводит к энергетическому коллапсу, на фоне которого замедляется транспорт ионов через клеточные мембраны и нарушается функция комплекса актин-миозин, что приводит к образованию гиперконтрактур кардиомиоцитов и их гибели [18].

Существенным фактором, препятствующим сохранению адекватного сердечного выброса, становится нарушение транспорта кислорода [119]. В результате нарушения кислородозависимых метаболических процессов в

период гипоксии и последующей реоксигенации возможно развитие сократительной дисфункции миокарда [85, 142, 156, 296]. Среди причин тканевой гипоксии у пациентов с острым инфарктом миокарда выделяют дисфункцию респираторной, сердечно-сосудистой и транспортной системы крови [175].

Выше изложенные факты определяют цель данного исследования, которая заключается в поиске закономерностей развития реперфузионного синдрома при остром инфаркте миокарда при дополнительном введении на фоне стандартной терапии цитофлавина.

Для достижения поставленной цели было обследовано 152 пациента с острым инфарктом миокарда без признаков острой сердечной недостаточности (I класс по шкале T.Killip), которые путем независимой последовательной рандомизации с помощью таблицы случайных чисел были распределены на 2 группы. В группу сравнения вошли 60 пациентов (средний возраст  $61,8 \pm 6,7$  лет; 61,6 % мужчин, 38,4 % женщин), в основную группу – 92 пациента, которые были разделены на следующие подгруппы: 1 подгруппа (средний возраст  $60,2 \pm 7,2$  лет; 60,9 % мужчин, 39,1 % женщин,  $n = 46$ ) и 2 подгруппа (средний возраст  $62,1 \pm 6,9$  лет; 56,5 % мужчин, 43,5 % женщин,  $n = 46$ ). Все пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту и полу ( $p > 0,05$ ).

Пациенты группы сравнения получали стандартное лечение (гепарин натрия, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел или тикагрелор,  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы АПФ или блокаторы ренин-ангиотензина, статины, нитраты). Оценка ранних реперфузионных нарушений проводилась до, через 60 минут и 12 часов после реваскуляризации коронарной артерии, частоты развития реперфузионных нарушений сердечного ритма – в интраоперационном периоде стентирования и в течение 2 часов после вмешательства. У пациентов основной группы комплекс стандартной терапии был дополнен введением цитофлавина. Первое введение цитофлавина пациентам 1 подгруппы основной группы осуществляли за 30

минут до реваскуляризации коронарной артерии (коронароангиографии и стентирования), второе введение – через 12 часов после реваскуляризации (20 мл после разведения в 250 мл 5 % раствора глюкозы внутривенно капельно со скоростью 180 капель (9 мл) в минуту). Оценка ранних реперфузионных нарушений в данной группе пациентов проводилась до, через 60 минут и 12 часов после реваскуляризации коронарной артерии, частота развития реперфузионных нарушений сердечного ритма – в интраоперационном периоде стентирования и в течение 2 часов после вмешательства. Введение цитофлавина пациентам 2 подгруппы основной группы осуществляли за 30 минут до реваскуляризации коронарной артерии (коронароангиографии и стентирования), далее ежедневно 1 раз в сутки в течение 5 дней (20 мл после разведения в 250 мл 5 % раствора глюкозы внутривенно капельно со скоростью 180 капель (9 мл) в минуту). Оценка поздних реперфузионных нарушений у пациентов данной группы проводилась в 1 и на 7 сутки после реваскуляризации, сократительной способности миокарда – в 1 и на 7 сутки после реваскуляризации, а также при выписке из стационара.

Для осуществления поставленных задач были использованы клинические, лабораторные (спектрофотометрические, электрохемилюминисцентные, анализатор кислотно-основного состояния и газов крови), инструментальные (непрерывный электрокардиографический мониторинг, эхокардиография) методы и методы статистической обработки данных.

Динамические изменения, полученные в исследовании, отразили состояние процессов ПОЛ у пациентов с острым инфарктом миокарда, как маркера ранних реперфузионных нарушений, вызванного патохимическими реакциями ишемически-реперфузионного каскада, на различных этапах реваскуляризации коронарной артерии.

Так, у пациентов с острым инфарктом миокарда при стандартной терапии дополненной введением цитофлавина по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную терапию, в ранний период

реваскуляризации через 60 минут отмечено уменьшение показателей диеновых конъюгатов ( $p < 0,01$ ), через 12 часов – показателей гидроперекисей липидов ( $p < 0,01$ ), диеновых конъюгатов ( $p < 0,001$ ) и МДА ( $p < 0,001$ ). В позднем периоде реваскуляризации через 24 часа в крови у пациентов также определялась положительная динамика уменьшения показателей диеновых конъюгатов ( $p < 0,001$ ) и МДА ( $p < 0,05$ ), на 7 сутки – гидроперекисей липидов ( $p < 0,05$ ), диеновых конъюгатов ( $p < 0,01$ ) и МДА ( $p < 0,01$ ) %, что связано с антиокислительными свойствами цитофлавина и подтверждено многими экспериментальными и клиническими исследованиями [9, 10, 17, 18, 47].

У пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне стандартной терапией в ранний период реваскуляризации по сравнению с периодом до ее проведения, выявлены разнонаправленные изменения в показателях ПОЛ, которые через 60 минут после реваскуляризации характеризовались увеличением показателей гидроперекисей липидов ( $p < 0,01$ ), через 12 часов гидроперекисей липидов ( $p < 0,001$ ) и диеновых конъюгатов ( $p < 0,01$ ), через 60 минут показатели МДА уменьшались ( $p < 0,001$ ), а через 12 часов – увеличивались ( $p < 0,001$ ). В позднем периоде реваскуляризации на 7 сутки госпитализации отмечено уменьшение всех исследуемых показателей пероксидации липидов ( $p < 0,05$  соответственно), что согласуется с результатами некоторых исследований [33, 93, 18].

При исследовании АОЗ крови у пациентов с острым инфарктом миокарда в ранний период реваскуляризации при стандартной терапии дополненной введением цитофлавина также была отмечена положительная динамика показателей каталазы ( $p < 0,05$ ) через 60 минут и через 12 часов – церрулоплазмина ( $p < 0,001$ ), витамина Е ( $p < 0,001$ ), каталазы ( $p < 0,001$ ) и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы ( $p < 0,001$ ). В позднем периоде реваскуляризации в динамике через 24 часа и на 7 сутки в крови пациентов поддерживался высокий уровень церрулоплазмина ( $p < 0,05$  соответственно),

каталазы ( $p < 0,05$  соответственно) и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы ( $p < 0,001$  соответственно), на 7 сутки – витамина Е ( $p < 0,001$ ).

У пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне стандартной терапии в ранний период реваскуляризации по сравнению с периодом до ее проведения, через 60 минут увеличивались показатели церрулоплазмина ( $p < 0,05$ ) и каталазы ( $p < 0,05$ ), через 12 часов – церрулоплазмина ( $p < 0,05$ ), витамина Е ( $p < 0,05$ ), каталазы ( $p < 0,05$ ) и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы ( $p < 0,001$ ). В позднем периоде реваскуляризации увеличение показателей церрулоплазмина ( $p < 0,05$ ), витамина Е ( $p < 0,05$ ), каталазы ( $p < 0,05$ ) и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы ( $p < 0,05$ ) в крови пациентов происходило на 7 сутки госпитализации.

Следовательно, у пациентов с острым инфарктом миокарда ранний и поздний период реваскуляризации при стандартной терапии дополненной введением цитофлавина характеризуется выраженным антиокислительным и метаболотропным эффектом, что улучшает энергетический обмен и поддерживает сократительную способность миокарда.

Наши данные согласуются с результатами исследований, проведенных М.Н. Бизенковой и соавт. [18] и рядом других авторов [14, 15, 37, 38, 185], в которых отражены изменения активности ферментативного звена АОЗ. Авторами показано подавление активности ферментов АОЗ через 72 часа с момента развития ишемии миокарда с последующей стабилизацией показателей.

Увеличение обеспечения ишемизированного миокарда кислородом в ранний постокклюзивный период имеет как положительный, так и отрицательный метаболический эффект. Положительное его действие связано с уменьшением размеров зоны ишемии и сохранением большего количества нормально функционирующих кардиомиоцитов. Негативное его влияние проявляется в невозможности некротизированного миокарда метаболизировать большое количество кислорода, поступающего из восстановленного кровотока, что вызывает интенсификацию процессов ПОЛ

на фоне дефицита активности АОЗ и с учетом аритмогенности продуктов перекисидации, должна быть назначена комплексная антиокислительная и антигипоксическая терапия, связанная с развитием реперфузионных осложнений [123, 124, 126].

Принимая во внимание тот факт, что цитофлавин обладает антигипоксантным действием, считаем целесообразным его использование с целью фармакологической коррекции метаболических расстройств, возникающих на фоне ишемического и реперфузионного повреждения миокарда.

Исследование кислотно-основного состояния и газового состава артериальной крови у пациентов с острым инфарктом миокарда при стандартной терапии, дополненной введением цитофлавина, по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную терапию, в ранний период ревазуляризации в динамике через 60 минут и через 24 часа показало снижение ацидотических проявлений увеличением рН артериальной крови ( $p < 0,05$  соответственно), уменьшением дефицита буферных оснований ( $p < 0,001$  соответственно) и парциального давления углекислого газа ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ ). Через 24 часа после ревазуляризации было отмечено увеличение показателей парциального давления кислорода ( $p < 0,05$ ), сатурации артериальной крови кислородом ( $p < 0,05$ ) и оксигемоглобина ( $p < 0,05$ ). В динамике через 60 минут и через 24 часа после ревазуляризации уменьшались показатели карбоксигемоглобина и напряжения кислорода при насыщении гемоглобина крови кислородом на 50 % ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ ), а также процентного содержания кислорода в крови ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ ).

У пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне стандартной терапии при исходном нормальном значении рН через 60 минут после ревазуляризации отмечалось уменьшение данных показателей ( $p < 0,05$ ) с нормализацией в динамике через 24 часа. Уровень дефицита оснований уменьшался в динамике через 60 минут ( $p < 0,05$ ) и через 24 часа ( $p < 0,001$ ) после ревазуляризации, но не достигал нормативных показателей.

Показатели парциального давления углекислого газа ( $p < 0,05$ ) уменьшались через 24 часа после реваскуляризации, тогда как показатели парциального давления кислорода, сатурации артериальной крови кислородом и оксигемоглобина значимо не изменялись. Процентное содержание кислорода в артериальной крови уменьшилось в динамике через 60 минут и через 24 часа ( $p < 0,05$  соответственно). Через 60 минут после реваскуляризации показатели карбоксигемоглобина увеличивались ( $p < 0,05$ ). Показатели напряжения кислорода при насыщении гемоглобина крови кислородом на 50 % увеличились в динамике через 60 минут и через 24 часа ( $p < 0,05$  и  $p < 0,001$ ). Данные изменения указывают на сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, что связано с компенсаторной реакцией, направленной на улучшение доставки кислорода тканям, с одной стороны, и уменьшение аффинитета гемоглобина к кислороду, что предполагает уменьшение доставки кислорода к тканям ввиду возможного высвобождения последнего прежде достижения конечной точки транспорта, с другой стороны.

Важно отметить, что нормальные показатели оксиметрии у пациентов с острым инфарктом миокарда не могут свидетельствовать о достаточном обеспечении тканей кислородом, поскольку интенсивность метаболизма при критических состояниях может возрастать. Поэтому необходимо иметь представление об интенсивности анаэробного метаболизма, для оценки которого были определены показатели глюкозы и лактата.

У пациентов с острым инфарктом миокарда при стандартной терапии, дополненной введением цитофлавина, по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную терапию, в ранний период реваскуляризации в динамике через 60 минут и через 24 часа уменьшались показатели глюкозы ( $p < 0,05$  соответственно) и лактата ( $p < 0,05$  и  $p < 0,001$ ). Положительная динамика в показателях лактата и глюкозы у таких пациентов вероятно связана с метаболотропным эффектом цитофлавина, улучшающим окислительный метаболизм, синтез нуклеиновых кислот и

ферментативных процессов цикла Кребса, утилизацию глюкозы, синтез и внутриклеточное накопление аденозинтрифосфата (АТФ) и других макроэргов, необходимых для восстановления структур клеточных мембран кардиомиоцитов [9, 58, 116]. Исследования В.Е. Новикова [134] также подтверждают, что цитофлавин относится к антигипоксантам специфического действия, которое направлено не только на восстановление кислородотранспортной функции крови, но и на восстановление активности энергосинтезирующих процессов (или предупреждающих ее потерю) в тканях.

У пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне стандартной терапии показатели глюкозы в динамике через 60 минут и через 24 часа после реваскуляризации оставались повышенными без значимых изменений, лактат увеличивался ( $p < 0,001$  соответственно), что согласуется с результатами исследований З.З. Надирадзе и соавторов, экспериментально показавшими увеличение концентрации лактата после реваскуляризации коронарной артерии [192].

Выявленная гипергликемия у пациентов с острым инфарктом миокарда после реваскуляризации на фоне стандартной терапии может быть связана с подавлением секреции инсулина в связи с уменьшением кровотока в поджелудочной железе, с одной стороны, и с усилением гликогенолиза и гликонеогенеза вследствие усиленной секреции катехоламинов и стероидных гормонов, с другой. В мышечной ткани в условиях повышенного содержания катехоламинов при остром инфаркте миокарда также активируется гликогенолиз, однако из-за отсутствия глюкозо-6-фосфатазы, образующийся глюкозо-6-фосфат из гликогена, превращается в лактат, которая поступает в кровь и определяет метаболический сдвиг [177].

Следовательно, глубина системных метаболических нарушений в раннем периоде реваскуляризации у таких пациентов с острым инфарктом обусловлена реперфузионным повреждением миокарда и связанными с этими расстройствами центральной гемодинамики, гипоксией и реакцией

организма на повреждение миокарда. Недостаточное поступление кислорода в кардиомиоциты будет способствовать развитию локальных метаболических нарушений в виде снижения синтеза макроэргов, внутриклеточного ацидоза, аккумуляции ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ , дестабилизации мембраны кардиомиоцитов и «утечки» внутриклеточных ферментов [139]. В результате прогрессирует энергодефицит, что определяет интенсификацию анаэробного гликолиза и продукцию лактата. Полученные результаты согласуются с исследованиями В.Г. Кукеса и А.П. Голикова, подтвердившими метаболические нарушения в кардиомиоцитах при экспериментальной ишемии [47, 98]. В литературе имеются сведения о патомеханизме развития гипоксически-ишемических повреждений тканей [2, 18, 19, 72]. Показана ключевая роль свободнорадикальных реакций в патогенезе ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда [77, 101, 128, 149].

Дополнительно нами проведена оценка локальных метаболических нарушений в миокарде у пациентов с острым инфарктом миокарда, возникающих в позднем периоде реваскуляризации, по показателям глобальной сократительной способности левого желудочка.

У пациентов с острым инфарктом миокарда при стандартной терапии, дополненной введением цитофлавина, по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную терапию, в поздний период реваскуляризации в динамике на 7 сутки и при выписке показатели конечно-диастолического объема левого желудочка ( $p < 0,05$  соответственно) и конечно-систолического объема левого желудочка уменьшились ( $p < 0,05$  соответственно). Показатели фракции выброса левого желудочка увеличились в динамике на 7 сутки и при выписке ( $p < 0,05$  соответственно).

У пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне стандартной терапии показатели конечно-диастолического объема левого желудочка и конечно-систолического объема левого желудочка увеличивались при выписке ( $p < 0,05$  соответственно). В показателях фракции выброса левого желудочка значимых изменений выявлено не было.

Дополнительно к оценке сократительной способности миокарда при остром инфаркте миокарда в позднем периоде реваскуляризации проводилось исследование маркеров повреждения миокарда – тропонина I и креатинфосфокиназы.

У пациентов с острым инфарктом миокарда при стандартной терапии, дополненной введением цитофлавина, по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную терапию, в поздний период реваскуляризации в динамике в 1 и на 7 сутки уменьшились показатели тропонина I ( $p < 0,05$  и  $p < 0,001$ ). Показатели креатинфосфокиназы уменьшились на 7 сутки ( $p < 0,001$ ).

У пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне стандартной терапии положительная динамика показателей тропонина I и креатинфосфокиназы наблюдалась только на 7 сутки ( $p < 0,001$  соответственно).

Полученные данные свидетельствуют о том, что цитофлавин способствует уменьшению зоны повреждения миокарда, вызванное ограничением клеточного объема ишемически-реперфузионной травмы с сохранением жизнеспособности кардиомиоцитов и увеличением потребления кислорода.

Следует отметить, что исследование уровня тропонина I и активности креатинфосфокиназы является «золотым стандартом» в диагностике инфаркта миокарда.

Положительная динамика исследуемых показателей у пациентов с острым инфарктом миокарда при стандартной терапии, дополненной введением цитофлавина, на наш взгляд, связана с составом препарата, активные компоненты которого (янтарная кислота, рибоксин, рибофлавин, никотинамид) обладают взаимопотенцирующими эффектами и являются индукторами основных метаболических путей в клетках, активаторами энергообразующих процессов [137].

Известно, что янтарная кислота – эндогенный субстрат клетки, метаболизм которой происходит в цикле трикарбоновых кислот. Янтарная кислота улучшает тканевое дыхание за счет увеличения скорости переноса электронов в митохондриях, ускоряет оборот дикарбоновой части цикла трикарбоновых кислот (сукцинат – фумарат – малат) и тем самым усиливает энергообеспечение клетки. В свою очередь, инозин (рибоксин) является агонистом пуриновых (аденозиновых)  $A_1$ - и  $A_2$ -рецепторов в миокарде, сопряженных с G-белками. Активация подтипа  $A_1$ -рецепторов приводит к снижению активности аденилатциклазы, ингибированию кальциевых каналов, что вероятно обусловлено гиперполяризацией мембраны за счет открытия калиевых каналов. Другим механизмом является прямое ингибирующее воздействие G-белка аденозинового рецептора на активность кальциевого канала. При участии пуриновых рецепторов происходит активация гликолиза – самого важного процесса в поддержании энергетического обмена в миокарде в условиях гипоксии. Наряду с этим, рибоксин потенцирует эффекты самого аденозина, участвующего в образовании монооксида азота (NO) и развитии вазодилатации, что имеет особое значение в условиях увеличения дефицита эндогенной NO за счет ее ускоренной деградации активными формами кислорода при активации процессов перекисного окисления липидов в миокарде пациентов с острым инфарктом. В свою очередь, никотинамид является прекурсором коферментов дегидрогеназ ( $НАД^+$  и  $НАДФ^+$ ), тем самым обладая эффектами антигипоксанта; рибофлавина мононуклеотид обеспечивает высокую активность глутатионпероксидазы и ряда дыхательных ферментов митохондрий.

Обосновывая целесообразность применения никотинамида и рибофлавина при ишемии миокарда, важно отметить, что отечественными исследователями данные соединения были включены в группу «физиологически совместимых антиоксидантов» [134].

Антиоксиданты представляют из себя сопрягающие редокс-факторы, действие которых заключается в удерживании показателей гомеостаза в физиологических границах в нормальном состоянии и возвращающими эти показатели к норме в патологических или экстремальных ситуациях. Наряду с антиоксидантной активностью такие вещества обладают и физиологической совместимостью. В составе разных физиологических систем они могут воздействовать на молекулы-мишени и провоцировать сдвиги окислительно-восстановительного потенциала клетки, симультанно с клеточными и другими биоциклами. Данное обоснование эффективности составных компонентов цитофлавина при окислительном стрессе в условиях различных экспериментальных моделей было получено нами ранее на доклиническом этапе исследований [57, 61, 163].

Результаты проведенного исследования, согласующиеся с литературными данными, свидетельствуют о том, что, несмотря на полиморфизм причинных факторов и триггерных механизмов развития ишемии миокарда, эфферентным звеном деструкции миокардиальных клеток является взаимодействующие и взаимоусугубляющие друг друга гипоксия и активация процессов ПОЛ [102].

Важная патогенетическая роль окислительного стресса в механизмах развития реперфузионного синдрома и сопутствующих системных и локальных метаболических нарушений подтверждается корреляционным анализом, который позволил установить наиболее значимые связи между компонентами системы ПОЛ / АОЗ и показателями газового состава крови, сократительной способности миокарда и маркерами его повреждения.

С учетом достоверности полученных результатов и положительной динамики показателей системы ПОЛ / АОЗ можно констатировать наличие антиоксидантной активности у цитофлавина, базируемое на снижении степени накопления крайне аритмогенных продуктов пероксидации. Опираясь на эти факты, нами было выдвинуто предположение о возможности снижения риска развития реперфузионных аритмий

включением цитофлавина в комплексную терапию больных острым инфарктом миокарда, что подтверждалось в ходе анализа частоты реперфузионных аритмий.

Так, у пациентов с острым инфарктом миокарда при стандартной терапии интраоперационно в момент восстановления кровотока в инфаркт-зависимой артерии значимо чаще регистрировались (как проявления реперфузионного синдрома) фибрилляция желудочков у 3 (5,0 %), суправентрикулярная тахикардия – у 2 (3,33 %) и синусовая брадикардия – у 5 (8,33 %). У пациентов с острым инфарктом миокарда при терапии, дополненной введением цитофлавина, зарегистрирован единичный эпизод суправентрикулярной тахикардии (2,17 %).

При сопоставлении частоты развития реперфузионных аритмий между пациентами с острым инфарктом миокарда при стандартной терапии и терапии дополненной введением цитофлавина достоверные различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Однако по общему количеству реперфузионных аритмий между исследуемыми группами была отмечена значимая зависимость ( $p < 0,05$ ).

Относительный риск развития нарушений сердечного ритма у пациентов с острым инфарктом миокарда при стандартной терапии составил 7,667 (95% ДИ 1,018 – 57,763).

У пациентов с острым инфарктом миокарда при терапии, дополненной введением цитофлавина, относительный риск составил 1,533 (95% ДИ: 0,143 – 16,396), что значимо ниже, чем при стандартной терапии.

Следовательно, у пациентов с острым инфарктом миокарда до и после реперфузии различия были выявлены лишь по общему признаку развития нарушений сердечного ритма. У пациентов со стандартной терапией ухудшается прогноз развития реперфузионных аритмий.

Дополнительно в группе пациентов с острым инфарктом миокарда до и после реваскуляризации коронарной артерии при стандартной терапии и терапии, дополненной цитофлавином, был проведен анализ взаимосвязи

между компонентами системы ПОЛ / АОЗ и показателями газового состава крови, что позволило судить о значимом вкладе цитофлавина в коррекцию ПОЛ и связанных с ним гипоксически-ишемического и реперфузионного повреждения миокарда. Данный факт подтверждался увеличением силы и числа прямых связей в группе пациентов с острым инфарктом миокарда после реваскуляризации при стандартной терапии, дополненной цитофлавином, по отношению к группе пациентов со стандартной терапией.

В группе пациентов с острым инфарктом миокарда до реваскуляризации коронарной артерии при стандартной терапии и терапии, дополненной цитофлавином, выявлены следующие корреляции в парах: каталаза – парциальное давление углекислого газа ( $r = -0,87$  и  $r = -0,73$  ( $p < 0,05$ )), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа – парциальное давление углекислого газа ( $r = -0,63$  и  $r = -0,69$  ( $p < 0,05$ )), гидроперекиси липидов – оксигемоглобин ( $r = -0,54$  и  $r = -0,64$  ( $p < 0,05$ )), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа – карбоксигемоглобин ( $r = -0,74$  и  $r = -0,60$  ( $p < 0,05$ )), МДА -  $\text{SaO}_2$  ( $r = -0,63$  и  $r = -0,67$  ( $p < 0,05$ )), каталаза – парциальное давление кислорода ( $r = 0,74$  и  $r = 0,65$  ( $p < 0,05$ )), Г-6-ФДГ -  $\text{pO}_2$  ( $r = 0,79$  и  $r = 0,80$  ( $p < 0,05$ )), церулоплазмин – сатурация крови кислородом ( $r = 0,56$  и  $r = 0,67$  ( $p < 0,05$ )), В группе пациентов с острым инфарктом миокарда до реваскуляризации коронарной артерии при стандартной терапии выявлены корреляции в парах: гидроперекиси липидов – карбоксигемоглобин ( $r = -0,67$  ( $p < 0,05$ )), МДА – карбоксигемоглобин ( $r = 0,63$  ( $p < 0,05$ )).

В раннем периоде после реваскуляризации в группе пациентов с острым инфарктом миокарда при стандартной терапии и терапии, дополненной цитофлавином, выявлены корреляции в парах: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа – парциальное давление углекислого газа ( $r = -0,54$  и  $r = -0,74$  ( $p < 0,05$ )), парциальное давление углекислого газа – каталаза ( $r = -0,53$  и  $r = -0,70$  ( $p < 0,05$ )), МДА – карбоксигемоглобин ( $r = -0,73$  и  $r = -0,80$  ( $p < 0,05$ )), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа – карбоксигемоглобин ( $r = -0,65$  и  $r = -0,71$  ( $p < 0,05$ )), диеновые конъюгаты – карбоксигемоглобин ( $r = 0,65$  и  $r =$

0,71 ( $p < 0,05$ )), витамин E – карбоксигемоглобин ( $r = 0,60$  и  $r = 0,65$  ( $p < 0,05$ )), витамин E – парциальное давление кислорода в крови ( $r = 0,66$  и  $r = 0,71$  ( $p < 0,05$ )), церрулоплазмин – парциальное давление кислорода ( $r = 0,55$  и  $r = 0,61$  ( $p < 0,05$ )), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа – парциальное давление кислорода ( $r = 0,55$  и  $r = 0,62$  ( $p < 0,05$ )), каталаза – парциальное давление кислорода ( $r = 0,56$  и  $r = 0,80$  ( $p < 0,05$ )). В группе пациентов с острым инфарктом миокарда при стандартной терапии корреляции были в парах: гидроперекиси липидов – парциальное давление кислорода ( $r = 0,80$  ( $p < 0,05$ )), гидроперекиси липидов – парциальное давление углекислого газа ( $r = 0,86$  ( $p < 0,05$ )). В группе пациентов с острым инфарктом миокарда при терапии, дополненной цитофлавином, выявлены следующие корреляции в парах: МДА – сатурация крови кислородом ( $r = -0,72$  ( $p < 0,05$ )), гидроперекиси липидов – карбоксигемоглобин ( $r = -0,70$  ( $p < 0,05$ )), каталаза – карбоксигемоглобин ( $r = -0,57$  ( $p < 0,05$ )).

В позднем периоде реваскуляризации в группе пациентов с острым инфарктом миокарда при стандартной терапии и терапии, дополненной цитофлавином, взаимосвязи рассматривались между параметрами системы ПОЛ / АОЗ, показателями глобальной сократительной способности миокарда и маркерами его повреждения. Отмечено увеличение числа и тесноты связей в группе пациентов с острым инфарктом миокарда при терапии, дополненной цитофлавином, что указывает на возможное развитие долговременных корреляций, возникающих при применении цитофлавина, на развитие реперфузионных изменений миокарда и его функциональной активности.

В 1 сутки после реваскуляризации в группе пациентов с острым инфарктом миокарда при стандартной терапии и терапии, дополненной цитофлавином, выявлены корреляции в парах: диеновые конъюгаты – фракция выброса левого желудочка ( $r = -0,85$  и  $r = -0,67$  ( $p < 0,05$ )), МДА – фракция выброса левого желудочка ( $r = -0,81$  и  $r = -0,94$  ( $p < 0,05$ )), витамин E – конечно-систолический объем левого желудочка, витамин E – тропонин I ( $r = -0,76$  и  $r = -0,71$  ( $p < 0,05$ )), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа – тропонин I, Г-6-ГДФ – креатенинфосфокиназа ( $r = -0,79$  и  $r = -0,68$  ( $p < 0,05$ )), каталаза –

тропонин I, каталаза – креатенинфосфокиназа ( $r = -0,82$  и  $r = -0,76$  ( $p < 0,05$ )), гидроперекиси липидов – конечно-диастолический объем левого желудочка ( $r = 0,69$  и  $r = 0,87$  ( $p < 0,05$ )), гидроперекиси липидов – креатенинфосфокиназа ( $r = 0,58$  и  $r = 0,72$  ( $p < 0,05$ )), гидроперекиси липидов – конечно-систолический объем левого желудочка ( $r = 0,58$  и  $r = 0,88$  ( $p < 0,05$ )), витамин E – фракция выброса левого желудочка ( $r = 0,84$  и  $r = 0,86$  ( $p < 0,05$ )), церрулоплазмин – фракция выброса левого желудочка ( $r = 0,86$  и  $r = 0,74$  ( $p < 0,05$ )), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа – фракция выброса левого желудочка ( $r = 0,92$  и  $r = 0,62$  ( $p < 0,05$ )), каталаза – фракция выброса левого желудочка ( $r = 0,87$  и  $r = 0,56$  ( $p < 0,05$ )), диеновые конъюгаты – конечно-диастолический объем левого желудочка ( $r = 0,74$  ( $p < 0,05$ )), диеновые конъюгаты – конечно-систолический объем левого желудочка ( $r = 0,79$  ( $p < 0,05$ )), В группе пациентов с острым инфарктом миокарда при стандартной терапии корреляции были в паре: гидроперекиси липидов – фракция выброса левого желудочка ( $r = 0,64$  ( $p < 0,05$ )). В группе пациентов с острым инфарктом миокарда при терапии, дополненной цитофлавином, корреляции были в парах: гидроперекиси липидов – фракция выброса левого желудочка ( $r = -0,88$  ( $p < 0,05$ )), витамин E – конечно-диастолический объем левого желудочка ( $r = -0,67$  ( $p < 0,05$ )), МДА – конечно-диастолический объем левого желудочка ( $r = 0,71$  ( $p < 0,05$ )), МДА – конечно-систолический объем левого желудочка ( $r = 0,69$  ( $p < 0,05$ )), МДА – тропонин I ( $r = 0,65$  ( $p < 0,05$ )), МДА – КФК ( $r = 0,65$  ( $p < 0,05$ )), диеновые конъюгаты – креатенинфосфокиназа ( $r = 0,68$  ( $p < 0,05$ )).

На 7 сутки после реваскуляризации в группе пациентов с острым инфарктом миокарда при стандартной терапии и терапии, дополненной цитофлавином выявлены корреляции в парах: диеновые конъюгаты – фракция выброса левого желудочка ( $r = -0,70$  и  $r = -0,76$  ( $p < 0,05$ )), МДА – фракция выброса левого желудочка ( $r = -0,85$  и  $r = -0,89$  ( $p < 0,05$ )), каталаза – конечно-диастолический объем левого желудочка ( $r = -0,59$  и  $r = -0,74$  ( $p < 0,05$ )), церрулоплазмин – конечно-диастолический объем левого желудочка

( $r = -0,50$  и  $r = -0,70$  ( $p < 0,05$ )), гидроперекиси липидов – фракция выброса левого желудочка ( $r = -0,69$  и  $r = -0,70$  ( $p < 0,05$ )), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа – тропонин I и церрулоплазмин – тропонин I ( $r = -0,60$  и  $r = -0,76$  ( $p < 0,05$ )), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа – тропонин I и креатенинфосфокиназа ( $r = -0,81$  и  $r = -0,70$  ( $p < 0,05$ )), каталаза - тропонин I и креатенинфосфокиназа ( $r = -0,70$  и  $r = -0,65$  ( $p < 0,05$ )), витамин E – фракция выброса левого желудочка ( $r = 0,76$  и  $r = 0,80$  ( $p < 0,05$ )), церрулоплазмин – фракция выброса левого желудочка ( $r = 0,70$  и  $r = 0,70$  ( $p < 0,05$ )), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа – фракция выброса левого желудочка ( $r = 0,74$  и  $r = 0,69$  ( $p < 0,05$ )), каталаза – фракция выброса левого желудочка ( $r = 0,66$  и  $r = 0,78$  ( $p < 0,05$ )). В группе пациентов с острым инфарктом миокарда при терапии, дополненной цитофлавином, выявлены корреляции в парах: церрулоплазмин – креатенинфосфокиназа ( $r = -0,52$  ( $p < 0,05$ )), диеновые конъюгаты – конечно-диастолический объем левого желудочка ( $r = 0,70$  ( $p < 0,05$ )), диеновые конъюгаты – конечно-систолический объем левого желудочка ( $r = 0,82$  ( $p < 0,05$ )), МДА – конечно-диастолический объем левого желудочка ( $r = 0,76$  ( $p < 0,05$ )), МДА – конечно-систолический объем левого желудочка ( $r = 0,70$  ( $p < 0,05$ )), диеновые конъюгаты – креатенинфосфокиназа ( $r = 0,70$  ( $p < 0,05$ )), гидроперекиси липидов – конечно-диастолический объем левого желудочка ( $r = 0,87$  ( $p < 0,05$ )), гидроперекиси липидов – креатенинфосфокиназа ( $r = 0,78$  ( $p < 0,05$ )), гидроперекиси липидов – конечно-систолический объем левого желудочка ( $r = 0,78$  ( $p < 0,05$ )), диеновые конъюгаты – конечно-диастолический объем левого желудочка ( $r = 0,51$  ( $p < 0,05$ )).

Сравнительный анализ корреляционных связей в 1 и на 7 сутки после реваскуляризации коронарной артерии показал усложнение межсистемных взаимодействий между исследуемыми компонентами системы ПОЛ / АОЗ и показателями систолической функции левого желудочка, маркерами повреждения миокарда у пациентов на фоне стандартной терапии и терапии, дополненной цитофлавином: увеличилось как число, так и сила корреляционных связей и в обеих группах пациентов, однако преобладающей

данная тенденция регистрировалась в группе пациентов, получавших коррекцию введением препарата антиоксидантного типа действия.

Таким образом, на основании полученных результатов корреляционного анализа можно заключить, что в группе пациентов с острым инфарктом миокарда до и после реваскуляризации коронарной артерии на фоне применения цитофлавина по сравнению со стандартной терапией устанавливаются сложные долговременные корреляции между параметрами, определяющими изменения в системе ПОЛ / АОЗ, газового состава, сократительной способности миокарда и маркеров его повреждения.

Повышение сложности связи рассматриваемых параметров в исследуемых группах пациентов с острым инфарктом миокарда в ранний и поздний период реваскуляризации может расцениваться как положительный эффект действия цитофлавина на проявления окислительного стресса и связанного с ним гипоксически-ишемического и реперфузионного повреждения миокарда.

Выявленные закономерности, с одной стороны отражают зависимость реперфузионных нарушений, как системных, в виде метаболического ацидоза и гипоксемии, так и локальных, в виде сократительной дисфункции миокарда и повышении концентрации кардиоспецифических ферментов, от состояния системы ПОЛ / АОЗ, а, с другой, подтверждают антигипоксанта́ный и антиоксидантны́й эффекты цитофлавина.

На основании полученных результатов корреляционного анализа разработаны концептуальные схемы, отражающие патогенетически значимые изменения в системах ПОЛ / АОЗ, транспорта кислорода кровью, сократительной способности миокарда и маркеров его повреждения у пациентов с острым инфарктом миокарда, возникающие в раннем и позднем периоде после реваскуляризации коронарной артерии на фоне коррекции цитофлафином (рис. 2-4).

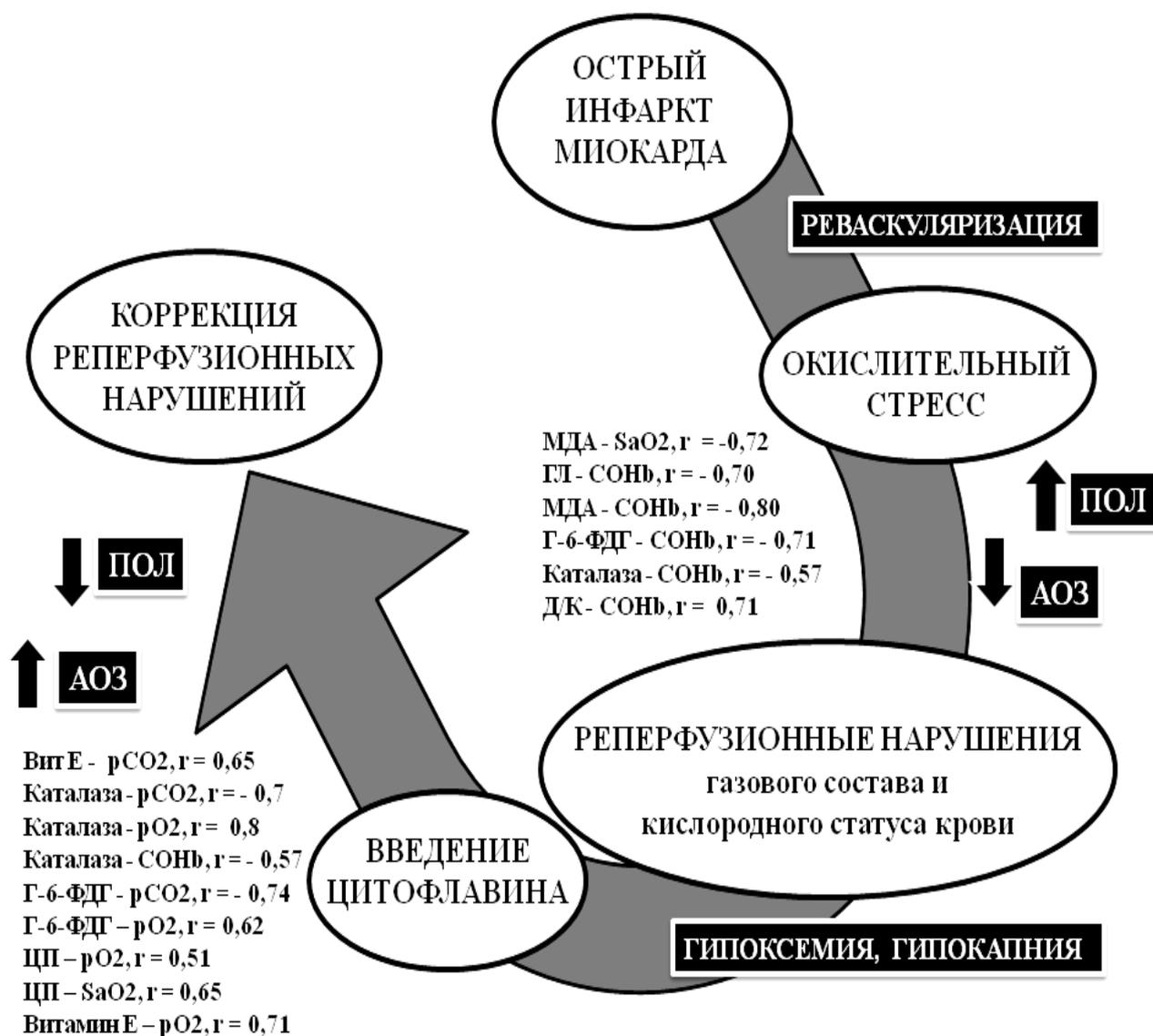


Рис. 2. Концептуальная схема патогенетических изменений в системе ПОЛ / АОЗ и транспорта кислорода кровью у пациентов с острым инфарктом миокарда на фоне коррекции цитохлавином.

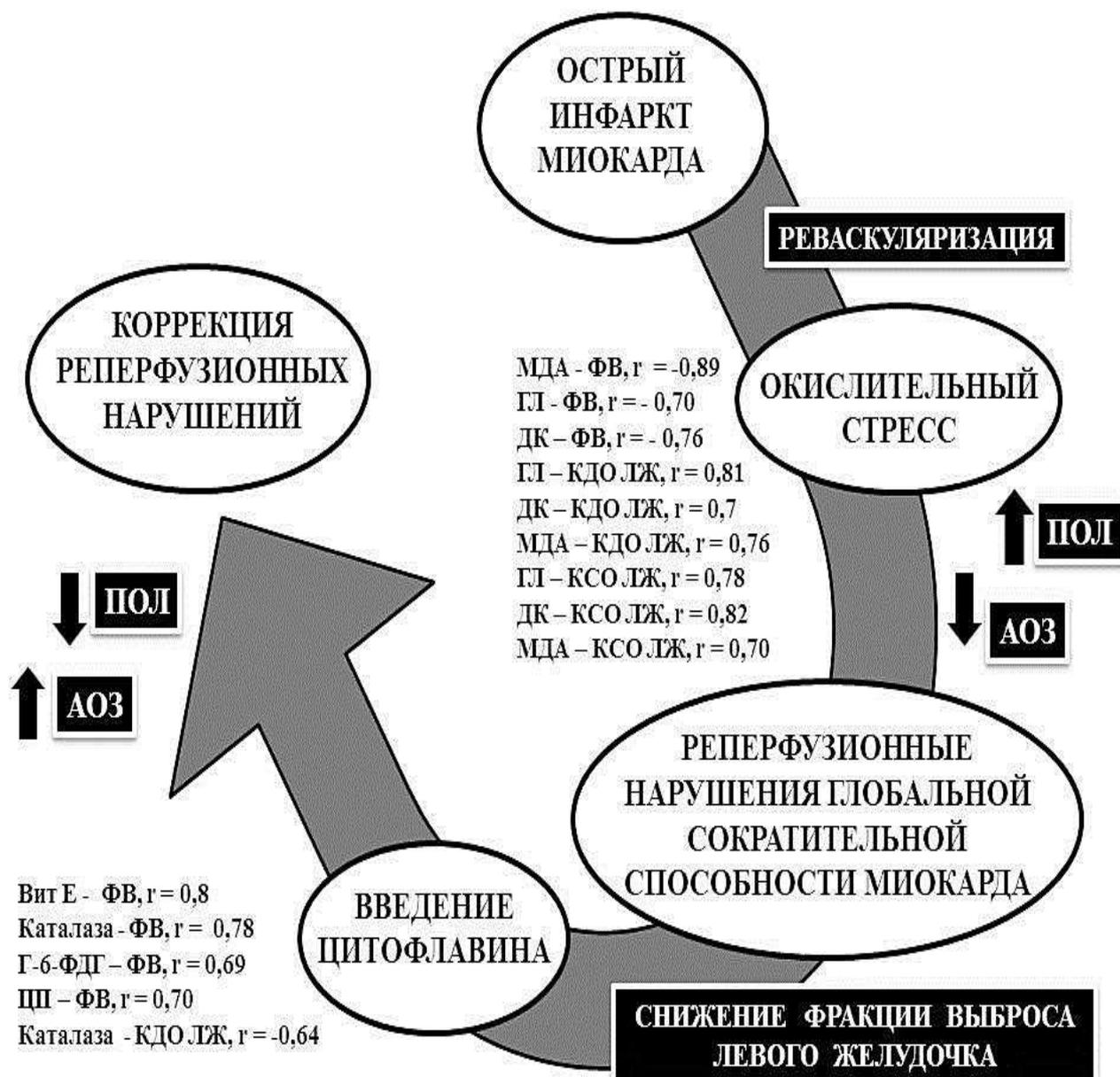


Рис. 3. Концептуальная схема патогенетических изменений в системе ПОЛ / АОЗ и сократительной способности миокарда у пациентов острым инфарктом миокарда при реперфузии на фоне коррекции цитофлавином.

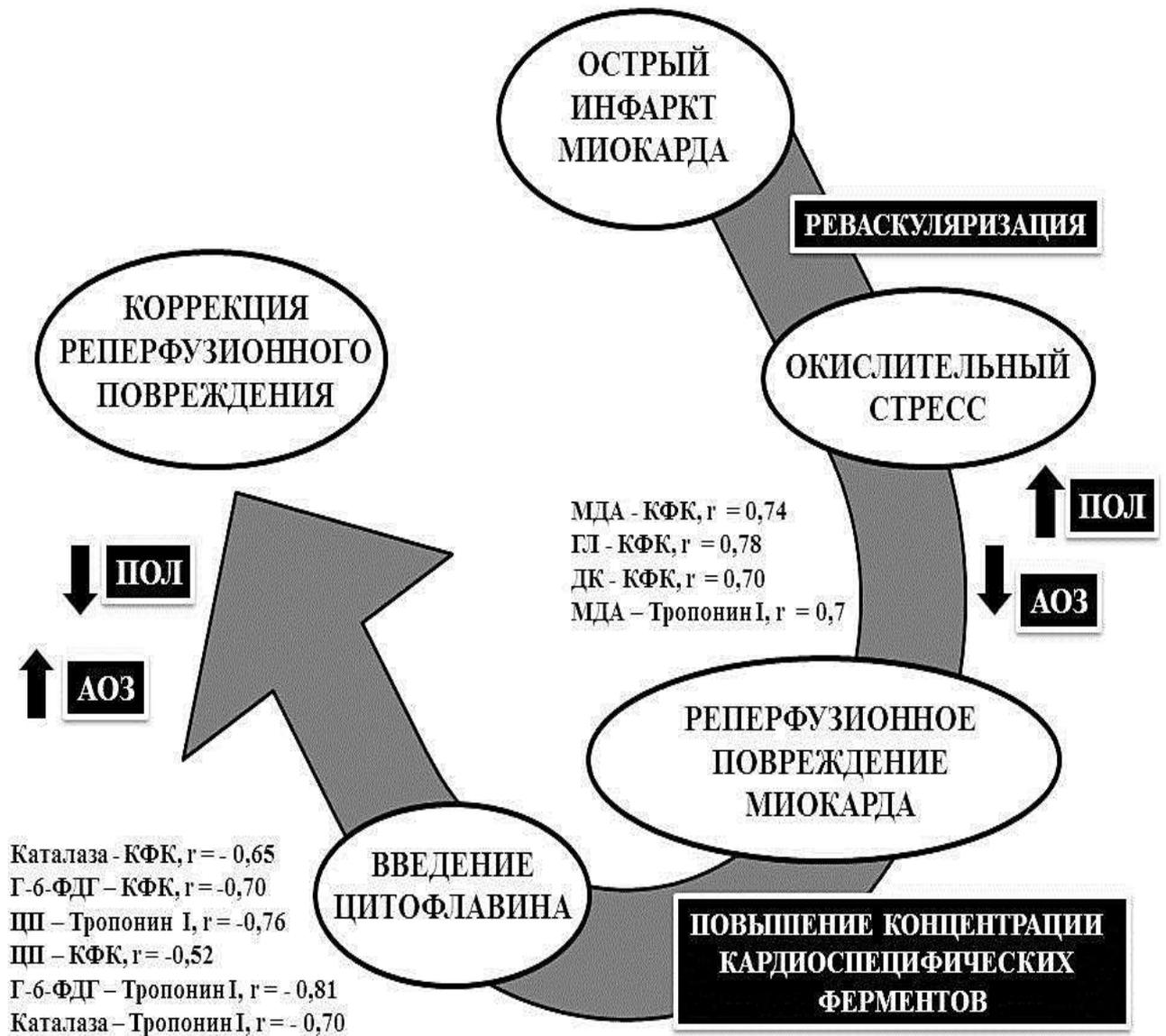


Рис. 4. Концептуальная схема патогенетических изменений в системе ПОЛ - АОЗ и реперфузионных повреждений миокарда у пациентов острым инфарктом миокарда на фоне коррекции цитофлавином.

Таким образом, подтвержденная в ходе исследования эффективность применения цитофлавина в комплексной терапии острого инфаркта миокарда до и после реваскуляризации коронарной артерии, позволяет предполагать, что входящие в его состав антигипоксические, антиоксидантные и метаболотропные компоненты играют важную патогенетическую роль в поддержании долгосрочных эффектов, направленных на профилактику реперфузионных осложнений. В этом аспекте использование цитофлавина открывает дальнейшие перспективы совершенствования реваскуляризационной терапии инфаркта миокарда.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с острым инфарктом миокарда применение цитофлавина после реваскуляризации коронарной артерии на фоне стандартной терапии способствует уменьшению образования основных продуктов ПОЛ – гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов, МДА и увеличению антиокислительных свойств крови за счет увеличения содержания церрулоплазмина, витамина Е, каталазы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

2. Применение цитофлавина у пациентов с острым инфарктом миокарда после реваскуляризации коронарной артерии на фоне стандартной терапии способствует развитию положительной динамики в коррекции системных метаболических нарушений и сдвигов газового гомеостаза, вызванных реперфузией ишемизированного миокарда, что проявляется в нормализации уровня дефицита оснований, гликемии и лактатемии, увеличении показателей кислородной обеспеченности тканей.

3. У пациентов с острым инфарктом миокарда после реваскуляризации коронарной артерии в отсроченном периоде отмечено увеличение показателей глобальной сократительной способности миокарда левого желудочка (конечно-диастолического объема и конечно-систолического объема левого желудочка, фракции выброса левого желудочка).

4. На фоне применения цитофлавина у пациентов с острым инфарктом миокарда отмечается уменьшение показателей, характеризующих объем ишемически-реперфузионной травмы и сохранение жизнеспособности кардиомиоцитов, уровня тропонина I и креатинфосфокиназы.

5. Согласно статистическому сравнению по критерию эффективности применения цитофлавина у пациентов с острым инфарктом миокарда до и после реперфузии различия были выявлены по общему признаку развития нарушений сердечного ритма. У пациентов со стандартной терапией

ухудшается прогноз при увеличении относительного риска развития различных видов реперфузионных аритмий.

6. По данным корреляционного анализа в группе пациентов с острым инфарктом миокарда до и после реваскуляризации коронарной артерии на фоне применения цитофлавина по сравнению со стандартной терапией устанавливаются сложные долговременные корреляции между параметрами, определяющими изменения в системе ПОЛ / АОЗ, газового состава крови, сократительной способности миокарда и маркеров его повреждения, что может рассматриваться как положительный эффект действия корректирующей терапии на развитие реперфузионных осложнений.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Разработанная по результатам исследования патогенетическая модель развития реперфузионных нарушений антиоксидантного статуса, транспорта кислорода кровью, метаболических и энергетических процессов в миокарде при проведении реваскуляризации коронарной артерии у пациентов с острым инфарктом миокарда и способ коррекции этих нарушений могут быть включены в алгоритм лечения целевой категории пациентов.

Может быть рекомендован для внедрения в профильные медицинские учреждения «Способ коррекции процессов перекисного окисления липидов у пациентов с острым инфарктом миокарда» (патент 2627458 Российская Федерация, опубликован 08.08.2017).

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АДФ	аденозиндифостат
АОЗ	антиоксидантная защита
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
АТФ	аденозинтрифосфат
АТФ-аза	аденозинтрифосфатаза
АФК	активные формы кислорода
Г-6-Ф-ДГ	глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ГП	гидроперекиси
ДК	диеновые конъюгаты
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДИ	доверительный интервал
ИБС	ишемическая болезнь сердца
КА	коронарная артерия
МДА	малоновый диальдегид
НАД <sup>+</sup>	окисленный никотинамидадениндинуклеотид
НАДН	восстановленный никотинамидадениндинуклеотид
НАДФ <sup>+</sup>	окисленный никотинамидадениндинуклеотид фосфат
НАДФН	восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат
ОР	относительные риски
ПОЛ	перекисное окисление липидов
ЭКГ	электрокардиограмма
ANT	адениндинуклеотидная транслоказа
AP	активирующий белок фактор
СКmit	митохондриальная креатинкиназа
MAO	моноаминоксидаза
NF-κB	ядерный фактор транскрипции
NO	оксид азота
NOS	синтаза азота

NOX	никотинамидадениндинуклеотидоксидаза
PGE	простагландин
SOD	супероксиддисмутаза
Src	тирозинкиназа

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аветисян, В.Ю. Сравнительная эффективность разных методов реперфузии у больных старческого возраста при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Аветисян Виктория Юрьевна. – Томск, 2017. – 28 с.
2. Авсарагова, А.З. Влияние цитопротектора ремаксола на состояние центральной гемодинамики у больных инфарктом миокарда, осложненным недостаточностью кровообращения / А.З. Авсарагова, З.Т. Астахова // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2014. – №18 (27). – С. 8-13.
3. Агафьина, А.С. Сборник статей по применению препарата Цитофлавин / А.С. Агафьина. - Санкт-Петербург, 2006. – 104 с.
4. Алексеева, Я.В. Феномены микрососудистого повреждения при остром инфаркте миокарда / Я.В. Алексеева, Е.В. Вышлов, В.Ю. Усов, В.А. Марков // Сибирский медицинский журнал. – 2018. – №33(4). – С. 19-26.
5. Алекян, Б.Г. Состояние рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения в Российской Федерации (2016 г.) / Б.Г. Алекян, А.М. Григорьян, А.В. Стаферов //Эндоваскулярная хирургия. – 2017. – Т. 4, № 2. – С. 75-92.
6. Амосова, Е.Н. Руководство по тромболитической терапии / Е.Н. Амосова, Я.В. Дикун, В.Г. Мишалов. – К.: IT-studio. - 1998. – 146 с.
7. Антюфьев, В.Ф. Реамберин – базисный раствор для инфузионной терапии в практике восстановительной медицины / В. Ф. Антюфьев, А. В. Балазович, О.Н. Савельев // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова. – 2008. – № 4. – С. 135-138.
8. Афанасьев, В.В. Клиническая фармакология реамберина (очерк): пособие для врачей / В. В. Афанасьев. – СПб, 2005. – 44 с.
9. Афанасьев, В.В. Особенности применения цитофлавина в современной клинической практике / В.В. Афанасьев, И.Ю. Лукьянова. – СПб, 2010. – 80 с.

10. Афанасьев, В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии / В. В. Афанасьев // Пособие для врачей. – СПб., 2005. –36 с.
11. Афанасьев, С.А. Характеристика и механизмы нарушений инотропной функции биоптатов миокарда при ишемической болезни сердца / С.А. Афанасьев, А.В. Лебедев, А.М. Чернявский // Физиология человека. - 1996. - №4 (22). – С. 91-95.
12. Афанасьев, Ю.И. Витамин Е: значение и роль в организме / Ю.И. Афанасьев, Т.В. Боронихина // Успехи современной биологии. – 1997. – Т. 104, № 3. – С. 400-411.
13. Башилов, В.Л. Ограничение реперфузионного повреждения кардиомиоцитов путем внутрикоронарного введения 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината при эндоваскулярном лечении инфаркта миокарда: автореф. дис. ... канд. мед. наук:14.00.06 / Башилов Вячеслав Леонидович. – Москва, 2009. – 33 с.
14. Белоусов, С.С. Влияние ПОЛ и антиоксидантной терапии на фосфолипидную структуру мембран и бета-адренорецепторы у больных ИБС / С.С. Белоусов, Е.В. Суслова, Е.М. Трунова // Перекисное окисление липидов и антиоксидантная терапия: сб. науч. статей. – Нижний Новгород, 1998. – Вып.6. – С. 5-14.
15. Белоусов, Ю.Б. Современный подход к цитопротективной терапии. Методическое пособие для врачей / Под ред. Ю.Б. Белоусова. Москва, 2010. – 34 с.
16. Белоусова, М.А. Новые антиоксиданты как нейропротекторы при ишемических повреждениях головного мозга и нейродегенеративных заболеваниях / М.А. Белоусова, Е.А. Корсакова, Е.А. Городецкая, Е.И. Каленикова, О.С. Медведев // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2014. – Т. 77. - №11. – С. 36-44.
17. Березовская, Г.А. Клинический случай развития рестеноза внутри стента после коронарной ангиопластики со стентированием у больного

ишемической болезнью сердца / Г.А. Березовская // Кардиология: новости, мнения, обучение. - 2017. - №1. – С. 48-51.

18. Бессонов, И.С. Чрескожные коронарные вмешательства у пациентов острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после догоспитального тромболиза / И.С. Бессонов, В.А. Кузнецов, И.П. Зырянов [и др.] // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 2. – С. 5-10 .

19. Бизенкова, М.Н. Патогенетическое обоснование целесообразности использования цитофлавина при ишемическом повреждении миокарда / М.Н. Бизенкова, Н.П. Чеснокова, М.Г. Романцов // Современные проблемы науки и образования. – 2005. – № 1. – С. 20–21.

20. Бизето, М.Ф. Биологические мембраны / М.Ф. Бизето, К.Х. Ретрухов. – Мурманск, 2001. – 148 с.

21. Битчук, Н.Д. Миокардиальный станнинг в медицине неотложных и критических состояний, ассоциированный с системной гипоксией / Н.Д. Битчук // Медицина невідкладних станів. – 2019. – №7(102). – С. 42-51.

22. Бобров, В.А. Реперфузионные аритмии: механизмы формирования / В.А. Бобров, М.Н. Долженко, Н.В. Долганич, Т.А. Кременецкая // Врачебное дело. – 2000. – № 6. – С. 36-40.

23. Бобров, В.А. Реперфузионные аритмии: теоретические предпосылки и клинические аспекты / В.А. Бобров, И.Э. Малиновская // Врачебное дело. – 1993. – № 7. – С. 23-30.

24. Бобров, В.А. Реперфузионные аритмии: механизмы развития, пути коррекции / В.А. Бобров, В.Н. Симорот // Терапевтический архив. – 1993. – Т. 65, №9. – С. 56-62.

25. Богова О.Т. Инфаркт миокарда. Воспаление и прогноз / О.Т. Богова, И.И. Чукаева // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 4. – С. 95-97.

26. Бокерия Л.А. Болезни системы кровообращения и сердечно-сосудистая хирургия в Российской Федерации. Состояние и проблемы / Л.А. Бокерия, Р.Г. Гудкова // Аналитический вестник. – 2015. – № 44. – С. 9-18.

27. Бокерия Л.А. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2015 год / Л.А. Бокерия, Б.Г. Алекян. – Москва, 2016. – 222 с.
28. Болдырев, А.А. Окислительный стресс и мозг /А. А. Болдырев // Соросовский образовательный журнал. – 2001. – № 7 (4). - С. 21-28.
29. Бульон, В.В. Кардиопротекция при ишемическом повреждении миокарда / В.В.Бульон, И.Б. Крылов, Е.Н. Селина // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. - Т. 16, № 2. – С. 13-17.
30. Валеев, В.В. Биологические функции сукцината (обзор зарубежных экспериментальных исследований) / В.В. Валеев, А.Л. Коваленко, Е.В. Таликова, В.А. Заплутанов, Т.Ю. Дельвиг-Каменская // Антибиотики и химиотерапия. – 2015. – Т. 60, № 9-10. – С. 33-37.
31. Вайкшнорайте, М.А. Влияние диборнола-ГЭК на электрофизиологические параметры в период восстановления кровотока в миокарде кролика / М.А. Вайкшнорайте, В.А. Витязев, Н.А. Вахнина [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. - №17(4). – С. 6-15.
32. Ватутин, Т.М. Эффективность фармакологического пре- и посткондионирования с применением аденозина в профилактике реперфузионного повреждения миокарда у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST/ Т.М. Ватутин, А.Н. Шевелек, С.В. Колесников // Архив внутренней медицины. – 2018. – №8(1). – С. 29-35.
33. Веремеев, А.В. Коррекция ишемических и реперфузионных повреждений миокарда с использованием липосомальных препаратов: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.03 / Веремеев Алексей Владимирович. – Кемерово, 2012. – 24 с.
34. Верещагин, И.Е. Кардиопротекция при первичном чрескожном коронарном вмешательстве у пациента с острым инфарктом миокарда / И.Е. Верещагин, В.И. Ганюков, И.Н. Сизова, Е.И. Верещагин // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Т.2, №4. – С. 79-84.

35. Верещагин, И.Е. Методы кардиопротекции при инфаркте миокарда. Современное состояние вопроса / И.Е. Верещагин, В.И. Ганюков, Р.С. Тарасов, Е.И. Верещагин // Комплексные проблемы сердечнососудистых заболеваний. – 2016. – №4. – С. 44-51.
36. Вёрткин, А.Л. Мильдоний: эффективная точка применения / А.Л. Верткин, Н.О. Ховасова, В.В. Пшеничникова, М.А. Абдулаева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – №12(2). – С. 94-97.
37. Внуков, В.В. Роль свободнорадикальных и воспалительных процессов в развитии постперикардотомного синдрома у больных ишемической болезнью сердца, перенесших аортокоронарное шунтирование / В.В. Внуков, Р.В. Сидоров, Н.П. Милютин [и др.] // Клиническая медицина. – 2016. – Т.94, №11. – С. 827-831.
38. Вознесенский, Н.К., Филин Т.И., Радаева В.В. Цитопротекторный эффект регулятора энергетического метаболизма «Янтарь-сила» при острых коронарных синдромах / Н.К. Вознесенский, Т.И. Филин, В.В. Радаева // Нижегородский медицинский журнал. – 2005. – № 2. – С. 66-72.
39. Волчегорский, И.А. Антигипоксическое действие производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты и их ноотропный эффект при аллоксановом диабете / И.А. Волчегорский, Л.М. Рассохина, И.Ю. Мирошниченко // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – Т. 74, № 12. – С. 27-32.
40. Воробьева Н.М. Длительная двойная антитромбоцитарная терапия – новая возможность улучшить прогноз у пациентов после инфаркта миокарда / Н.М. Воробьева, Ю.А. Карпов // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2017. – № 1. – С. 2-11.
41. Гаврилюк, Е.В. Иммунные и оксидантные нарушения у больных острым инфарктом миокарда и их коррекция мексикором / Е.В. Гаврилюк, А.И. Конопля, В.П. Михин // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2008. – № 4. – С. 54-60.

42. Газарян, Г.Г. Отсроченная реперфузия с целью спасения жизнеспособного миокарда в остром периоде инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST / Г.Г. Газарян // Клиническая медицина. – 2016. – №94 (4). – С. 307-312.

43. Гарганеева, А.А. Инфаркт миокарда на рубеже двух столетий: демографические и социальные тенденции / А.А. Гарганеева, С.А. Округин, К.Н. Борель [и др.] // Клиническая медицина. - 2016.– Т. 94, № 6. – С. 463-466.

44. Гарганеева, А.А. Предикторы летального исхода острого инфаркта миокарда у пациентов молодого возраста / А.А. Гарганеева, К.Н. Борель, С.А. Округин, Е.А. Кужелева // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 8. – С. 713-718.

45. Гиляров, М.Ю. Есть ли будущее у тромболитической терапии при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST? / М.Ю. Гиляров, Н.А. Новиков, В.А. Сулимов // Кардиология. – 2011. – №12. – С. 77-83.

46. Глушков, Р.Г. Потенциальный комбинированный лекарственный препарат, содержащий винпоцетин и янтарную кислоту / Р.Г. Глушков, С.Д. Южаков, Н.И. Андреева [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2011. – Т. 45, № 4. – С. 9-11.

47. Голиков, А.П. Антиоксиданты – цитопротекторы в кардиологии / А.П. Голиков, В.П. Михин, В.Ю. Полумисков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – № 6, ч. 2. – С. 66-74.

48. Голиков, А.П.. Свободно-радикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами / А.П. Голиков, С.А. Бойцов, В.П. Михин, В.Ю. Полумисков // Лечащий врач. – 2003. - №4. – С. 70-74

49. Голиков, А.П. Влияние мексикора на окислительный стресс при остром инфаркте миокарда / А.П. Голиков, Б.В. Давыдов, Д.В. Руднев [и др.] // Кардиология. – 2005. – №45(7). – С. 21-26.

50. Голиков, А.П. Эффективность цитопротектора Мексикор в неотложной кардиологии / А.П. Голиков, В.П. Михин, В.Ю. Полумисков // Терапевтический архив. – 2004. – Т. 76, № 4. – С. 60-65.

51. Голухова, Е.З. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца: от механизмов к клинической практике / Е.З. Голухова, О.И. Громова, Н.И.Булаева, Л.А. Бокерия // Кардиология. – 2017. – Т. 57, № 12. – С. 73-81.

52. Гордеев, И.Г. Коррекция дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией, подвергшихся коронарной реваскуляризации, на фоне приема цитопротектора Милдроната / И.Г. Гордеев, Е.Е. Лучинкина, С.В. Хегай // Российский кардиологический журнал. – 2009. – № 2(76). – С. 54-58.

53. Демихова, М.А. Маркеры периода реперфузии при остром инфаркте миокарда с элевацией ST и их прогностическое значение: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.05 / Демихова Марина Михайловна. – Санкт-Петербург, 2016. – 36 с.

54. Денисевич, Т.Л. Профилактика феномена невосстановленного кровотока при реперфузии острого инфаркта миокарда / Т.Л. Денисевич, Л.З. Полонецкий, С.А. Савенко // Вопросы неотложной кардиологии 2016. Сборник тезисов IX Всероссийского форума. – 2016. – С. 28-29.

55. Долгих, В.Т. Патологические аспекты гипероксии в практике анестезиолога-реаниматолога (мини – обзор) / Т.В. Долгих, Н.В. Говорова [и др.] // Общая реаниматология. – 2017. – Т.13, №3. – С. 83-93.

56. Долженко, М.Н. Реперфузионные аритмии: новый взгляд на старую проблему / М.Н. Долженко, Н.В. Довганич // Медицина неотложных состояний. – 2008. - №3 (16). – С. 63-66.

57. Доровских, В.А. Способ и устройство для экспериментального моделирования активации процессов перекисного окисления липидов биологических мембран: пат. 2348079 Рос. Федерация / В.А. Доровских, Н.В. Симонова; опубл. 16.04.2007.

58. Доровских, В.А. Сравнительная эффективность цитофлавина и его составных компонентов при окислительном стрессе в эксперименте / В.А. Доровских, Н.В. Симонова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – Москва, 2017. – Т. 80, №4. – С. 18-22.
59. Доровских, В.А. Сукцинатсодержащий препарат в коррекции процессов липопероксидации, индуцированных введением четыреххлористого углерода / В.А. Доровских, Н.В. Симонова [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – Благовещенск, 2017. – Вып. 63. – С. 75-79.
60. Доровских, В.А. Фосфолипиды как антиатеросклеротические лекарственные средства / В.А. Доровских, Е.А. Бородин, М.А. Штарберг // Липопротеиды и атеросклероз: Тезисы докладов симпозиума, посвященного 110-летию со дня рождения академика Н.Н. Аничкова. – С.-Петербург, 1995. – С. 33.
61. Доровских, В.А. Холод. Адаптация. Коррекция изменений / В.А. Доровских, Н.И. Воронин, Н.В. Коршунова. – Благовещенск, 1998. – 104 с.
62. Доровских, В.А. Антиоксиданты в профилактике и коррекции холодового стресса / В.А. Доровских, Е.А. Бородин, С.С. Целуйко. – Благовещенск, Изд-во АГМА. – 2001. – 183 с.
63. Драпкина, О.М. Новые способы оптимизации противоишемической терапии / О.М. Драпкина, Е.И. Козлова // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 1(81). – С. 82-84
64. Дубинина, Е.Е. Биологическая роль супероксидного анион-радикала и супероксиддисмутазы в тканях организма / Е.Е. Дубинина // Успехи современной биологии. – 2001. – Т. 108, № 1. – С. 3-17.
65. Дубинина, Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в фундаментальной активности клеток / Е.Е. Дубинина. – СПб: Медицинская пресса, 2006. – 400 с.
66. Дубинина, Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного

стресса / Е.Е. Дубинина // Вопросы медицинской химии. – 2001. – Т. 47, № 6. – С. 561-581

67. Дядык, А. И. Патогенез желудочковых нарушений ритма при остром инфаркте миокарда / А.И. Дядык, А.Э. Багрий, О.А. Приколота [и др.] // Украинский кардиологический журнал. – 2002. – Т.29, №3. – С.92-97.

68. Дядык, А.И. Желудочковые нарушения ритма при остром инфаркте миокарда. Часть 2. Патогенез желудочковых нарушений ритма при остром инфаркте миокарда / А.И. Дядык, А.Э. Багрий, О.А. Приколота, И.В. Вишневецкий, К.В. Жуков // Украинский кардиологический журнал. – 2001. – № 4. – С. 104-109.

69. Евглевский, А.А. Биологическая роль и метаболическая активность янтарной кислоты / А.А. Евглевский, Г.Ф. Рыжкова, Е.П. Евглевская [и др.] // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. – 2013. – № 9. – С. 67-69.

70. Евстигнеева, Р.Н. Витамин Е как универсальный антиоксидант и стабилизатор биологических мембран / Р.Н. Евстигнеева, И.М. Волкова, В.В. Чидинова // Биологические мембраны. – 1998. – № 15. – С. 115-118.

71. Закирова, Н.З. Роль карведилола в предотвращении апоптоза кардиомиоцитов при остром инфаркте миокарда / Н.З.Закирова, Б.Н. Гарифуллин, Э.Н. Закирова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – №13(6). – С. 880-884.

72. Зарубина, И.В. Антигипоксические и антиоксидантные эффекты экзогенной янтарной кислоты и аминотиоловых сукцинатсодержащих антигипоксантов / И.В. Зарубина, М.В. Лукк, П.Д. Шабанов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 153, № 3. – С. 313-317.

73. Зарубина, И.В. Метаболическая коррекция полиорганной недостаточности в раннем периоде травматического токсикоза / И.В. Зарубина // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т. 10, № 4. – С. 3-15.

74. Зарубина, И.В. Современные представления о патогенезе гипоксии

и ее фармакологической коррекции / И.В. Зарубина // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2011. – Т. 9, № 3. – С. 31-48.

75. Зарубина, И.В. Сравнительная эффективность сукцинатсодержащих антигипоксантов при травматическом токсикозе / И.В. Зарубина, И.А. Юнусов, В.В. Марышева [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – Т. 150, № 8. – С. 176-179.

76. Зенков, Н.К. Аутофагия как механизм защиты при окислительном стрессе / Н.К. Зенков, Е.Б. Меньщикова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т.18, №2. – С. 195-214.

77. Иванов, А.В. Коэнзим Q<sub>10</sub>, введенный однократно внутривенно, защищает миокард от последующей ишемии-реперфузии / А.В. Иванов, Е.А. Городецкая, Е.И. Каленикова, О.С. Медведев // Экспериментальная и клиническая фармакология, 2013. – Т. 76, №2. – С. 6-8.

78. Иванов, Е.В. Особенности экспрессии МРНК-индуцибельной NO-синтазы и инфильтрации воспалительными клетками миокарда крысы в моделях необратимой ишемии и ишемии – реперфузии через 2-4 часа ишемии / Е.В. Иванов, А.Б. Бердалин, Ю.Л. Волкова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т. 164, №9. – С. 268-272.

79. Ильенко, И.В. Коррекция нарушений метаболизма миокарда с помощью миокардиального цитопротектора триметазидина у больных острым инфарктом миокарда, которым проводилась тромболитическая терапия: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Ильенко Ирина Владимировна. – Москва, 2004. – 25 с.

80. Ильенко, И.В. Возможные пути повышения эффективности реперфузионной терапии / И.В. Ильенков, Н.А. Волов // Российский кардиологический журнал. - 2003. - № 5(43). - С. 83-87.

81. Иоселиани, Д.Г. Способ лечения острого инфаркта миокарда: пат. 2299730 Рос. Федерация / Д.Г. Иоселиани, А.Г. Колединский; опубл. 27.05.2007.

82. Иоселиани, Д.Г. Возможно ли ограничение реперфузионного повреждения кардиомиоцитов при эндоваскулярном восстановлении кровотока

в инфарктотетственной артерии путём внутрикоронарного введения метаболических цитопротекторов? / Д.Г. Иоселиани, Н.В. Кучкина // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2006. – № 11. – С. 11-19.

83. Исхаков, М.М. Первичные чрескожные коронарные вмешательства у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, осложненные феноменом «no-reflow» / М.М. Исхаков, Д.Р. Тагилова, Н.В. Газизов [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, №3. – С. 325-328.

84. Исхаков, М.М. Феномен «no-reflow»: клинические аспекты неудачи реперфузии / М.М. Исхаков, Р.Р. Сайфуллин, Н.В. Газизов [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, №3. – С. 391-395.

85. Кенжаев, М.Л. Обратимая дисфункция миокарда у больных с острыми формами ишемической болезни сердца / М.Л. Кенжаев, А.Л. Аляви [и др.] // Вестник экстренной медицины. – 2018. – Т. 11, №2. – С. 100-104.

86. Киреев К.А. Роль чрескожных коронарных вмешательств в лечении инфарктов миокарда в региональном сосудистом центре / К.А. Киреев, А.А. Фокин // Пермский медицинский журнал. – 2015. – Т. 32, № 4. – С. 97-103

87. Кисилевич, Р. Ж. Определение витамина Е в сыворотке крови / Р.Ж. Киселевич, С.И. Скварко // Лабораторное дело. – 1972. – № 8. – С. 473-475.

88. Кожухов, С.Н. Возможности фармакологической защиты миокарда при синдроме ишемии-реперфузии в эксперименте и клинической практике / С.Н. Кожухов, А.Н. Пархоменко // Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, №4 (115). – С. 528-537.

89. Колб, В.Г. Клиническая биохимия / В.Г. Колб, В.С. Камышников // Минск, 1976. – 311 с.

90. Колесникова, Л.И. Способ коррекции перекисного окисления липидов у больных ишемической болезнью сердца: пат. 2178704 Рос. Федерация / Л.И. Колесникова, А.А. Рунович, Т.Е. Курильская, С.Б. Никифоров; опубл. 27.01.2002.

91. Комарова, И.С. Влияние реперфузии миокарда на ишемическую митральную регургитацию у пациентов с острым инфарктом миокарда / И.С. Комарова, Л.Б. Карова, Н.Б. Андреева [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 5. – С. 18-25.
92. Кононенко, Л.Г. Патологическая природа и патогенетическая коррекция реперфузионного синдрома с реперфузионным повреждением / Л.Г. Кононенко, А.В. Прохоров // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2015. – №2. – С. 16.
93. Корниенко, Е.А. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система у больных инфарктом миокарда с сахарным диабетом 2 типа / Е.А. Корниенко, Т.В. Загородняя, Д.В. Иванов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2015. – №4. – С. 18.
94. Королюк, Н.Д. Метод определения активности каталазы / Н. Д. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова // Лабораторное дело. – 1988. - №1. – С. 16-19.
95. Кошелева, Н.А. Реперфузионное повреждение миокарда после коронарного стентирования у больного с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Клиническое наблюдение / Н.А. Кошелева, Н.А. Магдеева, В.В. Фронтасьева, О.С. Лобанова, З.Б. Хашукаева // Архив внутренней медицины. – 2016. – № 6. – С. 65-67.
96. Крыжановский, В.А. Диагностика и лечение инфаркта миокарда / В.А. Крыжановский. – Киев: Феникс, 2000. – С. 177-210.
97. Кудряшов, Ю.Б. Химическая защита от лучевого поражения / Ю.Б. Кудряшов // Соросовский образовательный журнал ISSEP. – 2000. – Т. 6, № 6 (55). – С. 21-26.
98. Кулес, В.Г. Эффективность триметазидина при экспериментальной ишемической болезни сердца в возрастном аспекте / В.Г. Кулес, Н.И. Жернакова, Т.В. Горбач, О.В. Ромащенко, В.В. Румбешт // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т. 76, №2. – С. 9-12.

99. Кулешова, Э.В. Что обеспечивает клиническую эффективность метопролола? / Э.В. Кулешова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии – 2010. – № 6. – С. 370-375.

100. Кулишов, С.К. Діагностика проявів післяшемічної реперфузії / С.К. Кулишов // Укр. мед. часопис. – 2001. – № 3 (23). – С. 92-95.

101. Курбангалеев, А.М. Профилактика и лечение интраоперационных осложнений экстренной рентгеноэндоваскулярной хирургии при остром коронарном синдроме / А.М. Курбангалеев, Д.А. Пушко, А.А. Подосинкин, П.И. Миронов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, №6. – С. 70-73.

102. Лакомкин, В.Л. Влияние ингибитора бета-гидрокси-бета-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы на сократимость изолированного сердца крыс в норме и при окислительном стрессе / В.Л. Лакомкин, В.И. Капелько, В.З. Ланкин [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – №4. – С. 383-385.

103. Ланкин, В.З. Итоги изучения патофизиологических последствий нарушения регуляции свободнорадикальных процессов: тупик или новый импульс? / В.З.Ланкин, А.К. Тихадзе // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2016. – Т.1, №3 (109). – С. 160-167.

104. Ланкин, В.З. Концентрационная инверсия антиоксидантного и прооксидантного действия бета-каротина в тканях *in vivo* / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Г.Г. Коновалова, А.И. Козаченко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1999. – №9. – С. 314-316.

105. Ланкин, В.З. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечнососудистой системы / В.З. Ланкин, А.К. Тихадзе, Ю.Н. Беленков // Кардиология. – 2000. – №7. – С. 48-61.

106. Латфуллин, И.А. Эффективность Милдроната в остром периоде инфаркта миокарда / И.А. Латфуллин, А.А. Подольская, Г.П. Ишмурзин // Вестник современной клинической медицины. – 2009. – Том 2, № 4. – С. 23-25.

107. Лебедева, Е.А. Клиническая эффективность включения цитофлавина в комплекс интенсивного лечения пациентов с сочетанной черепно-мозговой травмой / Е.А. Лебедева, А.А. Куртасов, М.Е. Белоусова, З.А. Немкова, М.Ю. Каминский, Р.В. Попов, С.Л. Трофимович // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – Т. 77, №4. – С. 42-44.

108. Левченкова, О.С. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов / О.С. Левченкова, В.Е. Новиков, Е.В. Пожилова // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 3-12.

109. Лукьянова, М.Е. Современные представления о роли апоптоза в гибели кардиомиоцитов при ишемической болезни сердца / М.Е. Лукьянова, Ю.А. Ермола // Концепт. – 2017. – №42. – С. 179-184.

110. Лутай, Я.М. Влияние терапии внутривенным ингибитором 5-липоксигеназы кверцетином на функцию эндотелия, выраженность системного воспаления и проксидантного стресса при остром инфаркте миокарда с элевацией ST/ Я.М. Лутай, А.М. Пархоменко [и др.] // Медицина неотложных состояний. – 2016. – №1(72). – С. 111-119.

111. Лоллини, В.А. Внезапная сердечная смерть – роль постперфузионных аритмии. Диагностическая ценность прогностических предикторов / В.А. Лоллини, С.В. Лоллини, О.И. Смирнова // Вестник ВГМУ. – 2016. – Т. 15, №5. – С. 7-18.

112. Лоскутова, Е.В. Процессы липопероксидации при различных патологических состояниях и возможности их коррекции / Е.В. Лоскутова, Х.М. Вахитов, А.М. Капралова [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2019. – №4(64). – С. 92-96.

113. Люблинская, О.Г. Сравнительное влияние антиоксидантов на уровень активных форм кислорода в нормальных и трансформированных фибробластах / О.Г. Люблинская, К.М. Кирпичникова, И.А. Гамалей // Цитология. – 2013. – Т. 55, № 10. – С. 732-736.

114. Макаров, В.Г. Изучение механизма антиоксидантного действия витаминов и флавоноидов / В.Г. Макаров, М.Н. Макаров, А.И. Селезнева // Вопросы питания. – М.: ГЭОТАР-МЕД. – 2005. – Т. 74, № 1. – С. 10-13.

115. Мамонова, Т.Ю. Плейотропные эффекты карведилола в профилактике реперфузионных осложнений при остром инфаркте миокарда: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Мамонова Татьяна Юрьевна. – Томск, 2009. – 24 с.

116. Мандель, И.А. Защита миокарда от ишемических и реперфузионных повреждений (экспериментальное исследование) / И.А. Мандель, А.Ю. Подоксенов [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т.164, №7. – С. 29-33.

117. Маслов, Л.Н. Реперфузионное повреждение сердца. Основные звенья патогенеза / Л.Н. Маслов, Н.С. Воронков, А.С. Семенцов [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2018. – Т.104, №8. – С. 881-903.

118. Маслов, Л.Н. Фармакологические подходы к ограничению размера инфаркта миокарда у пациентов с острым инфарктом миокарда. Анализ клинических данных / Л.Н. Маслов, О.Л. Барбаш // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2018. – Т. 81, №3. – С. 34-41.

119. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: пособие для врачей / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна: Издатель Умеренков. – 2016. – 1216 с.

120. Меньшикова, Е.Б. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания / Е.Б. Меньшикова, Н.К. Зенков, В.З. Ланкин // Новосибирск: «Арта». – 2008. – 284 с.

121. Меньшикова, Е.Б. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньшикова, Ф.З. Ланкин, Н.К. Зеенков. – М: Фирма «Слово». – 2006. – С. 556.

122. МIRONKOV, А.Б. Первичное чрескожное коронарное вмешательство с выполнением профилактики микроциркуляторной эмболии: результаты госпитального и отдалённого периодов наблюдения / А.Б. МIRONKOV, С.А.

Абугов, М.Ю. Мовсисянц // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. - 2012. – Т. 5, №4. – С. 13-17.

123. Михин, В.П. Кардиопротектор Мексикор – новое направление в лечении ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии / В.П. Михин. – Москва. – 2008. – 52 с.

124. Михин, В.П. Цитопротекция в кардиологии: достигнутые успехи и перспективы / В.П. Михин // Архив внутренней медицины. – 2014. – №2(16). – С. 33-40.

125. Михин, В.П. Эффективность отечественного миокардиального цитопротектора и его фармакодинамика при острой ишемии миокарда: клинические результаты и экспериментальные модели / В.П. Михин, М.В. Покровский, В.В. Гуреев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2011. – №2. – С. 18-21.

126. Михин, В.П. Возможности применения милдроната в периоперационном периоде для уменьшения и профилактики нарушений сердечного ритма / В.П. Михин, Н.А. Волкова, С.А. Сумин, П.А. Еремин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – № 13(1). – С. 27-32.

127. Молоткова, С.А. Основные ишемические синдромы: современное состояние проблемы / С.А. Молоткова, О.А. Козырев [и др.] // Вестник смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т.16, №2. – С. 127-138.

128. Надирадзе, З.З. Цитофлавин как дополнительный метод защиты миокарда при операциях с искусственным кровообращением / З.З. Надирадзе, Ю.А. Бахарева, И.А. Каретников // Общая реаниматология. – 2006. - №11. – С. 28-32.

129. Нарыжная, Н.В. Пути клеточной гибели кардиомиоцитов во время ишемии и реперфузии сердца / Н.В. Нарыжная, Л.Н. Маслов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2017. – Т.103, №4. – С. 371-380.

130. Николенко, Т.А. Влияние мексикора на аритмическую активность миокарда и параметры перекисного окисления липидов у больных ИБС / Т.А.

Николенко, В.В. Савельева // *Фундаментальные исследования*. – 2004. – №4. – С. 78-79.

131. Никонов, В.В. Анализ применения мексикора у больных с острым коронарным синдромом / В.В. Никонов, А.Н. Нудьга, Е.С. Строенко М.Г. Мовчан, Ю.Ю. Шелюг // *Медицина неотложных состояний*. – 2016. – № 4. – С. 36-42.

132. Никонов, В.В. Метаболическая терапия гипоксических состояний / В.В. Никонов, А.Ю. Павленко // *Медицина неотложных состояний*. – 2009. – № 3. – С. 22-23.

133. Нифонтов, Е.М. Тромболизис – чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST: смена акцентов / Е.М. Нифонтов, М.М. Галагудза, И.С. Трусков // *Медицинский совет*. – 2016. – № 5. – С. 20-25.

134. Новиков, В.Е. Новые направления поиска лекарственных средств в антигипоксической активности и мишени для их действия / В.Е. Новиков, О.С. Левченкова // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – Москва, 2013. - №76(5). – С. 37-47.

135. Норина, Т.И. Динамика показателей свободнорадикального окисления липидов при лечении инфаркта миокарда с зубцом Q с использованием препаратов янтарной кислоты / Т.И. Норина // *Пермский медицинский журнал*. – 2007. – Т. XXIV, № 3. – С. 76-80.

136. Оковитый, С.В. Антигипоксанты в современной клинической практике / С.В. Оковитый, Д.С. Суханов, В.А. Заплутанов [и др.] // *Клиническая медицина*. – 2012. – Т. 90, № 9. – С. 63-68.

137. Орлов, Ю.П. Гипоксия и гипероксия в практике анестезиолога-реаниматолога. Роль сукцинатов при критических состояниях / Ю.П. Орлов, В.В. Афанасьев // *Новости хирургии*. – 2018. – Т.26, №2. – С. 226-237.

138. Орлов, Ю.П. Митохондриальная дисфункция как проблема критических состояний. Роль сукцинатов. Миф или реальность завтрашнего

дня? / Ю.П. Орлов // Антибиотики и химиотерапия. – 2019. – Т. 64, №7-8. – С. 63-68.

139. Орлов, Ю.П. Митохондриальная дисфункция при критических состояниях / Ю.П. Орлов. – СПб: Корона принт. – 2019. – 220 с.

140. Орлов, Ю.П. Роль сукцинатов при критических состояниях / Ю. П. Орлов, Н. В. Говорова // Общая реаниматология. – 2014. – № 6. – С. 65-78.

141. Павлющенко, Л.В. Свободнорадикальный статус пациентов с острым крупноочаговым инфарктом миокарда / Л.В. Павлющенко, С.С. Рудь, Ю.Г. Ковальский, О.А. Лебедько [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – №3. – С. 6-9.

142. Пархоменко, А.Н. Острая сердечная недостаточность у больных острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST на ЭКГ / А.Н. Пархоменко, С.Н. Кожухов // Медицина неотложных состояний. – 2014. – №3(58). – С. 28-33.

143. Пархоменко, А.Н. Патофизиологические механизмы ишемического и реперфузионного повреждения миокарда в экспериментальных исследованиях / А.Н. Пархоменко, Ж.В. Бриль // Украинский кардиологический журнал. – 2000. – №5-6. – С. 95-99.

144. Пархоменко, А.Н. Эндотелиальная дисфункция у больных острым инфарктом миокарда: связь с течением заболевания / А.Н. Пархоменко, О.И. Иркин, Я.М. Лутай [и др.] // Медицина неотложных состояний. – 2016. – №1(72). – С. 131-136.

145. Пасько, В.Г. Реперфузия и осложнения в лечении острого инфаркта миокарда с использованием ЧКВ / В.Г. Пасько, В.Н. Ардашев, Н.В. Закарян [и др.] // Актуальные вопросы совершенствования анестезиолого-реанимационной помощи в Российской Федерации. – 2018. – С. 163-164.

146. Плечев, В.В. Осложнения чрескожных коронарных вмешательств (современное состояние проблемы) / В.В. Плечев, Р.Ю. Рисберг, И.В. Бузаев [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11, № 6 (66). – С. 102-108.

147. Плечев, В.В. Прогнозирование тромбоза коронарного стента в раннем послеоперационном периоде / В.В. Плечев, Р.Ю. Рисберг, И.В. Бузаев [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11, № 2. – С. 24-28.
148. Прошина, Л.Г. Исследование закономерностей функционирования клеточных элементов миокарда при экспериментальной патологии сердца / Л.Г. Прошина, С.В. Жмайлова [и др.] // Вестник новгородского государственного университета. – 2019. – №3(115). – С.24-27.
149. Прокудина, Е.С. Роль активных форм кислорода в развитии повреждений сердца и желудка при стрессе / Е.С. Прокудина, Л.Н. Маслов, Н.Н. Зоткин // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2018. – Т. 104, №1. – С. 3 – 17.
150. Романова, Л. А. Метод определения гидроперекисей липидов с помощью тиоционата аммония / Л.А. Романова, И.Д. Стальная // Современные методы в биохимии. – Москва: Медицина, 1977. – С. 64–66.
151. Ромащенко, О.В. Плейотропные эффекты триметазида / О.В. Ромащенко, Г.Н. Ключкова, Е.И. Муханова, И.В. Гайворонская // Российский кардиологический журнал. – 2013. – №4(102). – С. 83-86.
152. Румянцева, С.А. Проблемы и перспективы коррекции промежуточного метаболизма у больных с сосудистой коморбидностью / С.А. Румянцева, Р.Г. Оганов, В.А. Ступак, Е.В. Силина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – № 9. – С. 316-322.
153. Рыньгач, Е. А. Антиаритмические возможности кардиопротекторов в лечении пациентов ишемической болезнью сердца и желудочковыми аритмиями / Е.А. Рыньгач, А.А. Татарина, Д.В. Рыжикова, М.А. Буданова, Т.В.Трешур // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 9 (137). – С. 29-34.
154. Рысев, А.В. Опыт применения цитопротекторов при остром коронарном синдроме и инфаркте миокарда / А.В. Рысев, И.В. Загашвили, Б.Л. Шейпак, В.А. Литвиненко // Terra Nova. – 2003. – № 1. – С. 12–14.

155. Саватеева-Любимова, Т.Н. Доклиническое изучение безопасности препаратов реамберин и ремаксол / Т.Н. Саватеева-Любимова, Е.Е. Лесиовская, К.В. Сивак [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т. 73. № 11. – С. 41-43.
156. Садикова, Р.И. Состояние сосудистой стенки и уровень цитокинов как маркеры сердечно-сосудистых осложнений у больных острым инфарктом миокарда / Р.И. Садикова, Г.М. Сахаутдинова, А.Л. Федотов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11, № 4 (64). – С. 63–67.
157. Семенцов, А.С. Роль активных форм кислорода в инфаркт-лимитирующем эффекте раннего гипоксического preconditionирования / А.С. Семенцов, Л.Н. Маслов, Н.В. Нарыжная [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2019. – Т. 105, № 5. – С. 650 – 656.
158. Сергеева, Е.А. Диагностическая значимость оптической биопсии миокарда для оценки выраженности ишемического и реперфузионного повреждения / Е.А. Сергеева, С.С. Крутицкий [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2016. – №3. – С. 10 – 15.
159. Симонов, В.А. Способы коррекции перекисного окисления липидов при беломышечной болезни животных: учебное пособие / В.А. Симонов, Н.В. Симонова. – Красноярск, 2006. – 196 с.
160. Симонов, О.В. Успешное эндоваскулярное лечение множественных окклюзий коронарных артерий при остром инфаркте миокарда, осложненным кардиогенным шоком и клинической смертью (клинический случай) / О.В. Симонов, П. С. Васильев, Е.Ю. Озолян [и др.] // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2013. – №34. – С. 16-23.
161. Симонова, Н.В. Фитопрепараты в коррекции процессов перекисного окисления липидов биомембран, индуцированных ультрафиолетовым облучением: автореф. дис. ... докт. биол. наук: 06.02.01 / Симонова Наталья Владимировна. – Благовещенск, 2012. – 46 с.
162. Симонова, Н.В. Лекарственные растения Амурской области / Н.В. Симонова, В.А. Доровских, Р.А. Анохина. – Благовещенск, 2016. – 266 с.

163. Симонова, Н.В. Способ коррекции процессов перекисного окисления липидов биомембран в условиях ультрафиолетового облучения: пат. 2550016 Рос. Федерация / Н.В. Симонова, В.А. Доровских, О.Н. Ли, Р.А. Анохина, В.Ю. Доровских; опубл. 10.05.2015.

164. Симонова, Н.В. Ультрафиолетовое облучение и окислительный стресс. Возможности фитокоррекции / Н.В. Симонова, В.А. Доровских, Н.П. Симонова. – Благовещенск: АГМА, 2014. – 140 с.

165. Симонова, Н.В. Эффективность фитопрепаратов в коррекции процессов перекисного окисления липидов биомембран на фоне ультрафиолетового облучения / Н.В. Симонова, А.П. Лашин, Н.П. Симонова // Вестник Красноярского государственного аграрного университета. – 2010. – №5. – С.95-98.

166. Смирнов, А.В. Янтарная кислота и ее применение в медицине. Часть I. Янтарная кислота: метаболит и регулятор метаболизма организма человека / А.В. Смирнов, О.Б. Нестерова, Р.В. Голубев // Нефрология. – 2014. – Том 18, №2. – С. 33-41.

167. Смирнов, А.В. Янтарная кислота и ее применение в медицине. Часть II. Применение янтарной кислоты в медицине / А.В. Смирнов, О.Б. Нестерова, Р.В. Голубев // Нефрология. – 2014. – Том 18, №2. – С. 12-24.

168. Сологуб, Т.В. Свободнорадикальные процессы и воспаление (патогенетические, клинические и терапевтические аспекты): учебное пособие для врачей / Т.В. Сологуб, М.Г. Романцова, Н.В. Кремень, Л.М. Александрова [и др.] // Москва. - 2010.

169. Спасский, А.А. Возможности восстановления коронарного кровообращения и профилактика реперфузионного повреждения миокарда у больных острым инфарктом миокарда / А.А. Спасский // Фарматека. – 2010. – №3. – С. 95-100.

170. Спасский, А.А. Внутрикоронарное введение метаболических препаратов в лечении острого коронарного синдрома / А.А. Спасский,

А.А.Михайлов, А.Ю. Харитонов // Качественная клиническая практика. – 2017. – №3. – С. 35-37.

171. Спиричев, В.Б. Теоретические и практические аспекты современной витаминологии / В.Б. Спиричев // Вопросы питания. – М.: Изд.дом ГЭОТАР-МЕД. - 2005. – Т. 74, № 5. – С. 32-48.

172. Срубиллин, Д.В. Антирадикальная и антиоксидантная активность комплексного соединения 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой и его эффективность при гипоксических состояниях / Д.В. Срубиллин, Д.А. Еникеев, В.А. Мышкин // Фундаментальные исследования. - 2011. – № 6. – С. 166-170.

173. Стальная, Е. А. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // Современные методы в биохимии. - М.: Медицина, 1977. – С. 63-64.

174. Стальная, И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.

175. Стратиенко, Е.Н. Поиск средств фармакологической коррекции гипоксических состояний / Е.Н. Стратиенко, Н.Ф. Петухова // Вестник Брянского государственного университета. – 2012. – №4. – С. 231-233.

176. Сыркин, А.А. Влияние триметазида (предуктала) на качество жизни больных старше 65 лет со стабильной стенокардией напряжения / А.А. Сыркин, В.К. Лепяхин // Кардиология. – 2001. - №5. – С. 50 –60.

177. Сыркин, А.Л. Инфаркт миокарда / А.Л. Сыркин. - Москва: МИА, 2003. – 465 с.

178. Туев, А.В. О применении милдроната в санаторной реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда / А.В. Туев, И.Н. Рямзина, А.В. Хабаров, Л.В. Гришина // Пермский медицинский журнал. – 2006. – Т. XXIII, № 6. – С. 20-27.

179. Туев, А.В. Роль фиброзной организации миокарда в формировании нарушений ритма при синдромах преждевременного возбуждения желудочков /

А.В. Туев, Л.М. Василец [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2016. – Т. XXXIII, №2. – С. 17-22.

180. Усенко, Л.В. Реамберин в комплексе интенсивной терапии полиорганной дисфункции – недостаточности / Л.В. Усенко, Л.А. Мальцева, Н.Ф. Мосенцев, А.В. Коломоец. – Днепропетровск, 2004. – 40 с.

181. Усенко, Л.В. Реамберин в качестве фармакологической защиты миокарда при ишемически-реперфузионном повреждении / Л.В. Усенко, А.В. Царев // Медицина неотложных состояний. – 2011. – №7 – 8 (38– 39). – С. 135-140.

182. Усенко, Л.В. Современные возможности энергопротекции при критических состояниях / Л.В. Усенко, А.В. Царев // Медицина неотложных состояний. – 2016. – №4(75). – С. 72-78.

183. Федин, А.И. Цитофлавин в интенсивной терапии ишемического инсульта / А.И. Федин, С.А. Румянцева, М.А. Пирадов // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии им. И. И. Мечникова. – 2005. - №1. – С. 13-19.

184. Халилов, Р.А. Интенсивность свободнорадикальных процессов у больных стабильной стенокардией до и после рекаскуляризации миокарда / Р.А. Халилов, А.М. Джафарова, Х.М. Магомедова // Здоровье и образование в XXI веке – 2018. – Т.20, №11. – С. 85-89.

185. Хамитова, А.Ф. Значение сывороточных биомаркеров в прогнозировании развития сердечной недостаточности и смертности / А.Ф. Хамитова, С.С. Дождев, Ш.З.Загидуллин [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2018. – Т. 24, № 1. – С. 101-107.

186. Харченко, В.З. Биохимические механизмы развития патологии сердца при ишемии и реперфузии тканей в эксперименте / В.З. Харченко, Р.Л. Разумняк, Р.А. Мневев, А.А. Бекетов // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2018. – Т.8, №2. – С. 59-63.

187. Цибульников, С.Ю. Ишемические и реперфузионные повреждения сердца: роль  $Ca^{2+}$ -каналов L-типа и  $Na^+/H^+$ -обменника. Анализ

экспериментальных и клинических данных / С.Ю. Цибульников, Е.С. Прокудина, Н. Сингх [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2019. – Т. 105, №7. – С. 801-811.

188. Чернышева, Г.А. Защита миокарда диборнолом в условиях множественной ишемии / реперфузии у крыс / Г. А. Чернышева, В.И. Смольяков, Т.М. Плотникова // Сибирский медицинский журнал. – 2020. – Т. 35, №1. – С. 151-158.

189. Шальнова, С.А. Ишемическая болезнь сердца у лиц 55 лет и старше. Распространенность и прогноз / С.А. Шальнова, А.Д. Деев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, №4. – С. 21-28.

190. Шахмарданова, С.А. Антиоксиданты: классификация, фармакологические свойства, использование в практической медицине / С.А. Шахмарданова, О.Н. Гулевская [и др.] // Журнал фундаментальной биологии и медицины. – 2016. – №3. – С. 4-15.

191. Шемарова, И.В. Участие  $Ca^{2+}$  в развитии ишемических нарушений сократительной функции миокарда / И.В. Шемарова, В.П. Нестеров, С.М. Коротков, К.В. Соболев // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2017. – №53(5). – С. 328-337.

192. Щетинин, П.П. Кардиопротекторная активность диборнола на выживаемость крыс при ишемии / реперфузии миокарда / Новое слово в науке: стратегии развития. Сборник материалов III Международной научно-практической конференции. – Чебоксары: ООО «Центр научного сотрудничества «Интерактив плюс», 2017. – С. 37-38.

193. Ягудин, Т.А. Новые аспекты в механизмах ишемического и реперфузионного повреждения миокарда / Т.А. Ягудин, А.Т. Шабанова, Л. Хонг-Ю // Креативная хирургия и онкология. – 2018. – Т.8. - №3. – С. 216-224.

194. Яснецов, В.В. Сравнительное исследование противогипоксического, нейропротекторного и обезболивающего действия сукцинатсодержащих препаратов / В.В. Яснецов, Е.П. Просвирина, Е.Г.

Цублова [и др.] // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2012. – Т. 46, № 6. – С. 41-45.

195. Abiaka, C. Effect of Prolonged Storage on the Activities of Superoxide Dismutase, Glutathione Reductase, and Glutathione Peroxidase / C. Abiaka // *Clinical Chemistry*. – 2000. – Vol. 46. – P. 560-576.

196. Abuja, P.M. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistant of lipoproteins / P.M. Abuja, R. Alberini // *Clin. Chim. Acta*. – 2001. – Vol. 306. – P. 1-17.

197. Adams, D.H. On-Pump CABG in 2018: Still the Gold Standard/ D.H. Adams, J. Chikwe // *Journal American College Cardiology*. – 2018. – Vol. 71(9). – P. 992-993.

198. Aiello, E. Arrhythmia and delayed recovery of cardiac action potential during reperfusion after ischemia / E. Aiello, R.Jabr, W.Cole // *Circulation Research*. – 1995. – Vol. 77. – P. 153-162.

199. Akar, F.G. The mitochondrial origin of postischemic arrhythmias / F.G. Akar, M.A. Aon, G.F. Tomaselli // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115. – P. 3527-3535.

200. Akbay, P. In vitro immunomodulatory activity of flavonoid glucosides from *Urtica dioica* / P. Akbay, A.A. Basaran, U. Undeger // *Phytither. Res.* – 2003. – Vol. 17, № 1. – P. 24-37.

201. Al-Khatib, S.M. Sustained ventricular arrhythmias and mortality among patients with acute myocardial infarction: results from the GUSTO-III trial / S.M. Al-Khatib, A.L. Stebbins, R.M. Califf // *Am. Heart J.* – 2003. – Vol. 145, № 3. – P. 515-521.

202. Andrienko, T.N. The role of succinate and ROS in reperfusion injury - A critical appraisal / T.N. Andrienko, P. Pasdois [et all.] // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2017. – Vol.110. – P. 1-14.

203. Antonio, N. Reduced levels of circulating endothelial progenitor cells in acute myocardial infarction patients with diabetes or pre-diabetes: accompanying the

glycemic continuum / N. Antonio, R. Fernandes, A. Soares // Cardiovascular diabetology. – 2014. – Vol. 13. – P. 101.

204. Arnhold, J. Functions of glutathione: biochemical, toxicological and clinical aspects / J. Arnhold, O.M. Panasenko, J. Schiller // Z. Naturforsch. – 1996. – Vol. 51. – P. 386-394.

205. Aufderheide, T.P. Arrhythmias associated with acute myocardial infarction and thrombolysis / T.P. Aufderheide // Emerg. Med. Clin. N. Amer. – 1998. – Vol. 16, № 3. – P. 583-600.

206. Aufderheide, T.P. A trial of an impedance threshold device in out-of-hospital cardiac arrest / T.P. Aufderheide [et al.] // New England Journal of Medicine — 2011. – Vol. 365. – P. 798-806.

207. Aversano, T. Reperfusion injury in cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation / T. Aversano // Cardiac Arrest: The Science and Practice of Resuscitation Medicine. – Cambridge University Press. – 2007. – P. 282-297.

208. Avezum, A. Magnitude and Prognosis Associated With Ventricular Arrhythmias in Patients Hospitalized With Acute Coronary Syndromes (from the GRACE Registry) / A. Avezum, L.S. Piegas, R.J. Goldberg // American Journal of Cardiology. – 2008. – Vol. 102. – P. 1577-1582.

209. Bagur, R. The impact of cardiac ischemia/reperfusion on the mitochondria-cytoskeleton interactions / R. Bagur, S. Tanguy, S. Foriel [et. al.] // Biochim Biophys Acta. – 2016. – Vol. 1862 (6). – P. 1159-1171.

210. Barrabes, J.A. Cardiovascular pharmacology. Pharmacological control over the inflammatory response during myocardial reperfusion / J.A. Barrabes, M.A. Gonzales [et al.] // Revista Espanola de Cardiologia. – 1995. – Vol. 48 (3). – P. 194-201.

211. Bentinger, M. Biochemical and biophysical research communications / M. Bentinger, M. Tekle, G. Dallner // Clin. Biol. Res. – 2010. – Vol. 396. – P. 74-79.

212. Bligh E.G., Dyer W.J. A rapid method of total lipid extraction and purification / E.G. Bligh, W.J. Dyer // Can. J. Biochem. Physiol. – 1959. – Vol. 37. – P. 911-917.

213. Brand, M.D. Suppressors of Superoxide-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Production at Site I Q of Mitochondrial Complex I Protect against Stem Cell Hyperplasia and Ischemia-Reperfusion Injury / M.D. Brand [et al.] // *Cell Metabolism*. – 2016. – Vol. 24 (4). – P. 582-592.
214. Bulluck, M. Reducing myocardial infarct size: challenges and future opportunities / M. Bulluck, D.M. Yellon, D.J. Hausenloy // *Heart*. – 2016. – Vol. 102. – P. 341-348.
215. Cadenas, S. ROS and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection / S. Cadenas // *Free Radic. Biol. Med.* – 2018. – Vol. 117. – P. 76-89.
216. Carden, D.L. Pathophysiology of ischaemia–reperfusion injury / D.L. Carden, D.N. Granger // *Journal of Pathology*. – 2000. – Vol. 190. – P. 255-266.
217. Carmeliet, E. Cardiac ionic currents and acute ischemia: from channels to arrhythmias / E. Carmeliet // *Physiol. Rev.* – 1999. – Vol. 79, № 3. – P. 917-1017.
218. Carmeliet, E. Intracellular Ca<sup>2+</sup> concentration and rate adaptation of the cardiac action potential / E. Carmeliet // *Cell Calcium*. – 2004. – Vol. 35 (6). – P. 557-573.
219. Chabert, P. Systems biology of free radicals and antioxidants / P. Chabert, C. Anger, J. Pincemail, V.B. Schini-Kerth // Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg. – 2014. – 349 p.
220. Cheng, J. Mitochondrial Proton Leak Plays a Critical Role in Pathogenesis of Cardiovascular Diseases / J. Cheng, G. Nanayakkara, Y. Shao // *Adv Exp Med Biol.* – 2017. – Vol. 982. – P. 359-370.
221. Ciaccio, E.J. Model of unidirectional block formation leading to reentrant ventricular tachycardia in the infarct border zone of postinfarction canine hearts/ E. J. Ciaccio, J. Coromilas [et al.] // *Computers in Biology and Medicine*. – 2015. – Vol.62. – P. 254-263.
222. Claeys, M.J. Effect of intracoronary adenosine infusion during coronary intervention on myocardial reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction / M. J. Claeys [et al.] // *Cardiology*. – 2004. – №94 (1). – P. 9-13.

223. Clements-Jewery, H. Phase 2 Ventricular Arrhythmias in Acute Myocardial Infarction: A Neglected Target for Therapeutic Antiarrhythmic Drug Development and for Safety Pharmacology Evaluation / H.Clements-Jewery, D. Hearse, M. Curtis // *British Journal Pharmacology*. – 2005. – Vol. 145. – P. 551-564.
224. Deakin, C.D. Post-shock myocardial stunning: A prospective randomized double-blind comparison of monophasic and biphasic waveforms / C. D. Deakin, J.J.S. Ambler // *Resuscitation*. – 2006. – Vol. 68. – P. 329-334.
225. Deepak, A. Predictors of Outcomes in Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock / A. Deepak // *Cardiol Rev*. – 2018. – Vol. 26 (5). – P. 255-266.
226. Dettaille, D. An old medicine as a new drug to prevent mitochondrial complex I from producing oxygen radicals / D. Dettaille, P. Pasdois [et al.] // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14 (5). – P.178-189.
227. Gans, H. Coronary blood flow and myocardial ischemia // *Heart disease. A Textbook of cardiovascular medicine* / H.Gans, E.Braunwald. – Philadelphia: Toronto: Lippincott, Williams and Wilkins, 1997. – Ch. 36. – P. 1161-1183.
228. Garcia-Dorado, D. Lethal reperfusion injury in acute myocardial infarction: facts and unresolved issues / D. Garcia-Dorado, M. Ruiz-Meana [et al.] // *Cardiovascular. Research*. – 2009. – Vol. 83. – P. 165-168
229. Gibson, M.C. Association of Impaired Thrombolysis In Myocardial Infarction Myocardial Perfusion Grade With Ventricular Tachycardia and Ventricular Fibrillation Following Fibrinolytic Therapy for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / M. C. Gibson, Yu. B. Pride, J.L. Buros [et al.] // *JACC*. – 2008. – Vol. 51 (5). - P. 546.
230. Giugliano, R.P. Selecting the Best Reperfusion Strategy in ST-Elevation Myocardial Infarction / R. P. Giugliano, E. Braunwald // *Circulation*. – 2003. – Vol.108. – P. 2828-2830.
231. Granger, D. N. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept / D.N. Granger, P.R. Kvietys // *Redox. Biology*. – 2015. – Vol. 6. – P. 524-551.

232. Gressin, V. ST segment normalization time and ventricular arrhythmias as electrocardiographic markers of reperfusion during intravenous thrombolysis for acute myocardial infarction / V. Gressin, A. Gorgels, Y. Louvard [et al.] // *Am. J. Cardiology*. – 1993. – Vol. 71, № 16. – P. 1436-1439.
233. Hakala, T. Predicting the risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery / T. Hakala, A. Hedman // *Scand Cardiovasc J*. – 2003. – Vol. 37. – P. 309-315.
234. Halkin, A. Impact of intravenous beta-blockade before primary angioplasty on survival in patients undergoing mechanical reperfusion therapy for acute myocardial infarction / A. Halkin, C.L. Grines, D.A. Cox [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2004. – Vol.43, №10. – P. 1780-1787.
235. Handy, E.D Responses to Reductive Stress in the Cardiovascular System / D. E. Handy, J. Loscalzo // *Free Radic Biol Med*. – 2017. – Vol. 109. – P. 114 – 124.
236. Hashmi, S. Acute myocardial infarction and myocardial ischemia-reperfusion injury: a comparison / S. Hashmi, S. Al-Salam // *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. – 2015. – Vol. 8 (8). – P. 8786–8796.
237. Hatzinikolaou-Kotsakou, E. Could sustained monomorphic ventricular tachycardia in the early phase of a prime acute myocardial infarction affect patient outcome? / E. Hatzinikolaou-Kotsakou, D. Tzikas, A. Hotidis [et al.] // *J. Electrocardiol*. – 2007. – Vol.40, №1. – P. 72-77.
238. Hausenloy, D. J. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target / D. J. Hausenloy, D.M. Yellon // *J. Clin. Invest*. – 2013. – Vol. - 123(1). – P. 92-100.
239. Heim, K.E. Flavonoid antioxidants: Chemistry, metabolism and structure-activity relationships / K.E. Heim, A.R. Tagliaferro, D. J. Boblyta // *J. of Nutritional Biochemistry*. – 2002. – Vol. 13 (10). – P. 572-584.
240. Henkel, D.M. Ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction: a 20-year community study / D.M. Henkel, B. J. Witt, B.J. Gersh [et al.] // *Am. Heart. J*. – 2006. – Vol.151, № 4. – P. 806-812.

241. Henriques, J. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction / J. Henriques, F. Zijlstra, J. Ottervanger [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2002. – Vol. 23. – P. 1112-1117.
242. Hicks, J.J. Antioxidants decrease reperfusion induced arrhythmias in myocardial infarction with ST-elevation / J.J. Hicks, D.H. Montes-Cortes [et al.] // *Frontiers in Bioscience.* – 2007. – Vol. 12. – P. 2029-2037.
243. Horvath, G. Electrophysiological and anatomic heterogeneity in evolving canine myocardial infarction / G. Horvath, D.K. Racker, J.J. Goldberger [et al.] // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* – 2000. – Vol. 23. – P. 1068-1079.
244. Ilia, R. Predicting survival with reperfusion arrhythmias during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction / R. Ilia, D. Zahger, C. Cafri [et al.] // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2007. – № 9(1). – P. 21-23.
245. Indik, J.H. Ventricular fibrillation waveform characteristics are different in ischemic heart failure compared with structurally normal hearts / J.Y. Indic, R.L. Donnerstein, K.B. Kern // *Resuscitation.* – 2006. – Vol. 69. – P. 471-477.
246. Inoue, T. Ischemia–reperfusion injury is still a big hurdle to overcome for treatment of acute myocardial infarction / T. Inoue // *Journal of Cardiology.* – 2016. – Vol. 67. – P. 305-306.
247. Inzucchi, S.E. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: Proposed pathways and review of ongoing outcome trials / S.E. Inzucchi, B. Zinman, C. Wanner // *Diabetes & vascular disease research.* – 2015. – Vol. 12(2). – P. 90-100.
248. Irshad, M. Oxidant-antioxidant system: role and significance in human body / M. Irshad, P.S. Chaudhuri // *Indian J. Exp. Biol.* – 2002. – Vol. 40(11). – P. 1233-1239.
249. Ishibashi, F. Combined revascularization strategy for acute myocardial infarction in patients with intracoronary thrombolysis and subsequent mechanical angioplasty / F. Ishibashi, T. Saito [et al.] // *Jpn. Circ. Journal.* – 2001. – Vol. 65. – P. 251-256.
250. Ito, H. Combination study of myocardial perfusion and left ventricular filling provides an excellent prediction of clinical outcomes in patients with

reperfused myocardial infarction/ H. Ito, N. Koramura, K. Iwakura [et al.] // *Basic Research in Cardiology*. – 2006. – Vol. 101. – P. 400-407.

251. Jahanbakhsh, Z. Protective effect of crocin against reperfusion-induced cardiac arrhythmias in anaesthetized rats / Z. Jahanbakhsh, B. Rasoullian, M. Jafari [et al.] // *EXCLI Journal*. – 2012. – Vol.11. – P. 20-29.

252. Jang, S. Elucidating Mitochondrial Electron Transport Chain Supercomplexes in the Heart During Ischemia-Reperfusion / S. Jang, T.S. Lewis, C. Powers [et al.] // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2017. – Vol. 27(1). – P. 57-69.

253. Kohlhauer, M. Metabolomic Profiling in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Identifies Succinate as an Early Marker of Human Ischemia-Reperfusion Injury / M. Kohlhauer, S. Dawkins[et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2018. – Vol. 7. – P. e007546.

254. Kurian G.A. The role of oxidative stress in myocardial ischemia and reperfusion injury and remodeling: revisited [Электронныйресурс]/ A. Kurian, R. Rajagopal, S. Vedantham // *Oxid Med Cell Longev*. – 2016. – Vol. 2016. Режим доступа: <https://go.gale.com/ps/anonymous/19420900> (Дата обращения: 05.08.2018)

255. Kuznetsov, A.V. The Role of Mitochondria in the Mechanisms of Cardiac Ischemia-Reperfusion Injury / A.V. Kuznetsov, S. Javadov [et al.] // *Antioxidants*. – 2019. – Vol. 8 (10). – P. 454-477.

256. Leybaert L. Connexins in Cardiovascular and Neurovascular Health and Disease: Pharmacological Implications / L. Leybaert, P.D. Lampe, S. Dhein // *Pharmacol. Rev.* – 2017. – Vol. 69(4). – P. 396-478.

257. Liguori, I. Oxidative stress, aging, and diseases / I.Liguori, G. Russo, F. Curcio [et al.] // *Clin. Interv. Aging*. – 2018. – Vol. 13. – P. 757-772.

258. Lorber, D. Importance of cardiovascular disease risk management in patients with type 2 diabetes mellitus / D. Lorber // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* - 2014. – Vol. 7. – P. 169-183.

259. Luptak, I. Energetic Dysfunction Is Mediated by Mitochondrial Reactive Oxygen Species and Precedes Structural Remodeling in Metabolic Heart Disease/ L.

Luptak, F. Qin, A.L. Sverdlov [et al.] // *Antioxid. Redox Signal.* – 2019. – Vol. 31(7). – P. 539-549.

260. Majahalme, S. Atrial fibrillation after coronary surgery: comparison between different health care systems / S. Majahalme, M.H. Kim, D. Bruckman [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 82. – P. 209-219.

261. Majidi, M. Reperfusion ventricular arrhythmia `bursts` predict larger infarct size despite TIMI 3 flow restoration with primary angioplasty for anterior ST-elevation myocardial infarction: a more precise definition of reperfusion arrhythmias / M. Majidi, A.S. Kosinskil // *Europace.* – 2008. – Vol. 10(8). – P. 988-997.

262. Majidi, M. Reperfusion ventricular arrhythmia `bursts` predict larger infarct size despite TIMI 3 flow restoration with primary angioplasty for anterior ST-elevation myocardial infarction / M. Majidi, A.S. Kosinskil, S.M. Al-Khatib [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol.30. – P. 757-764.

263. Mandel, I.A. Myocardial protection against ischemic and reperfusion injuries (experimental study) / I.A. Mandel, A.Y. Podoksenov, Y.K. Podoksenov [et al.] // *Bulletin of experimental biology and medicine.* – 2017. – Vol. 164, №1. – P. 21-25.

264. Mehta, R. H. Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) Investigators Sustained Ventricular Tachycardia or Fibrillation in the Cardiac Catheterization Laboratory Among Patients Receiving Primary Percutaneous Coronary Intervention / R. H. Mehta, K.J. Harjai, L. Grines [et al.] // *JACC.* – 2004. – Vol.43, №10. – P. 1765-1772.

265. Murohara, T. Increased circulating soluble intercellular adhesion molecule-1 in acute myocardial infarction: a possible predictor of reperfusion ventricular arrhythmias / T. Murohara, S. Kamijikkoku, T. Honda // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 28, № 6. – P. 1861-1864.

266. Myerburg, R.J. Recognition, clinical assessment and management of arrhythmias and conduction disturbances / *Hurst's The heart, arteries and veins* / R.J. Myerburg, K.M. Kessler, A. Castellanos. // San Francisco: McGraw-Hill. – 1998. – Vol. 27. – P. 873-941.

267. Neri, M. Correlation between cardiac oxidative stress and myocardial pathology due to acute and chronic norepinephrine administration in rats / M. Neri, D. Cerretani, A.L. Flaschi [et al.] // *Journal Cellular and Molecular Medicine*. - 2007. – Vol. – 11(1). – P. 156-170.

268. Neri, M. Ischemia / Reperfusion Injury following Acute Myocardial Infarction: A Critical Issue for Clinicians and Forensic Pathologists / M. Neri, I. Riezzo, N. Pascale, C. Romara, E. Turillazzi // *Mediators of Inflammation*. – 2017. – Vol.4. – P.1-14

269. Nolan, J.P. Post-cardiac arrest syndrome: Epidemiology, pathophysiology, treatment and prognostication. A Scientific Statement from the ILCOR; AHA Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council Cardiopulmonary Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke / J.P. Nolan, R.W. Wenmar, C. Adrie [et al.] // *Resuscitation*. – 2008. – Vol. 79. – P. 350-379.

270. Pell, V.R. Ischemic preconditioning protects against cardiac ischemia reperfusion injury without affecting succinate accumulation or oxidation / V.R. Pell, A.M. Spiroski, J. Mulvey [et all.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* - 2018. – Vol. 123. – P. 88-91.

271. Pell, V.R. Succinate metabolism: a new therapeutic target for myocardial reperfusion injury / V. R. Pell, E. T. Chouchani, C. Frezza, M. P. Murphy, T. Krieg // *Cardiovascular. Research*. – 2016. - Vol. 111. – P. 134-141.

272. Piccini, J. P. Antiarrhythmic Drug Therapy for Sustained Ventricular Arrhythmias Complicating Acute Myocardial Infarction / J.P. Piccini, P.J. Schulte, K.S. Pieper [et al.] // *Crit. Care Med*. – 2011. – Vol.39, №1. – P. 78-83.

273. Piccini, J.P. Early sustained ventricular arrhythmias complicating acute myocardial infarction / J.P. Piccini, J.S. Berger, D.L. Brown // *Am. J. Med*. – 2008. – Vol.121, № 9. – P.797-804.

274. Piccini, J.P. Relation of mortality to failure to prescribe beta blockers acutely in patients with sustained ventricular tachycardia and ventricular fibrillation

following acute myocardial infarction / J. P. Piccini, P.M. Hranitzky, R. Kilaru [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol.102, №11. – P. 1427-1432.

275. Pietta, P.-G. Flavonoids as antioxidants / P.-G. Pietta // *J. of Natural Products.* – 2000. – Vol. 63, № 7. – P. 1035-1042.

276. Prochazkova, D. Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids / D. Prochazkova, I. Bousova, N. Wilhelmova // *Fitoterapia.* – 2011. – Vol. 82, № 4. – P. 513-523.

277. Reffelmann, T. The "no-reflow" phenomenon: basic science and clinical correlates / T. Reffelmann, R. Kloner // *Heart.* – 2002. – №87. – P. 162-168.

278. Rentrop, R.P. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction: Concepts and controversies from inception to acceptance / R.P. Rentrop, F. Feit // *American Heart Journal.* – 2015. – Vol. 170. – P. 971-980

279. Ruiz-Meana, M. Pathophysiology of Ischemia-Reperfusion Injury: New Therapeutic Options for Acute Myocardial Infarction / M. Ruiz-Mean, D. García-Dorado // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2009. - Vol. 62. – P. 199-209

280. Sadanahan, S. Early reperfusion, late reperfusion, and open artery hypothesis: an overview / S. Sadanahan, J.S. Hochman // *Progress in Cardiovasc. Diseases.* – 2000. – Vol. 42, № 6. – P. 397-404.

281. Sandroni, C. Myocardial stunning after successful defibrillation / C. Sandroni, T. Sanna, F. Cavallaro [et al.] // *Resuscitation.* – 2008. – Vol. 76. – P. 3-4.

282. Schiller, N.B. Recommendation for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography / N.B. Schiller, P.M. Shah, M. Crawford [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 1989. – Vol. 2. – P. 356-368.

283. Shah, V.K. Reperfusion of the myocardium - a damocles sword / V.K. Shan, K.K. Shalia // *Indian Heart Journal.* – 2018. – Vol. 70(3). – P. 433-438.

284. Siragusa, M. Nitric Oxide Maintains Endothelial Redox Homeostasis Through PKM2 Inhibition / M. Siragusa, J. Thole [et all.] // *EMBO.* – 2019. – Vol. 38, №17. – P. e100938.

285. Soares, R.O.S. Ischemia/Reperfusion Injury Revisited: An Overview of the Latest Pharmacological Strategies / R.O.S. Soares, D.M. Losada [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20(20). – P. 5034-5079.
286. Sverdlov, A.L. Mitochondrial Reactive Oxygen Species Mediate Cardiac Structural, Functional, and Mitochondrial Consequences of Diet-Induced Metabolic Heart Disease / A.L. Sverdlov, A. Elezaby [et al.] // *Journal of the American Heart Association.* – 2016. – Vol. 5 (1). - P. 357-362.
287. Valls-Lacalle, L. Selective Inhibition of Succinate Dehydrogenase in Reperfused Myocardium with Intracoronary Malonate Reduces Infarct Size by preventing mitochondrial permeability transition / L.Valls-Lacalle, I. Barba [et al.] // *Cardiovasc. Research.* – 2016. – Vol. 109(3). – P. 374-384.
288. Valls-Lacalle, L. Selective Inhibition of Succinate Dehydrogenase in Reperfused Myocardium with Intracoronary Malonate Reduces Infarct Size / L.Valls-Lacalle, I. Barba [et al.] // *Scientific. Reports.* – 2018. – Vol. 8(1). – P. 24-42.
289. Van Wagoner, D.R. Are SK Channels a Logical Target for Treating Ventricular Arrhythmias? First, do no harm... / D.R. Van Wagoner // *Trends Cardiovascular Medicine.* – 2015. – Vol. 25(6). – P. 515-516.
290. Wallace, K.B. Mitochondrial toxicity / K.B. Wallace, J. H. Hartman, D. F. Mello // *Toxicology.* – 2018. – Vol. 162 (1). – P. 15-23.
291. Wang, D. Astragaloside and dihydromyricetin as adjuncts to histidine-tryptophan-ketoglutarate cardioplegia enhances protection during cardioplegic arrest/ D. Wang, X. Zhang, D. Qu // *Molecular. Medicine. Reports.* – 2018. – Vol. 18(3). – P. 2929-2936.
292. Wang, L. Berberine inhibits the ischemia-reperfusion injury induced inflammatory response and apoptosis of myocardial cells through the phosphoinositide 3-kinase/RAC- $\alpha$  serine/threonine-protein kinase and nuclear factor- $\kappa$ B signaling pathways / L. Wahg, Y. Xue, H. Ma [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine.* – 2018. – Vol. 15(2). – P. 1225-1232.

293. Wang, L. Prazosin protects myocardial cells against anoxia-reoxygenation injury via the extracellular signal-regulated kinase signaling pathway / L. Wang, Y. Xue, H. Ma [et al.] // *Molecular. Medicine. Reports.* – 2018. – Vol. 17(2). – P. 2145-2152.
294. Wang, Y. Platycodin D inhibits oxidative stress and apoptosis in H9c2 cardiomyocytes following hypoxia/reoxygenation injury / Y. Wang, J. Che, H. Zhao [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* – 2018. – Vol. 503(4). – P. 3219-3224.
295. Wang, Y. Protective effects of shenfu injection against myocardial ischemia-reperfusion injury via activation of eNOS in rats / Y. Wang, Y. Li [et al.] // *Biol. Pharm. Bull.* – 2018. – Vol. 41, № 9. – P. 1406-1413.
296. Xu, T. Postresuscitation myocardial diastolic dysfunction following prolonged VF and CPR / T. Xu, W. Tang, G. Ristango [et al.] // *Critical. Care Medicine.* – 2008. – Vol. 36. – P. 188-192.
297. Yellon, D.M. The GTN patch: a simple and effective new approach to cardioprotection? / D.M. Yellon, Z. He, R. Khambata [et al.] // *Basis research in cardiology.* – 2018. – Vol. 113 (3). – P. 20.
298. Yoshida, Y. Antiarrhythmic efficacy of dipyridamole in treatment of reperfusion arrhythmias / Y. Yoshida, M. Hirai, T. Yamada [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101, № 6. – P. 624.
299. Zhang, J. Accumulation of Succinate in Cardiac Ischemia Primarily Occurs via Canonical Krebs Cycle Activity / J. Zhang, Y. T. Wang, J.H. Miller [et al.] // *Cell reports.* – 2018. – Vol. 23. – P. 2617-2628.
300. Zhang, L. Alprostadil attenuates myocardial ischemia / reperfusion injury by promoting antioxidant activity and eNOS activation in rats / L. Zhang, Y. Zhang [et al.] // *Acta Cirurgica Brasileira.* – 2018. – Vol. 33(12). – P. 1067-1077.
301. Zhou, H. Melatonin protects cardiac microvasculature against ischemia / reperfusion injury via suppression of mitochondrial fission VDAC1-HK2-mPTP-mitophagy axis / H. Zhou, Y. Zhang [et al.] // *J. Pineal. Res.* – 2017. – Vol. 63. – P. 124-138.

302. Zhou, H. Pathogenesis of cardiac ischemia reperfusion injury is associated with CK2-alpha-disturbed mitochondrial homeostasis via suppression of FUNDC1-related mitophagy / H. Zhou, P. Zhu [et al.] // Cell. Death. Differ. – 2018. – Vol. 25. – P.1080-1093.

303. Zhou, H. Pathological Roles of Mitochondrial Oxidative Stress and Mitochondrial Dynamics in Cardiac Microvascular Ischemia / Reperfusion Injury / H. Zhou, S. Toan // Biomolecules. – 2020. – Vol. 10, №1. – P. 85-106.