

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ»

1-я кафедра внутренних болезней

**ИНФАРКТ МИОКАРДА:  
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ  
РАЗВИТИЯ, ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ  
СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ**

Монография

*Под редакцией член-корреспондента НАН Беларуси,  
профессора В.А. Снежицкого*

Гродно  
ГрГМУ  
2015

УДК 616.127-005.8-07-08

ББК 54.101.4,45

И-74

Рекомендовано Редакционно-издательским советом УО «ГрГМУ» (протокол № 6 от 9 июня 2015 г.).

Авторы: ректор УО «ГрГМУ», член-корр. НАН Беларуси, д-р мед. наук, проф., В.А. Снежицкий;  
доц. 1-й каф. внутренних болезней УО «ГрГМУ», канд. мед. наук И.Р. Ёрш;  
асс. 1-й каф. внутренних болезней УО «ГрГМУ», канд. мед. наук В.С. Голышко;  
асс. 1-й каф. внутренних болезней УО «ГрГМУ», канд. мед. наук С.Н. Литвинович.

Рецензенты: зав. 3-й каф. внутренних болезней УО «БГМУ», д-р мед. наук, проф. Н.П. Митьковская;  
зав. каф. кардиологии ГУО «БелМАПО», д-р мед. наук, проф. А.М. Пристром.

**И-74** **Инфаркт** миокарда: патофизиологические механизмы развития, диагностическая стратегия и тактика лечения : монография / В.А. Снежицкий [и др.] ; под редакцией В.А. Снежицкого. – Гродно : ГрГМУ, 2015. – 328 с.  
ISBN 978-985-558-598-6.

*В монографии приведены сведения, касающиеся диагностики и лечения острого коронарного синдрома. Изложены результаты, полученные в ходе экспериментального исследования, о влиянии цитокинов и рецепторов ангиотензина II в развитии и прогрессировании постинфарктной сердечной недостаточности. Приводятся данные об исследовании продукции воспалительных цитокинов при инфаркте миокарда, а также ассоциации полиморфизма их генов с развитием данной патологии. Изложена тактика комбинированного лечения пациентов с инфарктом миокарда.*

*Рекомендуется для врачей-кардиологов, терапевтов, врачей общей практики и студентов медицинских вузов.*

УДК 616.127-005.8-07-08

ББК 54.101.4,45

ISBN 978-985-558-598-6

© УО «ГрГМУ», 2015

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....</b>	<b>5</b>
<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>8</b>
<b>ЧАСТЬ I. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА.....</b>	<b>11</b>
1. Определение острого коронарного синдрома.....	11
2. Патологические характеристики ишемии и ИМ.....	16
3. Диагностические подходы при ОКС.....	16
4. Общие принципы организации медицинской помощи пациентам с острым коронарным синдромом.....	41
5. Особенности ведения пациентов с ОКС без подъема ST.....	65
6. Восстановление коронарной перфузии.....	70
7. Лечение осложнений ИМ.....	91
<b>БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.....</b>	<b>107</b>
<b>ЧАСТЬ II. РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 И АКТИВНОСТИ РЕЦЕПТОРОВ К АНГИОТЕНЗИНУ II 1 ТИПА В ЭКСПРЕССИИ БЕЛКА CCN<sub>1</sub> В МИОКАРДЕ ПРИ ПОСТИНФАРКТНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ).....</b>	<b>118</b>
1. Аналитический обзор литературы.....	118
2. Материал и методы исследования.....	143
3. Характеристика модели постинфарктной сердечной недостаточности у животных.....	157
4. Участие рецепторов к ангиотензину II 1 типа и интерлейкина-6 в экспрессии белка CCN <sub>1</sub> в миокарде левого желудочка сердца у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью.....	169
5. Морфофункциональная характеристика левого желудочка сердца при постинфарктной сердечной недостаточности у животных лишённых гена интерлейкина-6 и в условиях депрессии рецепторов к ангиотензину II 1 типа.....	178
6. Особенности формирования соединительной ткани в миокарде неповреждённой части левого желудочка сердца при постинфарктной сердечной недостаточности у животных лишённых гена интерлейкина-6 и в условиях депрессии рецепторов к ангиотензину II 1 типа.....	185

7. Характеристика апоптоза кардиомиоцитов левого желудочка сердца при постинфарктной сердечной недостаточности у животных лишённых гена интерлейкина-6 и в условиях депрессии рецепторов к ангиотензину II 1 типа .....	193
8. Анализ и обобщение результатов исследования .....	202
<b>БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК .....</b>	<b>217</b>
 <b>ЧАСТЬ III. ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ АУТОГЕМОМАГНИТОТЕРАПИИ И КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ И ПРОГНОЗ У ПАЦИЕНТОВ С ОТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА .....</b>	
1. Обзор литературы.....	234
2. Материалы и методы исследования.....	260
3. Анализ содержания цитокинов у пациентов с острым инфарктом миокарда в зависимости от клинического течения и клинической картины.....	275
4. Анализ влияния экстракорпоральной аутогемо-магнитотерапии на динамику цитокинов в комплексном лечении острого инфаркта миокарда.....	283
5. Анализ влияния полиморфизма генов TNF- $\alpha$ (G-308A) и IL-10 (G-1082A) при инфаркте миокарда на экспрессию про- и противовоспалительных цитокинов .....	291
6. Анализ ассоциации молекулярно-генетических маркеров и вида проводимой терапии с прогнозом у пациентов с инфарктом миокарда.....	295
<b>БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК .....</b>	<b>306</b>

## ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
АГ-II	ангиотензин-II
АКШ	аортокоронарное шунтирование
АСК	ацетилсалициловая кислота
БЛПНГ	блокада левой ножки пучка Гиса
БПНПГ	блокада правой ножки пучка Гиса
БРА	блокаторы рецепторов ангиотензина
ГКМП	гипертрофическая кардиомиопатия
ГМК	гладкомышечные клетки
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДКМП	дилатационная кардиомиопатия
ЖТ	желудочковая тахикардия
ИКД	имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
ИАПФ	ингибитор ангиотензин-превращающего фермента
ИМ	инфаркт миокарда
ИМБПST	инфаркт миокарда без подъема сегмента ST
ИМПST	инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИБС	ишемическая болезнь сердца
КТ	компьютерная томография
КА	коронарная артерия
КАГ	коронароангиография
ЛЖ	левый желудочек
ЛГ	легочная гипертензия
МЖП	межжелудочковая перегородка
МП	магнитное поле
МР	магнитный резонанс
МРНК	матричная рибонуклеиновая кислота
МВ КФК	мв фракция креатинфосфокиназы
МНО	международное нормализованное отношение
МНПК	моноклеарные клетки периферической крови
НС	нестабильная стенокардия
НИ	неблагоприятный исход
НФГ	нефракционированный гепарин
НМГ	низкомолекулярный гепарин

ОЛНЖ	острая левожелудочковая недостаточность
ОКС	острый коронарный синдром
ОКС/ST	острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
ОКСБ/ST	острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ПЖ	правый желудочек
ПМК	пролапс митрального клапана
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РАС	ренин-ангиотензиновая система
РНК	рибонуклеиновая кислота
САД	систолическое артериальное давление
СД	сахарный диабет
СКВ	системная красная волчанка
СН	сердечная недостаточность
СРБ	с-реактивный белок
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ССН	стабильная стенокардия напряжения
ССО	сердечно-сосудистые осложнения
ТЛТ	тромболитическая терапия
ТЭ	тромбоэмболия
ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии
ФЖ	фибрилляция желудочков
ФП	фибрилляция предсердий
ФВ	фракция выброса
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	чрескожное коронарное вмешательство
ЭГМТ	экстракорпоральная аутогемомангнитотерапия
ЭИТ	электроимпульсная терапия
ВFGF	основной фактор роста фибробластов
ВMP	морфогенетический костный протеин
ВNP	натрийуретический пептид
САМР	циклический аденозинмонофосфат
CCN <sub>1</sub>	белок семейства ccn, богатый цистеином
CD	т-лимфоцит
EGFR	рецептор эпидермального фактора роста
FGF-2	фактор роста фибробластов-2
ICAM	межклеточная молекула адгезии

IGFBP	белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста
IL-10	интерлейкин-10
IL-18	интерлейкин-18
IL-1 $\beta$	интерлейкин-1 $\beta$
IL-2	интерлейкин-2
IL-6	интерлейкин-6
INF	интерферон
MCP	хемоаттрактантный пептид
MMP-3	матриксная металлопротеиназа 3
NK	натуральный киллер
NO	оксид азота
PDGF	тромбоцитарный фактора роста
TCR	т-клеточный рецептор
TGF	трансформирующий ростовой фактор
Th	т-хелперы
TNFR	рецептор фактора роста опухолей
TNF- $\alpha$	фактор некроза опухоли $\alpha$
URL	верхний референтный уровень
VEGF	сосудистый эндотелиальный фактор роста

## ВВЕДЕНИЕ

Современная медицина стоит перед проблемой непрерывного роста сердечно-сосудистой патологии. Данная группа заболеваний является основной причиной смерти во всем мире: ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от патологии сердечно-сосудистой системы. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2008 г. от сердечно-сосудистых заболеваний умерло 17,3 миллиона человек, что составило 30% всех случаев смертей в мире.

Серьезную медико-социальную проблему представляют хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и такие клинические формы ишемической болезни сердца (ИБС), как инфаркт миокарда (ИМ) и внезапная коронарная смерть, являющиеся в 20% случаев первым проявлением ИБС.

На сегодняшний день атеросклероз (в том числе атеросклероз коронарных артерий, который является основным звеном патогенеза ИБС) рассматривают не только как заболевание, обусловленное нарушением метаболизма и транспорта липидов, но и как длительное, вялотекущее хроническое воспаление сосудистой стенки с периодами стабильного течения и обострения процесса. Одним из способов выявить предвестники повреждения, определить риск развития острых коронарных событий и в будущем предотвратить сердечно-сосудистые осложнения (ССО) является обнаружение признаков ранимости атеросклеротической бляшки, в связи с чем последние годы активно исследуются маркеры воспаления. Как указывается в некоторых работах, повышенный уровень маркеров воспаления выявляется не только у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), но и у пациентов со стабильной стенокардией напряжения (СШ) и ХСН.

Все большее значение в патогенезе ИМ придается цитокиновой активации. Вслед за развитием ИМ происходит высвобождение цитокинов с целью восстановления пораженного участка миокарда, адаптации к повреждению. Воздействие цитокинов может быть благоприятным, приводить к заживлению и восстановлению нарушенной функции, или неблагоприятным, вызывать ремоделирование левого желудочка и развитие сердечной недостаточности.

С другой стороны, значительную роль в развитии ИБС играют наследственные факторы. В связи с этим для решения проблемы профилактики ССЗ на популяционном уровне актуальным является исследование молекулярно-генетических основ ССЗ и поиск генетических маркеров риска ИБС и ее клинических форм. На современном этапе большое внимание уделяется исследованию генетического полиморфизма по ряду конкретных генов кандидатов, определяющих состояние систем, вовлеченных в патогенез заболевания. К генам, которые ассоциированы с развитием и прогрессированием ИБС, правомерно отнести гены аполипопротеинов, белков ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, синтаз оксида азота и многие другие.

Результаты последних исследований указывают на важную роль цитокиновой сети в инициации и прогрессировании атеросклеротического процесса, сердечной недостаточности (СН). В то же время изучение значимости полиморфизма генов цитокинов в развитии ИМ ограничено немногочисленными работами.

Учитывая распространенность ИМ и структуру осложнений, лечение и профилактика заболевания представляет собой актуальную задачу современной кардиологии. Существенное развитие получил комплексный подход к терапии и профилактике осложнений данной патологии, в том числе подключение к лечению физических факторов.

С другой стороны, значительную роль в развитии ИБС и СН играют наследственные факторы. В связи с этим для решения проблемы профилактики ССЗ на популяционном уровне актуальным является исследование молекулярно-генетических основ ССЗ и поиск генетических маркеров риска ИБС и ее клинических форм. На современном этапе большое внимание уделяется исследованию генетического полиморфизма по ряду конкретных генов кандидатов, определяющих состояние систем, вовлеченных в патогенез заболевания. К генам, которые ассоциированы с развитием и прогрессированием ИБС, правомерно отнести гены аполипопротеинов, белков ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, синтаз оксида азота и многие другие.

В настоящей монографии приведены сведения, касающиеся диагностики и лечения острого коронарного синдрома. Изложены результаты, полученные в ходе экспериментального исследования, о влиянии цитокинов и рецепторов ангиотензина II в развитии и прогрессировании постинфарктной сердечной недостаточности. Приводятся данные об исследовании продукции воспалительных цитокинов при ИМ, а также ассоциации полиморфизма их генов с развитием ИМ. Изложена тактика комбинированного лечения пациентов с ИМ. Монография будет полезна широкому кругу врачей.

# ЧАСТЬ I

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

### 1. Определение острого коронарного синдрома

Острые коронарные синдромы (ОКС) – временный диагноз, который необходим для первичной оценки, стратификации риска, выбора тактики лечения у пациентов с обострением ишемической болезни сердца (ИБС), после непродолжительного периода наблюдения и диагностики, обычно не превышающего 24 ч. Это любая группа клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать нестабильную стенокардию (НС) или острый инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом или без подъема сегмента ST (рисунок 1.1). Термин ОКС, не являясь диагнозом, может быть использован при первом контакте врача с пациентом и предполагает ведение пациента с ОКС как с острым ИМ или НС, либо дает возможность исключить коронарную природу болей [3, 5, 6, 96, 110].

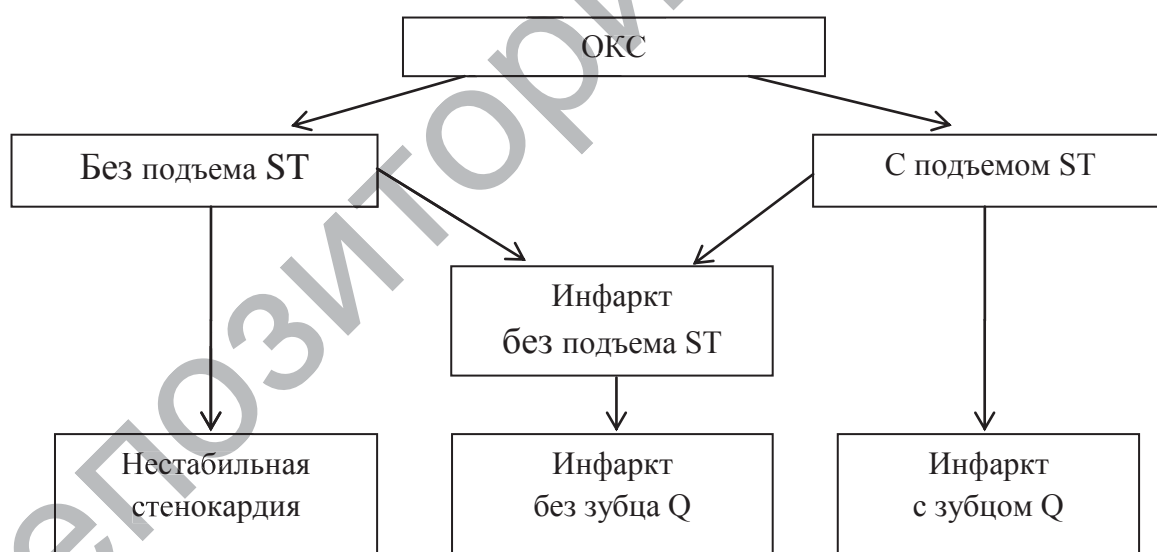


Рисунок 1.1. – Варианты острого коронарного синдрома

Нестабильная стенокардия (НС) – ухудшение течения стенокардии, выражается в увеличении частоты, продолжительности приступов, снижения толерантности к физической нагрузке, уменьшении эффективности антиангинального лечения. Тяжесть и продолжительность

приступа при НС недостаточны для развития некроза миокарда. Отсутствует поступление в кровоток биомаркеров некроза миокарда в количествах, достаточных для постановки диагноза ИМ [5, 64].

Инфаркт миокарда (ИМ) – очаг некроза миокарда, формирующийся вследствие резкого ухудшения коронарного кровотока и сопровождающийся развитием характерной клинической картины, ЭКГ-изменений и динамикой концентрации маркеров некроза миокарда в крови [128]

- ИМ без подъема сегмента ST (ИМБПST) – некроз миокарда, не сопровождающийся подъемом сегмента ST на ЭКГ.
- ИМ с подъемом сегмента ST (ИМПST) – некроз миокарда, сопровождающийся подъемом сегмента ST на ЭКГ.

### *1.1 Патогенетические механизмы ОКС*

- Окклюзирующий или неокклюзирующий внутри-коронарный тромбоз – основной механизм развития ОКС. Тромбоз может возникать в результате разрыва фиброзной капсулы, эрозии бляшки, реже – протрузии кальцинированных участков в просвет артерии [48, 62, 84].

- Спазм сосудов.
- Быстрый рост бляшки, кровоизлияние, отслойка бляшки [34, 68].

У части пациентов после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) может развиваться ОКС вследствие механической обструкции, связанной с рестенозом, – неоинтимальной пролиферацией в зоне баллонирования и/или имплантации коронарного стента.

При вторичных формах НС, по классификации E. Braunwald, обострение ИБС обусловлено факторами (уменьшением доставки кислорода и увеличением потребности сердца в кислороде), напрямую не связанными с атеросклеротическими бляшками [5].

В патогенезе ОКС, как правило, участвует несколько механизмов одновременно. Обычно один из факторов бывает ведущим, но и другие вносят свой вклад в развитие ОКС.

Таблица 1.1. – Вторичные формы НС по классификации Е. Braunwald

Уменьшение доставки кислорода	Увеличение потребности в кислороде
<b>сердечные</b>	
Коронарный атеросклероз, коронарный спазм, аортальный стеноз, ГКМП	ГКМП, аортальный стеноз, ДКМП, тахикардия
<b>несердечные</b>	
Интоксикация (кокаин)	Гипертермия, гипертиреоз, АГ, артериовенозная фистула
Повышение вязкости крови	
Анемия	
Гипоксемия (бронхиальная астма, пневмония, ХОБЛ, ЛГ, интерстициальный легочный фиброз, синдром ночного апноэ)	
Полицитемия (лейкоз, тромбоцитоз, гипер-γ-глобулинемия)	

### **1.2 Соотношение понятий НС и ОКС без подъема сегмента ST**

Понятие ОКС без подъема сегмента ST (ОКСБПST) появилось в связи с широким внедрением в клиническую практику определения сердечных тропонинов. Пациенты с ОКСБПST с повышенным уровнем тропонинов имеют худший прогноз и требуют более активного лечения и наблюдения. Термин ОКСБПST используется для «маркировки» пациента на протяжении непродолжительного времени, пока не выяснится окончательно, не развился ли у него крупноочаговый ИМ или процесс ограничился возникновением не Q-ИМ. Выделение ОКСБПST без определения сердечных тропонинов на основании менее чувствительных маркеров некроза, в частности МВ КФК, возможно, но приводит к выявлению только части пациентов с очагами некроза в миокарде. Таким образом, для быстрого разграничения внутри ОКСБПST, ИМБПST и НС требуется определение уровней сердечных тропонинов. НС и ИМБПST – состояния очень близкие, имея общий патогенез и схожую клиническую картину, могут различаться только выраженностью (тяжестью) симптомов. В медицинских учреждениях используются разные, как количественные, так и качественные методы определения тропонинов. Соответственно, в зависимости от чувствительности метода определения, одно и то же состояние может оцениваться по-разному. До сих пор официально не

сформулировано отношение к диагностике ИМ на основании факта повышения содержания тропонинов любой степени выраженности. С другой стороны, положительный анализ на тропонины (повышенные уровни при количественном определении) существенно влияет на выбор метода и места лечения и должен быть каким-то образом отражен в диагнозе [5, 6].

### *1.3 Критерии определения острого ИМ*

- Выявление повышения и/или закономерной динамики снижения кардиоспецифических ферментов (предпочтительнее – тропонин) в сочетании хотя бы с одним из нижеследующих критериев:

- Симптомы ишемии миокарда.
- Диагностически значимая элевация сегмента ST либо впервые зарегистрированная блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ).

- Патологический зубец Q на ЭКГ.
- Появление нежизнеспособного миокарда или выявление зон гипо-/акинеза.

- Выявление интракоронарного тромбоза на ангиографическом или патологоанатомическом исследовании.

- Кардиальная смерть с симптомами, позволяющими предположить ишемию миокарда и предшествующими изменениями на ЭКГ, трактуемыми как ишемические, впервые зарегистрированная БЛНПГ, которая имела место до получения результата на маркеры некроза миокарда, либо произошедшая до момента ожидаемого повышения их концентрации.

- ЧКВ-ассоциированный ИМ устанавливается на основании повышения концентрации тропонина ( $>5 \times 99$  перцентилья верхнего референтного уровня (URL)) у лиц с исходно нормальными уровнями.

- значениями тропонина ( $\leq 99$  перцентилья URL) либо повышением на 20% и более в тех случаях, когда его уровень исходно повышен. Дополнительно обращают внимание на клинические признаки ишемии миокарда, вновь возникшие ишемические изменения на ЭКГ, осложнения коронароангиографии (КАГ) и выявление нежизнеспособного миокарда или атипичного движения стенок миокарда по

данным эхокардиографии.

- Тромбоз стента при ИМ, выявленный на КАГ, или последующей закономерной динамики уровня кардиоспецифических ферментов в пределах 99 перцентиля URL.

- АКШ-ассоциированный ИМ устанавливается на основании повышения концентрации тропонина ( $>10$  x 99 перцентиля URL) у лиц с исходно нормальными его значениями. Дополнительными критериями служат: появление патологического зубца Q на ЭКГ, ранее не регистрируемая БЛНПГ, ангиографически подтвержденная окклюзия шунта или нативной коронарной артерии (КА) ангиографии и выявление нежизнеспособного миокарда или атипичного движения стенок миокарда по данным эхокардиографии [9].

### ***1.3.1 Критерии определения первичного ИМ***

- Любой из нижеследующих критериев делает вероятным диагноз первичного ИМ:

- Патологический зубец Q на ЭКГ при отсутствии иных объективных причин для его появления.

- Визуализация очага нежизнеспособного миокарда, истонченного и утратившего контрактильность при отсутствии иных (не ишемических) причин для подобного.

- Признаки первичного ИМ по данным патологоанатомического исследования [9].

### ***1.3.2 Редкие причины ИМ***

- Системные заболевания: болезнь Такаясу, узелковый периартериит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка (СКВ), анкилозирующий спондилит.

- Травмы артерий: радиация, ятрогенные факторы, ранения.

- Болезни, связанные с нарушением метаболизма: мукополисахаридозы, гомоцистинурия, амилоидоз.

- Уменьшение просвета сосуда: диссекция аорты, диссекция КА, спазм КА (стенокардия Принцметала).

- Эмболия коронарных артерий: инфекционный эндокардит, пролапс митрального клапана (ПМК),

внутрисердечные тромбы, тромбоз легочных вен, искусственные клапаны сердца, миксома.

- Врожденные изменения КА: отхождение левой коронарной артерии от легочной артерии, артериовенозные фистулы, аневризмы КА

- Гематологические заболевания: истинная полицитемия, тромбоцитозы, ДВС-синдром, тромбоцитопеническая пурпура [5].

## **2. Патологические характеристики ишемии и ИМ**

ИМ – это процесс гибели сердечной мышцы вследствие длительной ишемии. Гибель миокардиоцитов происходит не одномоментно [80]. С момента образования некротической ткани до возможности его макро- и микроскопического патологоанатомического определения происходит несколько часов. Длительность ишемии, способной привести к некрозу, составляет 2-4 ч, это зависит от наличия коллатералей в ишемизированной зоне, стойкой или интермиттирующей окклюзии КА, чувствительности клеток миокарда к ишемии, феномена ишемического прекондиционирования, индивидуальной потребности в кислороде [129]. Патологический процесс рубцевания обычно занимает 5-6 недель. Реперфузия может оказать влияние на макро- и микроскопическую картину.

## **3. Диагностические подходы при ОКС**

### **3.1 Определение маркеров повреждения миокарда**

Необходимо понимать, что некротический процесс в миокардиоцитах, обнаруживаемый гистологически, может быть обусловлен не только ишемией. Незначительное повреждение миокарда с некрозом может определяться при сердечной недостаточности (СН), почечной дисфункции, нарушениях сердечного ритма, легочной эмболии, а также ЧКВ и хирургических вмешательствах на КА [21, 59, 76]. Данные состояния не должны быть классифицированы как ИМ или осложнения указанных процедур, а должны расцениваться как повреждение миокарда. В этой связи важно разделять причины острого повышения содержания тропонинов в крови от

хронического их повышения [78, 129]. Причины повышения тропонинов представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1. – Повреждение миокарда с повышением кардиоспецифических ферментов

<b>Повреждение, связанное с первичной ишемией миокарда</b>
Разрыв бляшки Интракоронарный тромбоз
<b>Повреждение, связанное с последствиями ишемии миокарда</b>
Тахи/бради аритмии Расслоение аорты или тяжелое поражение аортального клапана Гипертрофическая кардиомиопатия Кардиогенный, гиповолемический, септический шок Тяжелая дыхательная недостаточность Тяжелая анемия Гипертензия с ГЛЖ и/или без нее Спазм коронарной артерии Коронарная эмболия или васкулит Эндотелиальная дисфункция без гемодинамически значимых стенозов
<b>Повреждение, не связанное с первичной ишемией миокарда</b>
Ушиб миокарда, операции на сердце, радиочастотная абляция, кардиостимуляция и дефибриляция Рабдомиолиз с вовлечением миокарда Миокардит Влияние кардиотоксичных препаратов
<b>Мультифакторное повреждение или повреждение миокарда неясного генеза</b>
Сердечная, почечная недостаточность Стрессорная кардиомиопатия Такоцубо Массивная легочная эмболия и легочная гипертензия Сепсис и терминальное состояние пациента Тяжелая неврологическая патология (инсульт, субарахноидальное кровоизлияние) Инфильтративные заболевания (амилоидоз, саркоидоз) Тяжелый физический труд

Различные возможные причины повышения кардиоспецифических ферментов должны быть подробно описаны в медицинской документации.

Определение повышения и последующего закономерного снижения кардиоспецифических ферментов является необходимым условием для верификации диагноза ИМ [78]. Повышение уровня тропонина определяется как значение, превышающее 99 перцентиль нормального референсного значения для популяции. 99 диагностический перцентиль как уровень, выше которого диагностируется ИМ, должен определяться в каждой лаборатории с надлежащим контролем качества [22, 80].

Значения 99 перцентиля URL, определяемого производителями, в том числе для высокочувствительных анализов, находящихся в разработке, могут быть найдены во вкладышах-описаниях или в последних публикациях [24, 130]. Результат следует представить в нг/л, либо пг/мл в виде целых чисел. Критерии повышения уровня тропонинов индивидуальны для каждой конкретной лаборатории, но могут быть определены, исходя из профиля анализа, в том числе для высокочувствительных анализов [130]. Оптимальная точность, определяется коэффициентом вариации 99 перцентиля URL и не должна превышать 10% данного показателя. Более высокая лабораторная чувствительность дает возможность отслеживать динамику изменения активности фермента в крови [31]. Использование недостаточно точных реактивов может затруднить диагностику, но не способствует ложноположительному результату [130].

Забор крови на биомаркеры должен быть произведен в момент поступления пациента и повторен в течение 3-6 ч. В последующем забор крови необходим при повторных эпизодах ишемии, а также в случаях, когда время начала заболевания остается неясным [25]. Для установления диагноза ИМ необходимо хотя бы однократное повышение уровня кардиоспецифического фермента в дополнение к клинической симптоматике. Определение повышения фермента с последующим закономерным его снижением необходимо для дифференциальной диагностики острых и хронических повышений тропонина, ассоциированных с заболеваниями сердца [28, 41, 67, 70, 108, 130]. К примеру, пациенты с СН или почечной недостаточностью могут иметь хроническое повышение уровня тропонинов. Подобные изменения часто регистрируются у пациентов с ИМ, однако носят не острый, а хронический характер [79]. Однако повышение и дальнейшее закономерное снижение концентрации фермента не является абсолютным условием для верификации диагноза ИМ, особенно в случаях, если перед нами пациент из группы высокого риска, поступивший в клинику поздно с момента манифестации симптомов заболевания, в таком случае можно взять анализ крови либо в момент пикового содержания тропонина, либо в момент его закономерного снижения, но в таком случае установление диагноза может быть проблематично. Уровень

фермента может быть повышенным в течение 2-х и более недель с момента некроза миокарда [130]. Для высокочувствительных анализов рекомендованы гендерные различия пороговых значений [20, 23]. Повышение тропонина (99 перцентиль URL) без последующей закономерной его динамики либо при отсутствии типичной клинической картины должно наводить на мысль об иной этиологии повреждения миокарда, такой как миокардит, диссекция аорты, легочная эмболия или сердечная недостаточность. [130].

При невозможности определения тропонина лучшей альтернативой является МВ КФК. Как и в случае с тропонином, повышение МВ КФК – это превышение 99 перцентиля URL, выше некоторого порогового уровня для ИМ. Здесь также возможны гендерные различия пороговых уровней [101]. Чувствительность маркеров указана в таблице 3.2.

Таблица 3.2. – Специфичность и чувствительность маркеров некроза миокарда

	MW (кДа)	Специфичность	Чувствительность	Первый подъем при ИМ	Пиковое значение при ИМ	Нормальные значения
СК-МВ	85,0	++	+	4 ч	24 ч	72 ч
миоглобин	17,8	+	+	2 ч	6-8 ч	24 ч
Тропонин Т	33,0	+++	+++	4 ч	24-48 ч	5-21 день
Тропонин I	22,5	+++	+++	3-4 ч	24-36 ч	5-14 дней

### **3.2 Клинические симптомы миокардиальной ишемии**

Развитие ишемии миокарда – это первый этап в развитии ОКС и результат дисбаланса между доставкой кислорода и потребностью в нем сердечной мышцы. Ишемия миокарда – это клиническое состояние, которое обычно диагностируется посредством сбора анамнеза и анализа ЭКГ. Симптомы могут появляться как при нагрузке, так и в покое, включают: дискомфорт в груди с иррадиацией в руку или челюсть, дискомфорт в эпигастральной области или эквиваленты стенокардии – одышку и слабость. Дискомфорт, свидетельствующий о развитии ИМ, продолжается в среднем 20 минут. Болевые ощущения часто диффузные, не имеют четкой локализации и связи с физическим усилием, могут сопровождаться повышенным потоотделением, тошнотой и синкопальным состоянием. Однако вышеописанные

симптомы не являются высокоспецифичными для ишемии сердечной мышцы. Соответственно, их могут ошибочно трактовать как проявления патологии желудочно-кишечного тракта, нервной, бронхолегочной или костно-мышечной системы. Иногда ИМ проявляется атипичными симптомами – такими как различные нарушения ритма, вплоть до остановки сердца или вообще быть бессимптомным; например, у женщин, пожилых пациентов, лиц, страдающих сахарным диабетом, в раннем послеоперационном периоде или находящихся в критическом состоянии [129]. Во всех подобных ситуациях рекомендуется проводить более тщательный осмотр, особенно при определении повышенного уровня тропонинов.

### ***3.2.1 Болевой синдром:***

- локализация – за грудиной; эпигастральная область;
- иррадиация – широкая (в плечи, предплечья, ключицы, шею, нижнюю челюсть (чаще слева), левую лопатку, межлопаточное пространство);
- характер – давящий, жгучий, сжимающий, распирающий; продолжительность – от 20-30 мин. до нескольких часов;
- болевой синдром часто сопровождается возбуждением, чувством страха, двигательным беспокойством и вегетативными реакциями, потливостью, гипотензией, тошнотой, рвотой, не купируется нитроглицерином [2-6].

### ***3.2.2 Симптомы, не характерные для ОКС***

- плевретическая боль (острая, «прокол ножом», связанная с дыханием и кашлем);
- первичное появление боли в мезо- и гипогастриальной области;
- боль, не превышающая по площади кончика пальца (точечная боль), особенно в области верхушки сердца;
- боль, вызываемая движением или пальпацией грудной клетки или рук;
- постоянная боль в течение нескольких часов;
- очень короткие эпизоды боли (несколько секунд);
- боль, иррадиирующая в ноги [5].

### 3.2.3 Клиническая классификация ОКС

С целью безотлагательного выбора стратегии лечения, включающего реперфузию, ИМ диагностируют в случаях наличия ангинозной боли или ее эквивалентов при условии элевации сегмента ST минимум в двух последовательных отведениях и обозначают как ИМ с подъемом сегмента ST (ИМПИСТ). При отсутствии подъема сегмента ST на ЭКГ диагноз звучит как инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (ИМБПИСТ) [5, 6].

У многих пациентов на ЭКГ появляется патологический зубец Q, тогда ИМ считается Q-образующим. В противном случае регистрируется ИМ без патологического зубца Q. Если повышение кардиоспецифических маркеров не обнаружено, диагноз должен звучать как ИС. Существуют и иные принципы классификации ИМ, основанные на патогенетических, клинических различиях, а также выбранных стратегиях лечения (табл. 3.3).

Таким образом, выделяют следующие типы ИМ:

- *Спонтанный инфаркт миокарда (ИМ 1 типа)*. К данному типу относят разрыв, изъязвление, эрозирование или расслоение атеросклеротической бляшки, ведущее к последующему интракоронарному тромбозу в одной или нескольких артериях, резкому ограничению кровотока ниже поврежденной бляшки или дистальной тромбоцитарной эмболизации с последующим развитием некроза сердечной мышцы. Часть пациентов с ИМ уже имеют в анамнезе ИБС, тем не менее в 5-20%, чаще у лиц женского пола, на КАГ обнаруживают либо нестенозирующие поражения, либо интактные коронарные артерии [33, 42, 89].

- *Инфаркт миокарда вследствие ишемического дисбаланса (ИМ 2 типа)*. Данный термин уместен в случаях, когда к некрозу миокарда приводят состояния, не относящиеся к ИБС. У пациентов, находящихся в критическом состоянии, либо подвергшихся хирургическому (но не кардиохирургическому) вмешательству, может определяться повышение кардиоспецифических ферментов, это происходит вследствие прямого токсического влияния высоких концентраций эндо- и экзогенных катехоламинов. Потенциально спровоцировать развитие ИМ могут ситуации, когда повреждение миокарда обусловлено иными причинами, коронарным вазоспазмом и эндотелиальной дисфункцией [46, 57, 61, 86].

Таблица 3.3. – Универсальная классификация ИМ

<b>Тип 1. Спонтанный инфаркт миокарда</b>
Спонтанный разрыв, изъязвление, эрозирование или расслоение атеросклеротической бляшки, ведущее к интракоронарному тромбозу в одной или нескольких артериях, ограничению кровотока ниже поврежденной бляшки или дистальной тромбоцитарной эмболизации с последующим развитием некроза сердечной мышцы. Возможно как на фоне ИБС, так и в редких случаях, при непораженных КА
<b>Тип 2. Инфаркт миокарда вследствие ишемического дисбаланса</b>
Повреждение миокарда обусловлено иными причинами, не относимыми к ИБС, например, эндотелиальной дисфункцией, спазмом, эмболизацией КА, тахи-/брадиаритмиями, анемией, дыхательной недостаточностью, системной гипотонией, гипертензией в сочетании с гипертрофией миокарда ЛЖ и без нее
<b>Тип 3. Инфаркт миокарда, приведший к смерти, когда определение биомаркеров невозможно</b>
Внезапная сердечная смерть в сочетании с симптомами, позволяющими заподозрить ишемию миокарда, подтвержденную ишемическими изменениями на ЭКГ, вновь зарегистрированной БЛНПГ, в тех случаях, когда смерть произошла до момента взятия анализа крови, до повышения титров до диагностического уровня и во всех других случаях, когда анализ крови не был взят
<b>Тип 4 а. Инфаркт миокарда, связанный с ЧКВ</b>
ИМ, связанный с проведением ЧКВ, диагностируется при определении повышенного уровня тропонина свыше 5×99 перцентиль URL у пациентов с нормальным исходным уровнем, либо нарастания его титра на 20% (при исходно повышенном уровне) и более от исходных значений. Дополнительными критериями диагноза служат клиника стенокардии, симптомы ишемии на ЭКГ, БЛНПГ, окклюзия КА по данным КАГ, феномен замедленного контрастирования в симптом-связанной артерии, дистальная эмболизация коронарного русла, визуализация зон аномального движения стенок сердца
<b>Тип 4 б. Инфаркт миокарда, связанный с тромбозом стента</b>
ИМ, ассоциированный с тромбозом ранее установленного стента, подтверждается с помощью КАГ либо патологоанатомически в сочетании с клиникой ишемии миокарда и типичной динамикой кардиоспецифических ферментов
<b>Тип 5. Инфаркт миокарда, ассоциированный с АКШ</b>
ИМ, ассоциированный с операцией АКШ, устанавливается на основании повышенного уровня тропонина либо нарастания его титра на 20% и более от исходных значений. Дополнительным критерием служит появление патологического зубца Q на ЭКГ, вновь зарегистрированная БЛНПГ, ангиографически подтвержденная окклюзия шунта или нативной КА, визуализация нового участка нежизнеспособного миокарда либо появление новых зон гипо- и акинезии

• *Внезапная сердечная смерть, обусловленная инфарктом миокарда (ИМ 3 типа).* Лица, умершие внезапно от симптомов, схожих с ишемией миокарда в сочетании с типичными изменениями на ЭКГ, при отсутствии данных о повышении кардиоспецифических ферментов представляют одну из наиболее диагностически сложных категорий пациентов. Эти пациенты могут скончаться до момента взятия анализа крови либо до

момента достижения диагностически значимого повышения кардиоспецифических ферментов. В случаях, когда наблюдаются типичная клиника ишемии миокарда и характерные изменения на ЭКГ, следует заключить, что имел место фатальный ИМ, несмотря на отсутствие данных о содержании маркеров повреждения сердечной мышцы.

• *Инфаркт миокарда, ассоциированный с реваскуляризацией (ИМ 4 и 5 типов).* Повреждения миокарда, как и инфаркт, могут возникать на определенных этапах манипуляций, производимых на миокарде, будь то ЧКВ или коронарное шунтирование (КШ). Повышенные уровни тропонинов регистрируются в разные сроки, после вышеописанных вмешательств, так как различные воздействия могут обуславливать повреждение миокарда с некрозом [11, 46, 133, 138]. Очевидно, что ограничение таких повреждений благоприятно для пациента, однако пороговые уровни бессимптомного повышения уровня тропонинов без признаков осложнений, которые сопровождаются ухудшением прогноза, пока точно не определены [77, 83, 116]. ЧКВ-зависимые ИМ обусловлены тромбозами и рестенозами ранее установленных стентов.

### **3.3 ЭКГ-диагностика ИМ**

ЭКГ покоя – основной метод оценки пациентов с ОКС. Следует обеспечить регистрацию ЭКГ при наличии симптомов и сравнивать с ЭКГ, снятой после их исчезновения. Это составная часть диагностического алгоритма при подозрении на ИМ и должна быть записана и интерпретирована в кратчайшие сроки (целевое время – 10 мин.) с момента манифестации симптомов [129]. Требуется регистрация ЭКГ в динамике, особенно, если первично записанная ЭКГ малоинформативна. Повторную запись ЭКГ рекомендовано производить с интервалами 15-30 мин. или, если есть возможность, предпочтительнее постоянное мониторирование в 12-ти отведениях. Для сравнения в динамике рекомендовано использовать ранее записанную пленку, особенно при наличии гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) или предшествовавшего ИМ. Зубцы Q, указывающие на рубцы после ИМ, высокоспецифичны для выраженного коронарного

атеросклероза, но не свидетельствуют о нестабильности в настоящий момент. ЭКГ-признаки НС – смещения сегмента ST и изменения зубца T. Особо велика вероятность наличия НС при сочетании соответствующей клинической картины с депрессиями сегмента ST  $>1$  мм в двух или более смежных отведениях, а также инверсией зубца T  $>1$  мм в отведениях с преобладающим зубцом R; последний признак менее специфичен. Глубокие симметричные инверсии зубца T в передних грудных отведениях часто свидетельствуют о выраженном проксимальном стенозе передней нисходящей ветви левой коронарной артерии (ЛКА); неспецифические смещения сегмента ST и изменения зубца T, по амплитуде  $\leq 1$  мм, менее информативны. Полностью нормальная ЭКГ у пациентов с симптомами, заставляющими подозревать ОКС, не исключает его наличия. Однако если во время сильной боли регистрируется нормальная ЭКГ, следует упорнее искать другие возможные причины жалоб пациента [123].

Внезапно возникшие изменения сегмента ST или появление патологического зубца Q дают клиницисту основание для определения симптом-зависимой коронарной артерии, предполагаемого объема вовлеченного миокарда и, соответственно, определить наиболее оптимальную стратегию. Большая амплитуда сегмента ST или инверсия зубца T во многих отведениях свидетельствует о большем объеме вовлеченного миокарда и, соответственно, о более плохом прогнозе. Иными симптомами ишемического повреждения могут стать нарушения ритма, нарушения внутрижелудочковой проводимости, атриовентрикулярные блокады и снижение вольтажа зубцов R. На выраженность ЭКГ-изменений способны повлиять размер и топография коронарной артерии, наличие коллатеральной сети, степень и протяженность стеноза и перенесенные ранее инфаркты [147]. В любом случае записанная пленка должна по возможности оцениваться в сравнении с предыдущими ЭКГ, сама по себе не является достаточным основанием для диагностики ИМ, так в определенных клинических случаях, таких как острый перикардит, гипертрофия миокарда левого желудочка, БЛНПГ, синдром Бругада, кардиомиопатии и синдром ранней реполяризации желудочков, наблюдается повышение сегмента ST [142]. Длительно сохраняющаяся элевация сегмента ST (20 мин. и более), особенно с реципрокной депрессией, как правило,

свидетельствует об острой окклюзии коронарной артерии, которая впоследствии приведет к некрозу миокарда. Патологические зубцы Q могут сформироваться в случае неишемического повреждения, такого как кардиомиопатия и миокардиальный фиброз.

Изменения ЭКГ, свидетельствующие о миокардиальной ишемии, могут быть зафиксированы в любом сегменте PR, комплексе QRS, ST-сегмента или зубце T. Наиболее ранней манифестацией ИМ являются типичные изменения сегмента ST и зубца T. Высокий, остроконечный и равнобедренный зубец T в 2-х последовательных отведениях – один из наиболее ранних маркеров, предшествующий элевации ST. Транзиторное формирование зубца Q возможно при эпизодах ишемии миокарда или (редко) при остром ИМ с успешной реперфузией. В таблице 3.4 указаны критерии изменения сегмента ST-T, свидетельствующие об ишемии миокарда, которые могут привести к ИМ, а могут не привести. Для определения высоты элевации сегмента используется точка J. Вновь возникшая элевация  $ST \geq 0,1$  мВ является диагностически значимой во всех отведениях, кроме  $V_2$  и  $V_3$ . У здоровых мужчин моложе 40 лет повышение точки J может быть  $0,25$  мВ  $V_2$  и  $V_3$ , но это различие уменьшается с возрастом. Гендерные различия требуют разных отрезных точек у мужчин и женщин, так как повышение точки J в отведениях  $V_2$  и  $V_3$  у здоровых женщин меньше, чем у мужчин [88]. Смежные отведения объединены в группы:  $V_1$ - $V_6$  – передние; II, III, aVF – нижние; боковые/верхушечные – I, aVL. Отведения  $V_3R$  и  $V_4R$  являются вспомогательными и отражают состоянием миокарда правого желудочка,  $V_7$ - $V_9$  – нижнебазальной стенки.

Согласно критериям, приведенным в таблице 3.4, подъем сегмента ST необходимо зафиксировать минимум в 2-х последовательных отведениях. Например, обнаружение элевации ST в отведении  $V_2$  амплитудой  $\geq 0,2$  мВ и в отведении  $V_1$  амплитудой  $\geq 0,1$  мВ у мужчины 40 лет может быть расценено как соответствие критерию подъема ST в двух последовательных отведениях. В то же время элевация только в отведениях  $V_2$ - $V_3$ , амплитудой  $\geq 0,1$ - $0,2$  мВ у мужчин (или  $0,15$  мВ у женщин), может быть вариантом нормы. Тем не менее, важно отметить, что при острой ишемии миокарда может наблюдаться достаточный для соответствия критериям подъем сегмента ST и несколько ниже, чем критерий – подъем сегмента в последовательном отведении. Меньшая степень смещения сегмента

ST или изменений зубца T не должна стать критерием исключения ишемии миокарда или диагноза ИМ, так как единичная запись не отражает динамики изменений, которая может быть выявлена при повторной регистрации ЭКГ. Патологический зубец Q и элевация сегмента ST в последовательных отведениях являются более специфичным маркером локализации ишемии или некроза миокарда, чем депрессия [139, 141]. Всем пациентам с ангинозными болями, но неизменной первичной ЭКГ, следует записать дополнительные отведения, а в дальнейшем – повторно зарегистрировать ЭКГ [17, 55].

Таблица 3.4. – ЭКГ-признаки острого ИМ (при отсутствии ГЛЖ и БЛНПГ)

<b>Повышение сегмента ST</b>
Новое повышение сегмента ST в точке в двух последовательных отведениях: $\geq 0,1$ мВ во всех отведениях за исключением V-V, в которых отрезной точкой является повышение $\geq 0,2$ мВ у мужчин $\geq 40$ years; $\geq 0,25$ мВ у мужчин $< 40$ лет или $\geq 0,15$ мВ у женщин.
Депрессия сегмента ST или изменения зубца T
Новая горизонтальная нисходящая депрессия сегмента ST depression $0,05$ мВ в двух последовательных отведениях и/или инверсия зубца T $\geq 0,1$ мВ в двух последовательных отведениях с выпуклым зубцом R и отношением R/S $> 1$

ЭКГ-признаки ишемии в бассейне огибающей артерии сложны для диагностики и часто остаются нераспознанными, поэтому необходимо записать задние отведения в 5 межреберном пространстве ( $V_7$  по левой задней подмышечной линии,  $V_8$  – по левой средней лопаточной линии,  $V_9$  – по левой околопозвоночной линии). Регистрация этих отведений рекомендуется при подозрении на поражение огибающей коронарной артерии (например, депрессия ST в  $V_{1-3}$  или отсутствии значимых изменений на первичной ЭКГ) [17]. Диагностическим критерием для отведений  $V_7$ - $V_9$  является подъем сегмента ST на  $0,05$  мВ; специфичность повышается при подъеме сегмента ST на  $0,1$  мВ и именно этот диагностический критерий используется у мужчин моложе 40 лет. Депрессия сегмента ST в отведениях  $V_1$ - $V_3$  позволяет заподозрить ишемию заднебазальных отделов (задний ИМ), особенно при положительном терминальном зубце T (эквивалент подъема сегмента ST) однако данный признак не специфичен [12, 17, 55]. У пациентов с ИМ нижней локализации, а также при подозрении на ИМ правого желудочка, должны быть

записаны крайние правые отведения  $V_3R$  и  $V_4R$ , диагностическим критерием является элевация сегмента  $ST \geq 0,05$  мВ ( $\geq 0,1$  мВ у лиц в возрасте моложе 40 лет) [12].

Псевдонормализация ранее инвертированного зубца Т при записи во время ангинозного приступа может быть признаком острого ишемического повреждения. При проведении дифференциального диагноза необходимо учитывать некоронарогенные патологии, ведущие к изменению сегмента ST. При БЛНПГ диагностика ИМ затруднена [54, 140]. Помощь в установлении диагноза могут оказать ранее записанные ЭКГ или конкордантное повышение сегмента ST. При блокаде правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) достаточно часто возникают изменения ST в отведениях  $V_1-V_3$ , что затрудняет диагностику ишемии в этих отведениях; однако при появлении повышения сегмента ST в новых отведениях или появлении патологического зубца Q можно заподозрить ишемию миокарда или ИМ.

### 3.3.1 ЭКГ при наличии ИМ в анамнезе

Как показано в таблице 3.5, зубец Q или комплекс QS, при отсутствии деформированного комплекса QRS, являются патогномоничным признаком перенесенного в прошлом ИМ у пациентов с ИБС, независимо от клиники [47, 69]. ЭКГ-признаки ИМ наиболее специфичны, когда зубец Q формируется в нескольких отведениях или группе отведений.

Таблица 3.5. – ЭКГ-признаки перенесенного инфаркта миокарда

Любой зубец Q в отведениях V-V $\geq 0,02$ сек. или комплекс QS в отведениях V и V
Зубец Q $\geq 0,03$ сек. и $\geq 0,1$ mV по амплитуде или комплекс QS в отведениях I, II, aVL, aVF или V-, в двух отведениях из следующей группы (I, aVL; V-V ; II, III, aVF)*
Зубец R $\geq 0,04$ сек. в V-V и R/S $\geq 1$ с конкордантным положительным зубцом T при отсутствии нарушения проводимости

Примечание – \* – эти же критерии могут быть использованы в отведениях  $V_7-V_9$

Вероятность ИМ выше, если зубец Q встречается совместно с отклонением сегмента ST или изменением зубца T, например, зубец Q шириной  $\geq 0,02$  и  $< 0,03$  сек., амплитудой  $\geq 0,1$  мВ более характерен для ИМ, перенесенного ранее, если сопровождается инверсией зубца T в тех же группах отведений. Утвержденные автоматизированные алгоритмы анализа ЭКГ-признаков ИМ [144].

### 3.3.2 Состояния, затрудняющие ЭКГ-диагностику ИМ

Комплекс QS может в норме встречаться в отведении  $V_1$ . Зубец Q <0,03 сек. и <25% амплитуды зубца R в III стандартном отведении является нормой, если электрическая ось сердца расположена в промежутке между  $-30^{\circ}$  и  $0^{\circ}$ . Зубец Q также может встречаться в норме в aVL, если электрическая ось сердца расположена между  $60^{\circ}$  и  $90^{\circ}$ . Септальный зубец Q маленький, непатологический <0,03 сек. и <25% амплитуды зубца R встречается в отведениях I, aVL, aVF и  $V_4$ - $V_6$ .

Экстрасистолия, гипертрофическая, дилатационная кардиомиопатия, амилоидоз сердца, БЛНПГ, БНПГ, гипертрофия ЛЖ, гипертрофия ПЖ, миокардиты, острое легочное сердце или гиперкалиемия могут приводить к формированию зубца Q или комплекса QS при отсутствии ИМ (таблица 3.6).

Таблица 3.6. – Общие ЭКГ «ловушки» в диагностике ИМ

<b>Ложноположительные</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Синдром ранней реполяризации левого желудочка</li><li>• БЛНПГ</li><li>• Экстрасистолия</li><li>• Синдром Бругада</li><li>• Пери/миокардиты</li><li>• Легочная эмболия</li><li>• Субарахноидальное кровоизлияние</li><li>• Метаболические нарушения, такие как гиперкалиемия</li><li>• Кардиомиопатия</li><li>• Холецистит</li><li>• Ювенильная картина ЭКГ</li><li>• Смещение ЭКГ электродов, транспозиция отведений</li><li>• Трициклические антидепрессанты или фенотиазины</li></ul>
<b>Ложноотрицательные</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Перенесенный ранее Q-образующий ИМ и/или стойкая элевация ST</li><li>• Желудочковая стимуляция</li><li>• БЛНПГ</li></ul>

### 3.3.3 Бессимптомный ИМ

Тем асимптомным пациентам, у которых патологический зубец Q, характерный для ИМ, регистрируется во время плановой записи ЭКГ, или перенесенный ИМ доказан одним из методов кардиовизуализации, и не может быть напрямую связан с коронарной реваскуляризацией, должен быть выставлен диагноз

«бессимптомный ИМ» [35, 51, 71, 115]. В исследованиях бессимптомный Q-образующий ИМ встречается в 9-37% случаев всех нефатальных ИМ и ассоциируется со значимым повышением риска смерти [35, 71]. Неправильная установка электродов или деформация комплекса QRS могут приводить к заблуждению, что формируется зубец Q или комплекс QS, при сравнении с последней пленкой ЭКГ. Таким образом, диагноз бессимптомного Q-образующего ИМ должен быть подтвержден повторной записью ЭКГ с правильной установкой электродов или с помощью методов кардиовизуализации и прицельным сбором анамнеза на наличие симптомов ишемии.

### ***3.4 Методы визуализации***

Неинвазивные методы визуализации играют большую роль в диагностике и характеристике ИМ. В основе лежат региональная гипоперфузия миокарда и ишемия, которые приводят к каскаду событий, включающих дисфункцию миокарда, некроз кардиомиоцитов и фиброз. Важными параметрами, выявляемыми при визуализации, являются перфузия, жизнеспособность миокарда, его толщина, гипертрофия и сократимость, а также фиброз, влияющий на распространение диагностических лучей или контрастного вещества.

Наиболее используемыми методами визуализации при острых и хронических формах ИБС являются эхокардиография, радионуклидная вентрикулография, миокардиальная перфузионная сцинтиграфия (МПС), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) и компьютерная томография (КТ) менее распространены [99]. К возможностям каждого из методов относятся в большей или меньшей степени оценка жизнеспособности миокарда, его перфузии и функции. Только радионуклидный метод позволяет напрямую оценить жизнеспособность миокарда благодаря неотъемлемому свойству изотопов накапливаться в тканях. Другие методы позволяют косвенно судить о жизнеспособности миокарда, например, выявление зон гипо-/акинезии по эхокардиографии при введении добутамина, или визуализация миокардиального фиброза на МРТ.

### **3.4.1 Эхокардиография**

Эхокардиография позволяет оценить структуры сердца и его функцию, в особенности толщину миокарда, гипертрофию и сократимость. Введение контрастного вещества при эхокардиографии может улучшить визуализацию эндокардиальных структур, и может быть использовано для оценки перфузии миокарда и микрососудистой окклюзии [37]. Тканевая доплерография с нагрузкой позволяет количественно оценить как общую, так и региональную функцию миокарда. Внутрисосудистое контрастное вещество для эхокардиографии было разработано с целью визуализации специфических молекулярных процессов, однако эта методика пока еще не применяется в диагностике ИМ [13].

### **3.4.2 Радионуклидная визуализация**

Некоторые радионуклидные изотопы позволяют непосредственно визуализировать жизнеспособные миоциты, например, при ОФЭКТ изотопы таллия-201, технеция-99, МВВ и тетrafosмин, а также при ПЭТ изотопы F-2 флюородезоксиглюкоза (ФДГ) и рубидий-82 [41, 99]. ОФЭКТ является единственным доступным методом прямой оценки жизнеспособности миокарда, но из-за относительно низкой разрешающей способности выявить мелкие очаги ИМ не представляется возможным. Распространенные радиофармпрепараты для ОФЭКТ также являются изотопами, характеризующими перфузию миокарда, данный метод визуализации позволяет быстро определить зоны ИМ с нарушением перфузии. ЭКГ-синхронизированные методы визуализации позволяют надежно оценить сократимость миокарда, гипертрофию и общую функцию. Развитие радионуклидных методов визуализации является важным аспектом в диагностике ИМ, они позволяют оценить симпатическую иннервацию, используя йодин-123-меченый мета-йодо-бензилгуанидин [38], роль активации матриксных металлопротеиназ в ремоделировании желудочков [91, 92], а также дать более совершенную оценку метаболизма миокарда [118].

### ***3.4.3 Магнитная резонансная томография (МРТ)***

Высокая степень визуализации сердечно-сосудистых структур на МРТ позволяет точно определить функцию миокарда, подобно эхокардиографии. Парамагнитные контрастные вещества могут быть использованы для оценки перфузии миокарда и накапливаются во внеклеточном пространстве, связанном с фиброзом после перенесенного ИМ. Эта методика используется в диагностике острого ИМ [30, 82]. Визуализация миокардиального фиброза при отсроченном контрастировании дает возможность выявить даже маленькие очаги субэндокардиального некроза. Это также имеет значение в диагностике заболеваний миокарда, которые имитируют ИМ, такие как миокардиты [125].

### ***3.4.4 Компьютерная томография (КТ)***

ИМ вначале определяется как локальный очаг ЛЖ низкой интенсивности, позднее он визуализируется как гиперинтенсивный, схожая картина при МРТ-диагностике гадолинием [114]. Таким образом, КТ с перфузией контраста может быть использована при подозрении на легочную эмболию и диссекцию аорты – состояния с клинической картиной, схожей с острым ИМ, однако этот метод диагностики не используется рутинно. Таким же образом, КТ оценка перфузии миокарда технически возможна, но пока полностью не утверждена.

### ***3.4.5 Применение методик визуализации при остром ИМ***

Методы визуализации полезны в диагностике острого ИМ, из-за их возможности определять аномальное движение стенок сердца, утрату жизнеспособности миокарда, в случае повышения кардиоспецифических маркеров. Если по каким-то причинам биомаркеры не были определены или, возможно, соответствуют норме, то выявленные новые участки нежизнеспособного миокарда при отсутствии неишемических причин являются признаком ИМ. Сохранная функция и жизнеспособность миокарда фактически исключает течение острого ИМ [120]. Таким образом, методы визуализации полезны при ранней диагностике у пациентов при подозрении на ИМ. Тем не менее, если биомаркеры определялись в

диагностическое временное окно и не выходили за пределы референсных значений, это исключает острый ИМ, и данный признак приоритетнее критериев визуализации.

Нарушение локальной сократимости и гипертрофия миокарда могут быть вызваны острым ИМ или рядом других причин, включающих первичный ИМ, острую ишемию, оглушение или гибернацию. Неишемические состояния, такие как кардиомиопатия, воспалительные и инфильтративные заболевания также могут приводить к локальной утрате жизнеспособности и нарушению функции миокарда.

По этой причине положительная прогностическая ценность методов визуализации острого ИМ не высока, пока не исключены данные состояния, или пока не будут выявлены другие критерии острого ИМ.

Эхокардиография позволяет диагностировать множество неишемических причин острых болей в грудной клетке, например, пери-миокардиты, заболевания клапанного аппарата сердца, кардиомиопатии, легочная эмболия или диссекция аорты [37]. Эхо-КГ является методикой выбора для диагностики осложнений острого ИМ, таких как разрыв свободной стенки миокарда, разрыв межжелудочковой перегородки, вторичная митральная регургитация, возникшая при отрыве папиллярной мышцы или ишемического генеза.

Радионуклидный метод может применяться для оценки объема миокарда, спасенного при реваскуляризации [124]. Изотопы вводятся до реваскуляризации, что позволяет определить заинтересованный миокард. Перед окончанием вводится вторая порция изотопов, позволяющая определить окончательный размер инфаркта, и разница между двумя исследованиями отражает спасенный миокард.

#### ***3.4.6 Применение методов визуализации в поздний период ИМ***

При подозрении на перенесенный в прошлом ИМ наличие зон гипо-/акинезии стенки сердца, ее истончение или рубец при отсутствии других неишемических причин свидетельствует о постинфарктном кардиосклерозе. Благодаря высокому разрешению и специфичности МРТ-исследование с гадолинием

является ценной методикой, выявляющей фиброз миокарда. В особенности, способность различать фиброз субэндокардиальных и других структур позволяет дифференцировать ишемическую болезнь сердца с другой патологией миокарда. Методы визуализации полезны также для стратификации риска при установленном диагнозе ИМ. Диагностика имеющейся или отдаленной ишемии и/или желудочковой дисфункции позволяет прогнозировать отдаленные исходы.

### ***3.4.7 Диагностические критерии ИМ при ЧКВ (ИМ 4 типа)***

Раздувание баллона при ЧКВ часто становится причиной транзиторной ишемии, которая так или иначе сопровождается загрудинной болью или ST-T изменениями по ЭКГ. Повреждение миокарда с некрозом может быть исходом периоперационных осложнений – одним или в комбинации – с диссекцией коронарной артерии, окклюзией крупной коронарной артерии или боковой ветви, компретацией коллатерального кровотока, феноменом slow- или no-reflow, дистальной эмболизацией и капиллярной обструкцией. Коронарный тромбоз или эмболизация атеросклеротической бляшкой могут произойти несмотря на применение дополнительной антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии, аспирационных или защитных устройств. Эти исходы провоцируют перифокальное воспаление с последующим очаговым некрозом [65]. Новые зоны некроза миокарда визуализируются на МРТ после проведения ЧКВ [134].

Возникающее в результате процедуры повреждение кардиомиоцитов с некрозом может быть выявлено с помощью анализа кардиоспецифических биомаркеров до процедуры, через 3-6 ч после и еще через 12 ч. Повышение уровня маркеров может быть интерпретировано как перипроцедурное повреждение миокарда, если тропонин до вмешательства был в норме ( $\leq 99\%$  верхней границы нормы), а после имеется стойкое повышение его уровня с последующей динамикой [29, 50]. У пациентов с нормальными показателями кардиоспецифических биомаркеров перед процедурой повышение их уровня выше 99% верхней границы нормы после вмешательства указывает на перипроцедурное повреждение миокарда. В более ранних исследованиях повышение уровня кардиоспецифических

биомаркеров после вмешательства, особенно КФК-МВ, ассоциировалось с более худшим прогнозом [95, 144]. Тем не менее, когда уровень тропонинов в норме перед ЧКВ и повышается после процедуры, но порог превышает 99% верхней границы нормы – прогноз все равно неблагоприятный – это определение является неверным [145], так как объективность данного порога сомнительна [85]. Если исходный уровень тропонина повышен, невозможно определить, связано ли его дальнейшее повышение с процедурой или с причиной его исходно высокого уровня. В этой ситуации прогноз преимущественно определяется исходным уровнем тропонина [111, 145]. Эти отношения, вероятно, станут еще более сложными при использовании новых высокочувствительных методов определения тропонина [144].

У пациентов с нормальным показателем тропонина ( $\leq 99\%$  верхней границы нормы), перенесших ЧКВ, повышение его уровня свыше 5 норм встречается в течение 48 ч после процедуры – плюс любой из признаков длительной ишемии ( $\geq 20$  мин.): длительный болевой синдром за грудиной; ишемические изменения сегмента ST; сформировавшийся патологический зубец Q; ангиографические доказательства компретации коронарного кровотока, например, окклюзия боковой ветви, персистирующий феномен slow- или no-reflow, эмболизация; выявленная при кардиовизуализации вновь возникшая утрата жизнеспособности миокарда или гипо-/акинезия стенки – все это определяется как ЧКВ-ассоциированный ИМ (тип 4а). Этот пороговый уровень тропонина  $> 5$  норм выбран произвольно и основывается на клиническом опыте и общем применении термина “перипроцедурный ИМ”. Когда показатель тропонинов после ЧКВ  $\leq 5$  норм, а его исходный уровень не превышает референсных значений, или когда уровень тропонина  $> 5$  норм при отсутствии ишемических, ангиографических или кардиовизуализационных находок – следует использовать термин «повреждение миокарда».

Если исходный уровень тропонина устойчиво высокий или снижается в динамике, а затем повышается  $> 20\%$ , это критерий диагноза ИМ 4а типа или повторного инфаркта. Данные последних исследований показывают: если ЧКВ выполняется с задержкой после ИМ, когда уровень биомаркеров снижается или уже нормализовался, происходит повторное повышение

кардиоспецифических ферментов, и это может повлиять на отдаленный прогноз. Однако эти данные требуют подтверждения [19].

Подкатегория ЧКВ-ассоциированного ИМ представляет собой тромбоз стента, доказанный ангиографически и/или на аутопсии, и повышение уровня тропонинов  $>99\%$  верхней границы нормы (обозначается как ИМ 4б типа) [75].

Для стратификации тромбозов стентов в отдаленном периоде после ЧКВ Academic Research Consortium рекомендует использовать временные категории «ранний» (0-30 дней), «поздний» (31 день – 1 год) и «очень поздний» ( $>1$  года), что позволяет дифференцировать влияние различных патофизиологических факторов, характерных для каждого из этих временных интервалов [14]. Иногда ИМ встречается в клинических случаях, когда кажется, что произошел тромбоз стента, однако ангиографически выявляется рестеноз без признаков тромба.

#### ***3.4.8 Диагностические критерии ИМ при АКШ (ИМ 5 типа)***

Во время АКШ множество факторов могут привести к периоперационному повреждению миокарда с некрозом. Они включают прямую травму миокарда при формировании анастомоза или манипуляции на сердце; диссекцию коронарной артерии; общую или региональную ишемию, связанную с неадекватной интраоперационной кардиopleгией; нарушение микроциркуляции, обусловленное реперфузией; миокардиальное повреждение свободными радикалами кислорода; недостаточную перфузию зон миокарда, которые не связаны с бассейном шунтируемых артерий [40, 49, 136]. При МРТ большинство некрозов в таких случаях являются не фокальными, а диффузными и локализуются субэндокардиально [113].

У пациентов с нормальным исходным уровнем кардиоспецифических биомаркеров до операции, любое их повышение после АКШ указывает на некроз миокарда, который в свою очередь ассоциирован с неблагоприятным исходом. Этот факт доказан клиническими исследованиями, в которых повышение уровня КФК-МВ в 5, 10 и 20 раз выше верхней

границы нормы после АКШ ассоциировано с более худшим прогнозом; таким же образом неблагоприятные исходы встречаются при повышении уровня тропонина до очень высоких значений [26, 27, 72, 74, 112].

Кроме прогноза, существует небольшое количество литературных данных в отношении использования биомаркеров для определения ИМ как первичного признака несостоятельности графтов или нативных артерий. Неблагоприятный прогноз в отношении выживаемости наблюдается у пациентов со значимым повышением биомаркеров – это группа высокого риска; в соответствии с соглашением уровень тропонинов должен быть  $>10 * 99$  перцентиль URL в течение первых 48 ч после АКШ, при исходно нормальном уровне. Кроме того, при вновь сформировавшемся патологическом зубце Q, или ПБЛНПГ, или ангиографически доказанной новой окклюзии шунта или нативной артерии, или выявленной при визуализации утрате жизнеспособности миокарда или зоны гипо-акинезии, должен быть выставлен диагноз ИМ, ассоциированного с АКШ (тип 5). Реакция кардиоспецифических биомаркеров значительно выше при сочетанной операции протезирования клапана с АКШ, чем при коронарном шунтировании в условиях искусственного кровообращения или на «работающем сердце» [52]. Порог, описанный выше, более подходит для изолированного АКШ на «работающем сердце». Как и для ЧКВ, существующие принципы универсального определения ИМ должны быть перенесены на определение ИМ  $>48$  ч после хирургического вмешательства.

### ***3.5 Оценка ИМ у пациентов, перенесших другие кардиальные вмешательства***

Вновь возникшие изменения ST-T по ЭКГ часто выявляются у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство на сердце. Когда сформировался патологический зубец Q в отведениях, где он не регистрировался до операции, следует предположить развитие ИМ (тип 1 или 2), особенно в сочетании с подъемом кардиоспецифических биомаркеров, нарушением сократимости стенки миокарда или гемодинамической нестабильностью.

Новые процедуры, такие как транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК) или митральная пластика, могут стать причиной повреждения миокарда с развитием некроза, посредством как прямой травмы миокарда, так и возникшей региональной ишемии при коронарной окклюзии или эмболизации. По аналогии с АКШ в большей степени отмечается повышение уровня биомаркеров и худший прогноз – однако таких данных нет.

Были предложены модифицированные критерии периоперационного ИМ  $\leq 72$  ч после имплантации аортального клапана [117]. Однако, учитывая небольшое количество имеющихся доказательств, представляется логичным использование тех же критериев ИМ, связанного с процедурами, которые указаны выше для АКШ.

При абляционном вмешательстве проводится контролируемое повреждение миокарда с некрозом посредством аппликаций теплом или холодом на ткани.

Степень повреждения с некрозом может быть оценена с помощью исследования тропонинов: тем не менее, повышение тропонинов в данном случае не будет говорить об ИМ.

### ***3.6 ИМ, ассоциированный с некардиальными процедурами***

Периоперационный ИМ является наиболее распространенным осложнением большинства некардиальных хирургических вмешательств и предиктором плохого прогноза [104]. Большинство пациентов с периоперационным ИМ не будут испытывать ишемических симптомов. Несмотря на это, асимптомный периоперационный ИМ тесно связан с 30-дневной летальностью, также как и симптомный ИМ [104]. Поэтому рекомендуется проводить рутинное исследование кардиоспецифических биомаркеров у пациентов высокого риска как до, так и через 48-72 часа после крупного хирургического вмешательства. Высокочувствительный анализ тропонинов в послеоперационном периоде показал, что у 45% пациентов определяется уровень ферментов выше 99% верхней границы нормы и у 22% отмечается повышение их уровня, указывающее на развитие некроза миокарда [66]. Исследования пациентов, перенесших крупные некардиальные хирургические вмешательства, достоверно

подтверждают теорию, что многие диагностированные инфаркты в таких случаях вызваны длительным дисбалансом между обеспечением миокарда кислородом и потребностью в нем на фоне ИБС [39, 60]. Вместе с повышением и/или снижением тропонинов все это указывает на ИМ 2 типа. Однако одно патологоанатомическое исследование пациентов с фатальным периоперационным ИМ показало, что разрыв бляшки с последующей агрегацией тромбоцитов привел к тромбозу приблизительно в половине всех случаев [45]; то есть к ИМ 1 типа. Таким образом, необходим анализ дифференцированного подхода в терапевтическом сопровождении пациентов в каждом конкретном случае.

### ***3.7 ИМ в отделении интенсивной терапии***

Повышение тропонинов чаще наблюдается у пациентов в отделении интенсивной терапии и ассоциировано с неблагоприятным прогнозом, независимо от течения основного заболевания [56, 93]. Повышение ферментов может сопровождать ИМ 2 типа, основная причина которого – ИБС и высокая потребность миокарда в кислороде [94]. У других пациентов повышение кардиоспецифических биомаркеров может быть следствием повреждения миокарда с некрозом, вызванным катехоламинами или прямым действием токсинов. Кроме того, у некоторых пациентов может встретиться ИМ 1 типа. Часто проблемой для клинициста, занимающегося пациентами в тяжелом состоянии с органной или полиорганной патологией, является определение тактики при повышении уровня тропонинов у этих пациентов. Если пациент выходит из критического состояния, то диагностический алгоритм должен быть направлен на выяснение причины – либо это проявление ИБС, либо повреждение структур сердца [50].

### ***3.8 Повторный ИМ***

«Острый ИМ» определяется как первый ИМ у человека, когда признаки ИМ появляются в течение 28 дней после перенесенного эпизода, это не считается новым случаем ИМ. Если признаки ИМ встречаются через 28 дней после инцидента ИМ, это расценивается как повторный ИМ [146].

### **3.9 Рецидив ИМ**

Термин «рецидив инфаркта» используется для острого ИМ, который происходит в течение 28 дней после инцидента или повторного ИМ [146]. ЭКГ критерии при подозрении на рецидив инфаркта после перенесенного ИМ могут быть неоднозначными на фоне первичных ЭКГ-изменений. Рецидив ИМ нужно рассматривать, когда имеется возвращение элевации сегмента ST  $\geq 0,1$  мВ, или формируется новый патогномичный зубец Q, по крайней мере, в двух смежных отведениях, особенно при появлении симптомов ишемии в течение 20 мин. и более. Повторная элевация сегмента ST может быть при угрозе разрыва миокарда и должна приводить к дополнительному обследованию. Депрессия ST или изолированная ПБЛНПГ не специфичны, их следует рассматривать как признаки рецидива инфаркта. У пациентов с подозрением на рецидив ИМ, имеющих клинические признаки или симптомы после первичного ИМ, рекомендуется немедленно определить уровень тропонинов. Повторное измерение должно проводиться через 3-6 часов. Для верификации диагноза рецидива ИМ требуется 20% повышение уровня тропонинов во втором анализе. Если начальный уровень тропонинов в норме, используются критерии нового острого ИМ.

### **3.10 Повреждение миокарда или инфаркт, ассоциированный с сердечной недостаточностью**

В зависимости от используемого анализа, выявленное повышение уровня тропонинов указывает на повреждение миокарда с некрозом, может наблюдаться у пациентов с синдромом СН [135]. Используя высокочувствительные методы анализа тропонинов, диагностический уровень тропонинов может определяться почти у всех пациентов с СН, со значимым превышением 99% верхней границы нормы, особенно в случаях с выраженной СН, таких как острая декомпенсация СН.

Пока ИМ 1 типа остается основной причиной острой декомпенсации СН и должен всегда рассматриваться в контексте острого процесса – изолированное повышение уровня тропонинов у пациентов с синдромом СН не следует

рассматривать как ИМ 1 типа и, более того, может встречаться в случаях неишемической СН. Кроме ИМ 1 типа, множество механизмов вовлечено в повышение уровня тропонинов у пациентов с СН [135]. Например, ИМ 2 типа может быть результатом повышенного трансмурального давления, окклюзии коронарной артерии малого диаметра, эндотелиальной дисфункции, анемии или гипотензии. Помимо ИМ 1 или 2 типов, экспериментально доказаны апоптоз кардиомиоцитов и аутофагия по причине растяжения стенки. Прямая цитотоксичность, связанная с воспалением, циркулирующей нейрогормонов, инфильтративными процессами, так же как миокардиты и стрессовая кардиомиопатия, может встречаться с СН и патологическим уровнем тропонинов.

Пока имеет место общепринятый диагноз ИМ, наличие повышения тропонинов при СН является важным и независимым предиктором неблагоприятного прогноза как при острой, так и при хронической СН, и независимо от механизма не должно быть списано как «ложноположительный результат» [109].

В контексте острой декомпенсации СН тропонины I и T должны определяться сразу после записи ЭКГ с целью подтверждения либо исключения ИМ 1 типа. В связи с этим высокий уровень тропонинов должен расцениваться как возможный ИМ 1 типа с высокой степенью вероятности, особенно, если значимое повышение маркеров сопровождается симптомами ишемии, новыми ишемическими изменениями по ЭКГ или снижением функции миокарда по результатам неинвазивных тестов. Анатомия коронарных артерий часто бывает известна; эти знания могут помочь при интерпретации результатов анализа тропонинов. Если коронарные артерии не поражены, – это либо ИМ 2 типа, либо некоронарный механизм повышения тропонинов.

С другой стороны, когда анатомия коронарных артерий не установлена, уровень тропонинов выше 99% верхней границы нормы недостаточен для установки диагноза острый ИМ вследствие ИБС, при этом невозможно выяснить причину высокого уровня тропонинов. В таком случае только дополнительные обследования, такие как исследование перфузии миокарда, коронароангиография или МРТ позволяют лучше понять причину повышения тропонинов. Тем не менее, иногда

бывает трудно установить причину отклонения тропонинов от нормы даже после проведения этих исследований [135].

#### **4. Общие принципы организации медицинской помощи пациентам с острым коронарным синдромом**

Важнейшая характеристика ОКС – быстрота развития патологического процесса и значительно более высокая вероятность возникновения опасных для жизни осложнений и летального исхода в первые минуты и часы заболевания [3, 5-8, 137]. Большое количество смертей от ОКС наступает в первые 1,5-2 ч от начала ангинозного приступа и большая часть этих пациентов умирают до прибытия бригады скорой медицинской помощи (СМП). Поэтому самые большие усилия должны быть предприняты, чтобы первая медицинская помощь была оказана пациенту как можно раньше и чтобы объем этой помощи был оптимален. Каждая бригада СМП, в т.ч. фельдшерская, должна быть готова к проведению активного лечения пациента с ОКС. Двухступенная система, когда при подозрении на ИМ линейная бригада СМП вызывает на себя «специализированную», которая собственно начинает лечение и транспортирует пациента в стационар, ведет к неоправданной потере времени. В крупных городах может быть 1-2 бригады СМП, выполняющие консультативные функции, но основные задачи по лечению и транспортировке этих пациентов лежат на линейных бригадах. Любая бригада СМП, поставив диагноз ОКС, определив показания и противопоказания к соответствующему лечению, должна купировать болевой приступ, начать антитромботическое лечение, включая введение тромболитиков (если не планируется инвазивное восстановление проходимости КА), а при развитии осложнений – необходимую терапию, включая мероприятия по сердечно-легочной реанимации. Схема лечения ОКС на догоспитальном этапе представлена ниже [7].

##### ***4.1 Лечение ОКС на догоспитальном этапе***

###### ***А. Базовая терапия***

- Устранить болевой синдром.
- Разжевать таблетку, содержащую 325 мг ацетилсалициловой

кислоты АСК, не применять кишечнорастворимые формы.

– Принять per os 600 мг клопидогрела пациентам до 75 лет и 300 мг пациентам старше 75 лет.

– Болюсно ввести антикоагулянты фондапаринукс 2,5 мг; эноксапарин 30 мг; нефракционированный геперин (НФГ) 4000 ЕД.

– Начать в/в инфузию нитроглицерина, в первую очередь пациентам с сохраняющимся ангинозным синдромом, АГ, острой СН.

– **Только для врачебных бригад!**

Начать лечение  $\beta$ -блокаторами (*учитывать противопоказания!*). Предпочтительно первоначальное в/в введение, особенно у пациентов с ишемией миокарда, которая сохраняется после в/в введения наркотических анальгетиков или рецидивирует, АГ, тахикардией или тахиаритмией, не имеющих СН и других противопоказаний к  $\beta$ -блокаторам.

*Б. Предполагается выполнение первичной ЧКВ*

Пациент доставляется в специализированный стационар.

*В. ТЛТ на догоспитальном этапе*

Проводится при наличии показаний и отсутствии противопоказаний. Начать ТЛТ следует в ближайшие 30 мин. после прибытия бригады СМП. При применении стрептокиназы по усмотрению врача в качестве сопутствующей терапии можно использовать или не использовать антикоагулянты прямого действия. Если предпочтение отдается использованию антикоагулянтов, может быть выбран фондапаринукс, эноксапарин или НФГ. При применении фибринспецифичных тромболитиков должны использоваться эноксапарин или НФГ.

*Г. Проведение реперфузионной терапии не предполагается*

Решение о целесообразности применения антикоагулянтов прямого действия может быть отложено до поступления пациента в стационар.

Необходимо как можно скорее транспортировать пациента в ближайшее специализированное учреждение, в котором будет уточнен диагноз и продолжено лечение. Таким образом, лечение пациента с ОКС представляет собой единый процесс, начинающийся на догоспитальном этапе и продолжающийся в стационаре. Для этого бригады СМП и стационары, куда

поступают пациенты с ОКС, должны работать по единому алгоритму, основанному на единых принципах диагностики, лечения и единому пониманию тактических вопросов. Бригады СМП в каждом населенном пункте должны иметь четкие инструкции, в какие стационары необходимо транспортировать пациентов с ИМПСТ или с подозрением на ИМБПСТ. Врачи этих стационаров при необходимости оказывают СМП, соответствующую консультативную помощь в сложных и спорных случаях. Однако эти мероприятия не должны продолжаться >10-15 мин., особенно если на догоспитальном этапе нет возможности осуществлять ТЛТ. Персонал бригад СМП должен пройти подготовку по диагностике и лечению пациентов с ОКС. Каждая линейная бригада СМП должна быть оснащена необходимым оборудованием [3, 5].

Необходимо, чтобы максимальная часть пациентов поступала в крупные специализированные центры, в которых могут быть круглосуточно обеспечены диагностика и лечение пациентов с ИМПСТ с использованием всех современных методов, включая эндоваскулярные вмешательства. Создание таких центров (городских и межрайонных) оправдано с организационной и экономической точки зрения, если население региона, из которого происходит госпитализация, составляет  $\geq 500$  тыс. Если пациент поступает в стационар, не имеющий базы для эндоваскулярных вмешательств, при клинических показаниях (осложненное течение ИМ, развитие ранней постинфарктной стенокардии и т.п.) он должен быть переведен в центр, где необходимая помощь может быть оказана, при условии, что такой перевод осуществляется специализированным транспортом и в соответствующие сроки. Стационарное лечение пациентов с ИМПСТ в остром периоде заболевания проводится в блоке интенсивной терапии.

#### ***4.2 Оценка тяжести состояния (прогноза) пациента в начальном периоде заболевания***

Оценка тяжести состояния (риска неблагоприятного исхода) необходима не только для уточнения прогноза заболевания, но и для выработки тактики лечения, сроков пребывания и длительности пребывания в стационаре.

Риск пациента с ИМ в период госпитализации необходимо постоянно пересматривать и уточнять в зависимости от изменений состояния и результатов обследования. Он определяется множеством факторов. Любые осложнения ИМПСТ ухудшают прогноз.

Особо неблагоприятны, с прогностической точки зрения, кардиогенный шок, острая митральная регургитация, обусловленная ИМ и/или разрывом папиллярной мышцы, прочие внутренние разрывы сердца, полная поперечная блокада при ИМ передней локализации, рецидивирующие пароксизмы устойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ), повторяющаяся фибрилляция желудочков (ФЖ).

В раннем периоде ИМ все пациенты относятся к группе высокого риска (этим в основном и диктуется необходимость их пребывания в блоке интенсивной терапии). Чем позднее начато лечение, тем меньше его эффективность и хуже прогноз. В особо жесткой зависимости от фактора времени находятся результаты лечения первичной ФЖ и реперфузионной терапии.

Осложнения, обусловленные ятрогенными воздействиями, возникшие в процессе лечения, или безуспешность врачебных манипуляций, а также геморрагические осложнения как следствие агрессивной антитромботической терапии (особенно геморрагический инсульт) резко ухудшают прогноз.

Отсутствие ЭКГ-критериев реперфузии в совокупности с сохраняющимися признаками ишемии миокарда делают летальный исход в 2-3 раза более вероятным, чем после успешного восстановления коронарного кровотока и т.д. При прочих равных условиях чем выше риск неблагоприятного исхода, тем более активное лечебное вмешательство оправдано. Например, наибольший эффект от использования блокаторов ГП2В/3а рецепторов тромбоцитов в качестве сопровождающей антитромботической терапии наблюдается у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом (СД), внутренние разрывы сердца – настоящее показание к urgentному оперативному вмешательству, а отсутствие признаков реперфузии после ТЛТ или при длительности заболевания >3-4 ч – к проведению ЧКВ.

В группу низкого риска в ранний период ИМПСТ относят пациентов, у которых размеры ИМ относительно невелики, а само заболевание протекает без осложнений. Значительно лучше

прогноз при раннем и успешном восстановлении коронарного кровотока. Предложено несколько индексов для прогнозирования течения ИМПСТ, которые позволяют оптимизировать подход к стратификации риска в ранние сроки заболевания [8, 9]. Например, индекс, предложенный группой TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) (таблица 4.1) и шкала GRACE.

Таблица 4.1. – Оценка риска смерти по критериям группы TIMI

Фактор риска	Число баллов
Возраст $\geq 75$ лет	3
Возраст 65-74 года	2
САД $< 100$ мм рт. ст.	3
ЧСС $> 100$ уд/мин	2
Класс по Killip II-IV	2
Подъемы сегмента ST передней локализации или блокада ЛНПГ	1
СД, АГ или стенокардия в анамнезе	1
Вес $< 67$ кг	1
Время начала лечения $> 4$ часов от появления симптомов	1

Сумма баллов	Риск наступления летального исхода в ближайшие 30 суток (при условии проведения ТЛТ)
0	0,8%
1	1,6%
2	2,2%
3	4,4%
4	7,3%
5	12,4%
6	16,1%
7	23,4%
8	26,8%
$> 8$	35,9%

**Классификация левожелудочковой недостаточности при остром ИМ (Т. Killip):**

Класс тяжести	Клинические признаки
I	Нет признаков сердечной недостаточности
II	Умеренная сердечная недостаточность (влажные хрипы не более чем над 50% легких)
III	Отек легких (влажные хрипы более чем над 50% легких)
IV	Кардиогенный шок

Шкала GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) [105, 106, 132] позволяет оценить риск летальности и развития ИМ как на госпитальном этапе, так и в течение последующего полугодия, а также определить оптимальный способ лечения конкретного пациента. Шкала разработана на основе данных более чем 11 тыс. пациентов и подтверждена в исследовании GUSTO-III. В момент поступления в стационар у пациента с ОКСБПСТ при помощи данной шкалы оценивается риск развития ближайших (в процессе госпитального лечения) негативных ССО (смерть, ИМ) при условии выбора консервативной стратегии лечения (таблица 4.3).

Стратификация риска в шкале GRACE основана на клинических характеристиках: возраст, частота сердечных сокращений, систолическое артериальное давление, степень СН по классификации Killip; наличие остановки сердца на момент поступления пациента; оценка изменений на ЭКГ; биохимических маркеров: кардиоспецифические ферменты, уровень креатинина сыворотки.

Таблица 4.2. – Индекс ишемических исходов GRASE

Клинические признаки		баллы	Клинические признаки		баллы
Возраст (лет)	≤30	0	Уровень креатинина сыворотки (мкмоль/л)	0-35,3	1
	30-39	8		35-70	4
	40-49	25		71-105	7
	50-59	41		106-140	10
	60-69	58		141-176	13
	70-79	75		177-353	21
	80-89	91		≥354	28
	≥90	100		Класс сердечной недостаточности (по Killip)	I
Частота сердечных сокращений (мин <sup>-1</sup> )	≤50	0	II		20
	50-69	3	III		39
	70-89	9	IV		59
	90-109	15	Остановка сердца (на момент поступления пациента)	да	39
	80-99	53		Девияция ST	да
	100-119	43	Диагностически значимое повышение уровня кардиоспецифических ферментов		да
	120-139	34			
	140-159	24			
	160-199	10			
≥200	0				

Подсчет баллов по шкале GRACE можно выполнить либо автоматически на сайте (англоязычную версию данного электронного калькулятора можно бесплатно скачать с указанного сайта и установить на персональный компьютер), находятся в свободном доступе на <http://www.outcomes.org/grace> (рисунок 4.1). Либо подсчитать по таблице 4.2.

Рисунок 4.1. – Модель рисков ОКС GRACE

Таблица 4.3. – Госпитальная и 6-месячная летальность в соответствии со шкалой GRACE

Категория риска	GRACE (количество баллов)	Внутригоспитальная летальность (%)
низкий	<109	<1
средний	109-140	1-3
высокий	>140	>3
Категория риска	GRACE (количество баллов)	6 месячная летальность (%)
низкий	<89	<3
средний	89-118	3-8
высокий	>118	>8

### 4.3. Лечение в начальном периоде заболевания

#### 4.3.1 Обезболивание. Седативная терапия

Быстрое и полное устранение болевого синдрома, приводящего к увеличению симпатической активности,

важнейшая составляющая раннего лечения ИМ. Если ангинозный приступ не ослабевает через несколько минут после прекращения действия провоцирующего фактора (физическая нагрузка) или если он развился в покое, пациенту следует принять нитроглицерин в дозе 0,4 мг в виде таблеток под язык или аэрозоля (спрея). Если симптомы не исчезают через 5 мин., а препарат удовлетворительно переносится, рекомендуется использовать его повторно. Если боль в грудной клетке или дискомфорт, расцениваемый как ее эквивалент, сохраняется в течение 5 мин. после повторного приема нитроглицерина, необходимо немедленно вызвать СМП и снова принять нитроглицерин. Исключение может быть сделано только для случаев, когда для купирования ангинозного приступа у данного пациента обычно требуется прием нескольких доз нитроглицерина, при том, что выраженность и продолжительность болевого синдрома не изменились. Сохранение ангинозного приступа после использования короткодействующих нитратов – показание для введения наркотических анальгетиков. Их следует вводить только в/в. Средством выбора является морфин (кроме документированных случаев гиперчувствительности к препарату). Помимо обезболивания, морфин способствует уменьшению страха, возбуждения, снижает симпатическую активность, увеличивает тонус блуждающего нерва, уменьшает работу дыхания, вызывает расширение периферических артерий и вен (последнее особо важно при отеке легких). Доза, необходимая для адекватного обезболивания, зависит от индивидуальной чувствительности, возраста, размеров тела. Перед использованием 10 мг морфина гидрохлорида или сульфата разводят как минимум в 10 мл 0,9% раствора хлорида натрия или дистиллированной воды. Первоначально следует ввести в/в медленно 2-4 мг лекарственного вещества. При необходимости введение повторяют каждые 5-15 мин. по 2-4 мг до купирования боли или возникновения побочных эффектов, не позволяющих увеличить дозу.

*При использовании морфина возможны следующие осложнения:*

- выраженная артериальная гипотензия; устраняется в горизонтальном положении пациента в сочетании с поднятием

ног (если нет отека легких); если этого недостаточно, в/в вводятся 0,9% раствор хлорида натрия или другие плазмозаменители (любые растворы, предназначенные для восполнения объема циркулирующей плазмы в организме); в редких случаях – прессорные препараты;

- выраженная брадикардия в сочетании с артериальной гипотензией; устраняется атропином (в/в 0,5-1,0 мг);

- тошнота, рвота; устраняется производными фенотиазина, в частности метоклопрамидом (в/в 5-10 мг);

- выраженное угнетение дыхания; устраняется налоксоном (в/в 0,1-0,2 мг, при необходимости повторно через 15 мин.), однако при этом уменьшается и анальгезирующее действие препарата.

Опиаты могут ослаблять перистальтику кишечника и приводить к запорам. Препараты этой группы снижают тонус мочевого пузыря и затрудняют мочеиспускание, особенно у мужчин с гипертрофией предстательной железы. Применять лекарственные средства для профилактики осложнений наркотических анальгетиков не следует. Предложены также другие способы обезболивания, в частности, сочетание наркотического анальгетика фентанила с нейролептиком дроперидолом (дегидробензоперидолом). Первоначальная доза фентанила, как правило, составляет 0,05-0,1 мг, дроперидола 2,5-10 мг (в зависимости от уровня АД). При необходимости препараты вводятся повторно в более низких дозах. Уменьшению болевого синдрома способствуют быстрое восстановление проходимости КА, кровоснабжающей зону ИМ, устранение гипоксемии, использование нитратов и β-блокаторов. Для уменьшения страха обычно достаточно создать спокойную обстановку и ввести наркотический анальгетик. При выраженном возбуждении могут потребоваться транквилизаторы (например диазепам в/в 2,5-10 мг). Важное значение для эмоционального комфорта пациента имеет соответствующий стиль поведения персонала, разъяснение диагноза, прогноза и плана лечения, обеспечение контакта с семьей и близкими родственниками. У пациентов с сохраняющимся беспокойством и нарушенным поведением, а также симптомами отмены при никотиновой зависимости разумно использовать транквилизаторы: недлительный регулярный прием минимальных доз производных

бензодиазепина, из которых предпочтение стоит отдать короткодействующим препаратам (оксазепам, лоразепам), поскольку они не аккумулируются в организме и в основном выводятся почками, что особо важно у пожилых и пациентов с нарушенной функцией печени. Вместе с тем в отдельных случаях (у пожилых, пациентов с мнестическими расстройствами и органическим поражением головного мозга) препараты этой группы способны усугубить психические нарушения и вызвать либо чрезмерное угнетение сознания, либо делирий. При тяжелых симптомах, связанных с отменой никотина, может потребоваться заместительная терапия. У ряда пациентов возникает выраженное возбуждение и делирий на фоне сохраняющейся гипоксемии, продолжающегося болевого синдрома, гипоперфузии головного мозга, гиперкапнии, гипогликемии, использования некоторых лекарственных средств (наркотические анальгетики, все седативные препараты и гипнотики, лидокаин, прокаинамид, атропин и другие антихолинергические препараты, циметидин, дигоксин, аминофиллин), а также прекращения приема алкоголя и других веществ, вызывающих зависимость. В этих случаях достаточно эффективно и безопасно применение галоперидола (внутрь или в/м, в тяжелых случаях в/в): при легких расстройствах 0,2-2 мг, при умеренных – 5-10 мг, при тяжелых – 10 мг и выше. При сохранении симптомов через 20-30 мин. можно дополнительно ввести половину начальной дозы. При в/в введении галоперидола в редких случаях наблюдается артериальная гипотензия, угнетение дыхания, иногда требующее вспомогательной или искусственной вентиляции легких, возможны также экстрапирамидные расстройства. При сохранении возбуждения в последующем возможен переход на короткодействующие производные бензодиазепина. Изменение восприятия, особенно после введения фибринолитика, подозрительно в отношении внутричерепного кровоизлияния, которое следует исключить до применения седативных препаратов [3-6].

#### **4.3.2 Органические нитраты**

Органические нитраты – в первую очередь нитроглицерин – средство уменьшения ишемии миокарда. Нитроглицерин –

мощный вазодилататор. Поэтому его следует использовать для снижения повышенного АД и лечения СН. Нитроглицерин быстро и эффективно действует при применении per os (стандартные таблетки по 0,4 мг под язык с интервалом 5 мин.). Может использоваться также аэрозоль (спрей) нитроглицерина в той же дозе и с теми же интервалами. Однако как можно скорее следует наладить в/в инфузию, т.к. именно при этом способе введения легче подобрать индивидуальную дозировку препарата. Критерий адекватно подобранной скорости введения (дозировки) – уровень САД, который может быть снижен на 10-15% у нормотоников и на 25-30% у лиц с АГ, но не меньше 100 мм рт. ст. Обычная начальная скорость введения препарата – 10 мкг/мин. При ее неэффективности скорость инфузии увеличивается на 10-15 мкг/мин каждые 5-10 мин., пока не будет достигнут желаемый эффект. Снижение САД <90-95 мм рт. ст., развитие бради- или тахикардии свидетельствует о передозировке. В этом случае введение нитроглицерина следует приостановить. Так как период полужизни препарата короток, АД, как правило, восстанавливается в течение 10-15 минут. Если этого не происходит, следует предпринять стандартные мероприятия по увеличению притока крови к сердцу (приподнять конечности пациента; в более упорных случаях возможно в/в введение 0,9% раствора хлорида натрия, других плазмоекспандеров и даже прессорных аминов). Убедительных свидетельств в пользу применения нитратов при неосложненном течении ИМПСТ нет. Сторонники их использования считают, что в этих случаях введение нитроглицерина (или изосорбида динитрата) может быть ограничено первыми 6-12 ч заболевания. Однако при сохраняющейся ишемии миокарда (повторные ангинозные приступы), АГ или застойной СН инфузию нитратов продлевают до 24-48 ч и более. При длительной инфузии может развиться толерантность к препарату. Наиболее реальный путь борьбы с ней – увеличение скорости введения. Если достичь целевого уровня снижения АД не удастся, даже увеличив скорость инфузии до 200 мкг/мин, от введения препарата следует отказаться. Если артериальная гипотензия препятствует применению  $\beta$ -блокаторов или иАПФ, от применения нитратов можно отказаться. Противопоказания для нитратов при ИМПСТ: артериальная гипотензия (САД <90-95 мм рт. ст.); выраженная

индуцированная брадикардия (ЧСС <50 уд/мин) или тахикардия (ЧСС >100 уд/мин у пациентов без выраженного застоя в легких), ИМ ПЖ, прием ингибиторов фосфодиэстеразы V в предыдущие 24-48 ч [3-6].

### **4.3.3 Ацетилсалициловая кислота**

АСК обладает доказанным положительным влиянием на летальность, частоту повторного ИМ и инсульта, начиная с ранних сроков заболевания вне зависимости от использования ТЛТ. Поэтому все пациенты с подозрением на ИМ/ПСТ, не имеющие противопоказаний и в предыдущие несколько суток не использовавшие АСК, должны как можно быстрее принять таблетку, содержащую 250 мг действующего вещества. Препарат быстрее всасывается при разжевывании. При выраженной тошноте и рвоте, а также заболевании верхних отделов желудочно-кишечного тракта возможно введение АСК в/в (250-500 мг) или в свечах (300 мг). В дальнейшем показано неограниченно долгое (пожизненное) использование АСК per os в дозе 100 (75-160) мг 1 раз в сутки. По некоторым данным, частота желудочно-кишечных кровотечений меньше при применении препарата в дозе до 100 мг/сут. Способность забуференных или покрытых кишечнорастворимой оболочкой таблеток АСК реже вызывать желудочно-кишечные кровотечения не доказана. АСК следует использовать с осторожностью при заболеваниях печени. АСК противопоказана при аллергии или непереносимости, обострении язвенной болезни желудка или 12-перстной кишки, продолжающемся серьезном кровотечении, геморрагических диатезах. При невозможности использовать АСК из-за аллергии или выраженных желудочно-кишечных расстройств в ответ на прием препарата следует применять клопидогрел или тиклопидин в обычной дозировке [3-6].

### **4.3.4 Клопидогрел**

Клопидогрел является неактивным пролекарством, которое в печени подвергается активному метаболизму. Метаболизируется клопидогрел двумя путями: первый – в результате гидролиза эстеразами образуется неактивный

метаболит карбоксильной кислоты (85% от всех метаболитов), второй – под действием изоферментов цитохрома P450 (CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6) клопидогрел превращается в промежуточный метаболит 2-оксо-клопидогрела, а далее в тиоловый метаболит клопидогрела, который является активным метаболитом. Стандартная доза клопидогреля на 30-50% избирательно угнетает связывание аденозиндифосфата с рецепторами тромбоцитов и дальнейшую опосредованную с аденозиндифосфатом активацию через антагонизм к рецептору P2Y<sub>12</sub> тромбоцитов [98].

Комбинированное использование ингибиторов агрегации тромбоцитов разного механизма действия – АСК и клопидогрела – показано всем пациентам, независимо от проведения реперфузионной терапии (за исключением случаев, когда необходима срочная операция КШ). Действие производных тиенопиридина развивается медленно. Для ускоренного проявления эффекта рекомендуется начинать лечение с нагрузочной дозы. Клопидогрел следует дать одновременно с АСК как можно раньше, например, еще на догоспитальном этапе, причем в нагрузочной дозе. Обычная величина нагрузочной дозы составляет 300 мг; при планирующейся первичной ЧКВ она может быть увеличена до 600 мг. Оправданность применения нагрузочной дозы у лиц >75 лет, которым не предполагается проведение первичной ЧКВ, не установлена (рекомендуемая величина первой дозы клопидогрела в этих случаях – 75 мг). Поддерживающая доза клопидогрела – 75 мг 1 раз в сутки. Длительность применения клопидогрела в сочетании с АСК после ТЛТ или в случаях, когда реперфузионное лечение не проводилось, – по крайней мере, до 4 недель, после ЧКВ со стентированием – до 1 года. Существует точка зрения, что продление лечения клопидогрелом до 1 года оправдано независимо от того, какое лечение проводилось в остром периоде заболевания. При одновременном применении АСК и клопидогрела перед операцией КШ и другими крупными хирургическими вмешательствами клопидогрел следует отменить за 5-7 суток, кроме случаев, когда опасность отказа от срочного КШ не превосходит риска повышенной кровопотери. Применение клопидогрела в качестве монотерапии показано при невозможности использовать АСК из-за аллергии или

выраженных желудочно-кишечных расстройств в ответ на прием препарата.

При назначении клопидогреля необходимо помнить о возможности наличия резистентности к данному лекарственному средству. Среди причин резистентности к клопидогрелю могут быть клинические, клеточные и генетические факторы. В связи с этим резистентность к клопидогрелю развивается у 4-30%, а резистентность к двойной антитромбоцитарной терапии (клопидогреля и аспирина) встречается у 6% пациентов [98]. Более детальное изучение механизмов развития резистентности к клопидогрелю продолжается [43, 44, 81].

#### ***4.3.5 Нефракционированный и низкомолекулярный гепарины***

При неосложненном ИМПСТ гепарин применяется при ТЛТ, особенно если она проводится с помощью фибринспецифичных препаратов (тканевой активатор плазминогена и его производные), во время ЧКВ, а также при высоком риске артериальных или венозных тромбозов и ТЭ. НФГ как сопровождение ТЛТ вводится в/в в течение 48 ч. При этом первоначально вводят в/в болюсом 60 МЕ/кг препарата (но не более 4000 МЕ) и начинают постоянную в/в инфузию с начальной скоростью 12 МЕ/кг/ч (но не более 1000 МЕ/ч). В последующем дозу НФГ подбирают, ориентируясь на значения АЧТВ, которое должно превышать ВГН для лаборатории конкретного лечебного учреждения в 1,5-2 раза. Чтобы уменьшить риск серьезных кровотечений, в начале лечения важно контролировать АЧТВ достаточно часто (через 3, 6, 12 и 24 ч после начала введения препарата). Еще одно важное показание для использования НФГ – ЧКВ (в т.ч. со стентированием): непосредственно перед процедурой рекомендуется в/в болюсом ввести достаточно высокую дозу НФГ. Более длительное применение низкомолекулярного гепарина (НМГ), к примеру, эноксапарина, после ТЛТ, не влияя на частоту реперфузии КА, снижает риск повторной окклюзии, повторного ИМ и ишемических событий. Эноксапарин следует вводить п/к живота в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки до 8-го дня болезни или выписки из стационара, если она произошла раньше. За 15 мин. до первой п/к инъекции следует ввести в/в болюсом

30 мг препарата. Каждая из первых 2 доз для п/к введения не должна превышать 100 мг. Чтобы минимизировать риск геморрагических осложнений, у лиц  $\geq 75$  лет первоначальная в/в доза препарата не вводится, а поддерживающая доза уменьшается до 0,75 мг/кг (каждая из первых 2-х доз не должна превышать 75 мг). При клиренсе креатинина  $< 30$  мл/мин препарат вводится п/к в дозе 1 мг/кг один раз в сутки. Такой подход к лечению изучен у пациентов с уровнем креатинина в крови  $< 2,5$  мг/дл (220 мкмоль/л) для мужчин и  $< 2,0$  мг/дл (177 мкмоль/л) для женщин. Если во время лечения эноксапарином возникает необходимость в ЧКВ, процедуру можно осуществлять без дополнительного введения других антикоагулянтов. При этом, если после п/к инъекции препарата в дозе 1 мг/кг прошло не более 8 ч, дополнительного введения антикоагулянтов не требуется. Если этот срок составляет 8-12 ч, то непосредственно перед ЧКВ следует ввести эноксапарин в/в в дозе 0,3 мг/кг. Устройство для введения катетеров может быть удалено из бедренной артерии через 6-8 ч после последней п/к инъекции эноксапарина и через 4 ч после в/в введения препарата. Те же дозы НФГ или эноксапарина следует использовать при повышенном риске артериальных тромбозов (ТЭ). Профилактика возникновения этих осложнений показана пациентам с обширным и/или передним ИМ, особенно если при обследовании находят тромб в полости ЛЖ, при предшествующих эпизодах периферических артериальных ТЭ, фибрилляции предсердий (ФП) (если пациент не получал антикоагулянтов непрямого действия), выраженной СН, а также у пациентов с механическими искусственными клапанами сердца. В последующем во многих случаях целесообразно достаточно длительное применение антикоагулянтов непрямого действия. НФГ и НМГ показаны для профилактики венозных тромбозов и ТЭ сосудов малого круга кровообращения. В профилактике нуждаются пациенты, у которых СН сохраняется в течение нескольких суток и обуславливает более длительное пребывание на постельном режиме, имеются анамнестические указания на флелотромбоз или тромбэмболию легочной артерии (ТЭЛА) или многочисленные фрагменты венозного тромбоза. В указанных случаях, если нет оснований к применению высоких доз гепарина, показано п/к введение НФГ в дозе 7500-12500 МЕ

2 раза в сутки или 5000 МЕ 3 раза в сутки (контроля АЧТВ не требуется), эноксапарина в дозе 40 мг 1 раз в сутки, далтепарина в дозе 5000 МЕ 1 раз в сутки. Важным преимуществом НМГ перед НФГ является простота введения и отсутствие необходимости в регулярном коагулологическом контроле. Наиболее частым осложнением гепаринотерапии являются кровотечения. Поэтому во время лечения необходимо активно искать признаки кровотечения, определять состав красной крови (включая тромбоциты) и Ht. При геморрагических осложнениях обычно бывает достаточно прекратить введение гепарина, однако в случае тяжелого кровотечения может потребоваться нейтрализовать эффект введенного препарата. Антикоагулянтное действие НФГ устраняется протамина сульфатом (1 мг протамина сульфата для нейтрализации 1 мг или 133 МЕ препарата); протамина сульфат нейтрализует не более 60% активности НМГ. При выраженной анемии (Hb <75 г/л), усугублении ишемии миокарда, нарушениях гемодинамики требуется переливание эритроцитарной массы и свежезамороженной плазмы. При ТЛТ стрептокиназой недельное введение эноксапарина у пациентов без исходно высокого риска кровотечений и выраженного повышения уровня креатинина в крови не приводит к заметному увеличению частоты геморрагических осложнений по сравнению со стандартным применением НФГ. При использовании рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (Алтеплаза) и его производных риск кровотечений на фоне использования эноксапарина возрастает, но в целом их частота сравнительно невысока. НФГ и НМГ могут стать причиной тромбоцитопении. Это опасное осложнение. При снижении количества тромбоцитов в крови <100 000 в мм<sup>3</sup> или более чем наполовину от исходного, введение гепарина следует прекратить. В большинстве случаев после этого количество тромбоцитов постепенно нормализуется. Если тромбоцитопения приводит к геморрагическим осложнениям, рекомендуется введение тромбоцитарной массы [3-6].

#### ***4.3.6 Другие антитромботические препараты***

- **Блокаторы ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов**

Препараты данной группы могут использоваться при

выполнении ЧКВ в ранние сроки заболевания. В других случаях при ИМПСТ они не показаны.

- **Фондапаринукс**

Новой группой антитромботических препаратов являются пентасахариды, один из представителей которых – фондапаринукс – успешно прошел клинические испытания при ОКС. Фондапаринукс избирательно блокирует активированный X фактор свертывания крови, предотвращая таким образом образование тромбина. Вводится п/к в область живота и применяется в единой дозе 2,5 мг. Так же как и при использовании НМГ, при лечении фондапаринуксом нет необходимости в регулярном коагулологическом контроле. Преимущество фондапаринукса в том, что он вводится лишь 1 раз в сутки. В отличие от гепарина фондапаринукс не взаимодействует с кровяными пластинками и практически не вызывает тромбоцитопению. Введение фондапаринукса до 8-го дня болезни или выписки из стационара, если она произошла раньше, способствует увеличению эффективности лечения ИМПСТ при применении нефибринспецифичного фибринолитика (стрептокиназа), а также в случаях, когда реперфузионное лечение не проводится. Такой подход к лечению изучен у пациентов с уровнем креатинина в крови  $<3,0$  мг/дл (265 мкмоль/л). Препарат имеет преимущество при повышенной опасности геморрагических осложнений (включая существенное нарушение функции почек) и гепарининдуцированной тромбоцитопении. Описаны редкие случаи тромбоза катетеров и коронарных осложнений во время первичной ЧКВ у пациентов, у которых в качестве антикоагулянта использовался фондапаринукс. Для профилактики тромботических осложнений при ЧКВ у пациентов, получающих фондапаринукс, во время процедуры рекомендуется в/в вводить стандартные дозы НФГ. Фондапаринукс может применяться для профилактики венозных тромбозов и ТЭ сосудов малого круга кровообращения.

#### ***4.3.7 Антикоагулянты непрямого действия***

При неосложненном течении ИМПСТ использование антикоагулянтов непрямого действия ни в остром периоде заболевания, ни в последующем не оправдано. При некоторых

осложнениях ИМ и сопутствующих заболеваниях после периода применения антикоагулянтов прямого действия переход на использование антикоагулянтов непрямого действия (преимущественно варфарина) целесообразен.

Такое лечение показано, когда сохраняется высоким риск артериальных или венозных тромбозов и ТЭ. Например, при ФП, наличии тромбоза полости ЛЖ с высокой вероятностью его фрагментации (рыхлый, негомогенный, флоттирующий тромб), обширном или переднем ИМ, механических искусственных клапанах сердца, а также венозных тромбозах и ТЭЛА. Контроль эффективности и безопасности лечения осуществляется с помощью международного нормализованного отношения (МНО). Если подбор дозы антикоагулянта непрямого действия начинают во время лечения гепарином или фондапаринуксом, последние отменяют, когда значения МНО будут стойко находиться в границах терапевтического диапазона при двух последовательных определениях с интервалом в сутки.

При использовании антикоагулянтов непрямого действия без одновременного приема антиагрегантов МНО должно составлять 2,5-3,5; при их сочетании с АСК или клопидогрелом – 2,0-3,0 (предпочтительно 2,0-2,5). Более сложен вопрос об использовании антикоагулянтов непрямого действия в остром периоде заболевания, если пациент получал их ранее, например, в связи с ФП, протезированием клапанов сердца, венозными и артериальными тромбозами и ТЭ. Они на период лечения гепарином или фондапаринуксом могут быть отменены с последующим возвратом с учетом правил перехода от антикоагулянтов прямого действия к непрямым [3-6].

#### **4.3.8 Блокаторы $\beta$ -адренергических рецепторов**

Блокаторы  $\beta$ -адренергических рецепторов ( $\beta$ -блокаторы) в остром периоде ИМПИСТ за счет снижения потребности миокарда в кислороде и улучшения коронарного кровотока способствуют уменьшению ишемии миокарда, ограничению размеров ишемического поражения и, как следствие, достоверно уменьшают летальность, частоту повторных ИМ, угрожающих жизни нарушений ритма, включая ФЖ, а по некоторым данным, – и частоту разрывов сердца.

Эффект  $\beta$ -блокаторов отмечен при любом варианте лечения ИМ. Польза от  $\beta$ -блокаторов тем выше, чем раньше начата терапия и чем быстрее проявляется их действие. Поэтому первоначальная доза может быть введена в/в, особенно у пациентов с АГ, сохраняющейся ишемией, с последующим переходом на поддерживающую терапию per os. При в/в введении препарата точнее и быстрее удастся подобрать индивидуальную дозу, о достаточности которой обычно судят по желаемой ЧСС. Она не должна быть <44-46 ударов в 1 мин. в ночные часы в покое.

В рандомизированных, контролируемых исследованиях в ранние сроки ИМ более детально изучены атенолол и метопролол, при достаточно длительном применении – карведилол, метопролол и пропранолол. Однако есть основания считать, что благотворное действие при ИМ свойственно всем препаратам этого класса, за исключением обладающих внутренней симпатомиметической активностью. Обычные дозы  $\beta$ -блокаторов приведены в таблице 4.3.

Таблица 4.3. –  $\beta$ -адреноблокаторы, рекомендованные к применению при ОКС

Международное название	Доза		Кратность применения
	В/в введение	Поддерживающий прием, мг/сутки	
пропранолол	2-3 мг за 1 мин., затем по 1 мг каждые 2 мин. до суммарной дозы 0,1 мг/кг	80-240	3-4
атенолол	Два болюса по 5 мг с интервалом в 5 мин.*.	50-100	1-2
метопролол	Три болюса по 5 мг с интервалом в 5 мин.*.	50-200	2
бисопролол	–	2,5-10	1
карведилол	–	6,25-25	2
небиволол	–	5	

Примечание – \* – в Республике Беларусь инъекционные формы атенолола и метопролола отсутствуют

Начальная доза для пропранолола составляет 0,1 мг/кг и вводится в/в за 2-3 приема с интервалами как минимум 2-3 мин.; обычная поддерживающая доза до 160 мг/сут за 4 приема per os. Метопролол водится в/в по 5 мг 2-3 раза с интервалом как минимум 2 мин.; обычная поддерживающая доза до 200 мг/сут за

2-4 приема per os (та же доза однократно при использовании пролонгированных лекарственных форм). Это – ориентировочные дозы, которые могут быть меньше или несколько выше указанных, в зависимости от достигнутого эффекта. Во время введения препаратов следует контролировать АД, ЭКГ, симптомы СН (одышка, влажные хрипы в легких) и бронхоспазма. Наиболее быстрого эффекта можно достичь при в/в введении эсмолола, существенным преимуществом которого является короткий период полувыведения. Применение  $\beta$ -блокаторов, начатое в остром периоде заболевания, при отсутствии серьезных побочных эффектов должно продолжаться и после выписки из стационара неопределенно долго. Абсолютные противопоказания к использованию  $\beta$ -блокаторов при ИМПСТ: кардиогенный шок, тяжелая обструктивная болезнь легких в стадии обострения, аллергия. Относительные противопоказания: СН, признаки низкого сердечного выброса, САД <100 мм рт. ст., ЧСС <60 ударов в мин., удлинение интервала PQ >0,24 с, АВ блокада II-III ст. у пациентов без функционирующего искусственного водителя ритма сердца, обструктивная болезнь легких в анамнезе, а также наличие ФР возникновения кардиогенного шока (например, возраст >70 лет). У пациентов с существенным нарушением сократимости ЛЖ начинать лечение следует с минимальных доз  $\beta$ -блокаторов. При наличии относительных противопоказаний к  $\beta$ -блокаторам в ранние сроки ИМПСТ возможность их назначения следует регулярно переоценивать. Титрование дозы per os разумно начать через 24-48 ч после исчезновения выраженной брадикардии, артериальной гипотензии, СН, АВ блокады. При передозировке  $\beta$ -блокаторов быстрый положительный результат дают агонисты  $\beta$ -адренергических рецепторов, например, в/в инфузия изопроterenола (1-5 мкг/мин) [3-6].

#### **4.3.9 Ингибиторы РААС**

- **ИАПФ** широко применяются как в остром периоде ИМПСТ, так и после выписки пациента из стационара. Кроме профилактики ремоделирования ЛЖ, они обладают широким спектром действия и существенно уменьшают летальность. ИАПФ особо эффективны у наиболее тяжелых пациентов с

обширным некрозом миокарда, сниженной сократительной способностью ЛЖ ( $\text{ФВ} \leq 40\%$ ), симптомами СН, СД. Вместе с тем они улучшают прогноз и у пациентов без клинически значимого уменьшения фракции выброса (ФВ). Положительное влияние на смертность отмечается с самого начала ИМ и увеличивается при продолжении использования иАПФ. ИАПФ следует применять с первых суток заболевания. Учитывая, что у многих пациентов ИМПСТ в первые часы гемодинамика относительно нестабильна, рекомендуется начинать лечение с минимальных доз. Для наиболее часто используемого в ранние сроки заболевания каптоприла начальная доза составляет 6,25 мг. Если эта дозировка не вызывает нежелательного снижения АД (для нормотоников систолического артериального давления (САД)  $< 100$  мм рт. ст.), через 2 ч доза может быть удвоена и затем доведена до оптимальной, не вызывающей выраженного снижения САД. ИАПФ оказывают положительный эффект на фоне любой сопутствующей терапии, в т.ч. АСК. Общий принцип лечения – постепенно увеличивать (титровать) дозу до рекомендуемой (целевой), которая, по данным клинических исследований, обеспечивает положительное влияние на прогноз, а если это невозможно, – до максимально переносимой. Наиболее частое осложнение при использовании иАПФ – артериальная гипотензия. В случаях выраженного снижения АД на фоне лечения следует исключить наличие гиповолемии, уменьшить дозу сопутствующих препаратов, а если это не помогает или нежелательно, снизить дозу иАПФ. При САД  $< 100$  мм рт. ст. иАПФ следует временно отменить, после восстановления АД возобновить прием, уменьшив дозу препарата. В процессе лечения иАПФ необходимо контролировать содержание креатинина и калия в крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Лечение иАПФ, начатое в остром периоде заболевания, следует продолжать неопределенно долго. Это обеспечивает улучшение прогноза пациента не только за счет профилактики ХСН, но и снижения вероятности повторного ИМ. Дозы иАПФ приведены в таблице 4.4.

Таблица 4.4. – Ингибиторы АПФ, рекомендованные к применению при ОКС

Международное название	Судочная доза, мг		Кратность применения
	начальная	Максимальная поддерживающая	
каптоприл	6,25	150	2
периндоприл	2,5	10	
эналаприл	2,5	20	1-2
лизиноприл	2,5	20	1
рамиприл	2,5	10	1-2

Противопоказания для использования иАПФ: САД <100 мм рт. ст., выраженная почечная недостаточность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий, беременность, индивидуальная непереносимость [3-6].

**• Блокаторы рецепторов ангиотензина II**

Опыт использования блокаторов рецептора ангиотензина (БРА) II при ИМПИСТ значительно меньше, чем иАПФ. По имеющимся данным, при ИМПИСТ, осложнившимся снижением сократительной функции ЛЖ (ФВ  $\leq 40\%$ ) и/или признаками СН, валсартан оказывает эффект, сравнимый с эффектом иАПФ. Начальная доза валсартана составляет 20 мг/сут; при хорошей переносимости дозу препарата постепенно увеличивают, вплоть до 160 мг 2 раза в сутки. Учитывая, что ни монотерапия блокаторами рецептора ангиотензина II, ни их комбинация с иАПФ не имеет видимых преимуществ перед монотерапией иАПФ, применение блокаторов рецептора ангиотензина II ограничивается случаями, когда у пациентов ИМПИСТ со сниженной сократительной функцией ЛЖ или АГ имеется непереносимость иАПФ [3-6].

**4.4 Профилактика ФЖ**

Надежных симптомов – предвестников ФЖ – нет. Вместе с тем, учитывая высокую вероятность ее развития в первые часы заболевания, желательно иметь универсальный метод профилактики хотя бы в начальном периоде. Ранее широко распространенная тактика профилактического введения лидокаина практически у всех пациентов с диагнозом ИМ не оправдала себя: несмотря на уменьшение количества случаев первичной ФЖ, общая летальность не снизилась, а возросла за

счет побочных эффектов препарата. Снижению частоты первичной ФЖ способствует раннее применение  $\beta$ -блокаторов. Их влияние проявляется быстрее, а индивидуальная дозировка может быть подобрана более точно, если первоначально препарат вводить в/в. Целесообразно также поддерживать концентрацию калия в крови  $>4$  ммоль/л (4 мэкв/л), магния  $>1$  ммоль/л (2 мэкв/л). Нарушение содержания электролитов в крови, в частности снижение концентрации калия, при ИМПСТ наблюдается настолько часто, что в/в инфузия препаратов солей калия – почти универсальное мероприятие в начальном периоде заболевания [3-6].

#### ***4.5 «Метаболическая» терапия и контроль уровня глюкозы в крови***

Введение «поляризующих смесей», содержащих в высокой концентрации глюкозу, калий и большие дозы инсулина, не оправдало себя так же, как и применение антиоксидантов. У пациентов с СД необходимо поддерживать нормогликемию. В первые 24-48 ч ИМПСТ повышенный уровень глюкозы следует нормализовать с помощью в/в инфузии инсулина, особенно у пациентов с осложненным течением заболевания. В последующем можно индивидуализировать лечение, подбирая сочетание инсулина, его аналогов и гипогликемических препаратов для приема per os, обеспечивая наилучший контроль гликемии. Эффективным является сочетание инсулина и метформина. У пациентов с тяжелой СН (III-IV ФК по NYHA) не следует использовать производные тиазолидиндиона, способные вызвать задержку жидкости, устойчивую к мочегонным [3-6].

#### ***4.6 Соли магния***

Применение солей магния у пациентов без снижения его содержания в крови и пароксизмов ЖТ типа «пируэт» не оправдано [3-6].

#### ***4.7 Блокаторы кальциевых каналов***

Широкое применение блокаторов кальциевых каналов при ИМПСТ скорее ухудшает исходы заболевания и поэтому не

рекомендуется. Тем не менее, при ИМПСТ верапамил или дилтиазем можно использовать для устранения ишемии миокарда (приступов стенокардии), а также контроля частоты желудочковых сокращений при ФП или трепетание предсердий (ТП) в случаях, когда  $\beta$ -блокаторы недостаточно эффективны или противопоказаны (например, при очевидном бронхоспазме). При этом не должно быть симптомов СН, существенной сократительной дисфункции ЛЖ, нарушений синоатриальной и АВ проводимости и брадиаритмий. Если контролировать стенокардию или АГ другими средствами не удастся, возможно применение длительно действующих производных дигидропиридина в дополнение к  $\beta$ -блокаторам [3-6].

#### **4.8 Физическая активность**

В первые сутки ИМ пациенты должны соблюдать постельный режим, т.к. это уменьшает потребность миокарда в кислороде. Вместе с тем постельный режим после стабилизации состояния (ликвидации ангинозного приступа, острой СН и опасных для жизни нарушений ритма сердца) не исключает свободных поворотов в кровати и использования при дефекации прикроватного стульчака. Продление постельного режима у стабильных пациентов >24 ч не рекомендуется [3-6].

#### **4.9 Диета**

В раннем периоде ИМПСТ – фактически в период пребывания в блоке интенсивной терапии – вряд ли большой смысл имеют строгое ограничение животных жиров и прочие рекомендации, которые дают по диете пациентам ИБС на более поздних этапах. Опасность кофе и чая, по-видимому, преувеличена. Во всяком случае, нет основания отказывать в 2-3 чашках напитка в день тому, кто к этому привык и чувствует себя без кофе или чая дискомфортно. При признаках застойной СН количество потребляемой жидкости следует ограничить (с учетом получаемой парентерально). Сопутствующие заболевания (например СД) должны приниматься во внимание при составлении рекомендаций по диете [3-6].

#### **4.10 Регуляция физиологических отравлений**

Мочеиспускание и особенно дефекация в начальном периоде ИМПСТ – один из самых неприятных и даже мучительных моментов для пациента как физически, так и эмоционально. Кроме того, сильное напряжение, вызванное дефекацией, особенно в положении лежа, опасно из-за активизации блуждающего нерва (фактически это проба Вальсальвы). Поэтому, как только стабилизируется состояние пациента, уже в первые сутки заболевания следует разрешить пользоваться прикроватным стульчаком (с помощью персонала). Как правило, не следует стимулировать дефекацию в первые сутки после ангинозного приступа. В дальнейшем для ее облегчения широко используются мягкие слабительные, а при необходимости прибегают к небольшим по объему (до 50-100 мл) клизмам [3-6].

### **5. Особенности ведения пациентов с ОКС без подъема ST**

Лечение направлено на восстановление/улучшение кровотока в пораженной коронарной артерии, профилактику окклюзии артерии, уменьшение или устранение симптомов, профилактику и лечение осложнений, а также улучшение прогноза и увеличение продолжительности жизни, предупреждение ИМ и внезапной сердечной смерти (ВСС).

#### **5.1 Медикаментозное лечение**

##### **5.1.1 Антиагреганты**

- АСК назначают всем пациентам при отсутствии противопоказаний для быстрого начала действия ЛС у пациентов, в последние дни регулярно не принимавших АСК, первую дозу препарата (165-325 мг) следует разжевать и проглотить или принять в растворенном виде. При этом необходимо использовать лекарственную форму, не покрытую кишечнорастворимой оболочкой. Поддерживающая доза для длительного использования составляет 75-150 мг в сутки.

- Клопидогрел. Нагрузочная доза – 300 мг в сутки. Поддерживающая доза – 75 мг в сутки до 1 года. При планируемой ЧКВ с использованием блокаторов

гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, предпочтительна нагрузочная доза 600 мг, тогда эффект препарата наступает уже через 2 ч. Для уменьшения риска кровотечения препарат отменяют не позднее чем за 5 дней до планируемой операции КШ.

АСК и клопидогрел назначают одновременно. При непереносимости или противопоказаниях к АСК клопидогрел назначают отдельно.

- Тиклопидин. Нагрузочная доза – 500 мг, поддерживающая доза 250 мг 2 раза в сутки. Эффект наступает только на 3-и сутки. Тиклопидин назначают при отсутствии или непереносимости клопидогрела, показания те же.

- Блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов:

- Профилактика тромботических осложнений при проведении ЧКВ (абциксимаб или эптифибатид).

- Раннее лечение ОКС без стойких подъемов сегментов ST на ЭКГ (тирофибан, эптифибатид).

Препараты этой группы особо показаны пациентам высокого риска с повышенным уровнем сердечного тропонина; дозы и режим введения представлены выше [3-6].

### **5.1.2 Антикоагулянты**

- Гепарин натрия. Дозы, режим введения и контроль за лечением представлены выше. Продолжительность введения препарата обычно составляет 2-3 дня, но допустимо более длительное введение.

- Низкомолекулярные гепарины. Эффективность в лечении ОКС без подъема сегмента ST показана для 3 НМГ: делтапарина натрия, эноксапарина натрия, надропарина кальция. Однако только для эноксапарина натрия показана лучшая клиническая эффективность по сравнению с НФГ. Дозы, режим введения и контроль за лечением представлены выше.

- Фондапаринукс натрия. Преимущество фондапаринукса натрия по сравнению с НМГ – более низкий риск кровотечения при одинаковой клинической эффективности. Вместе с тем повышен риск внутрикатетерных тромбозов при проведении ЧКВ. В связи с этим, если пациенту планируется ЧКВ, предпочтительнее

назначение НМГ или НФГ. Фондапаринукс натрия назначают в однократно в стандартной дозе 2,5 мг п/к 1 раз в сутки.

- Применение непрямых антикоагулянтов не отличается от тактики при ИМ и описана выше.

При совместном назначении АСК, клопидогрела, НФГ или НМГ и блокаторов гликопротеиновых П<sub>2</sub>/У<sub>3</sub> рецепторов тромбоцитов добиваются наибольшей защиты пациента от развития ИМ как во время ЧКВ со стентированием, так и в дальнейшем. Для снижения риска кровотечения показано применение небольших доз НФГ – 60 ЕД/кг, но не более 4000 ЕД в виде болюса во время ЧКВ без последующей инфузии; а также раннее удаление интродьюсера (для доступа через бедренную артерию при нормализации АЧТВ (обычно через 3 ч), а при радиальном доступе – сразу по окончании ЧКВ). В случае применения специальных окклюдеров интродьюссер из бедренной артерии удаляют сразу после завершения ЧКВ [3-6].

### **5.1.3 Нитраты**

Нитраты применяют для устранения ишемии миокарда, острых проявлений левожелудочковой сердечной недостаточности, снижения АД. Для парентерального введения используют нитроглицерин и изосорбид динитрат.

После начала инфузии дозу увеличивают каждые 3-5 мин. до устранения симптомов или необходимого снижения АД. У нормотоников САД снижают на 10-15%, но не ниже 100 мм рт. ст., у пациентов с АГ не допускают снижения САД более 25% исходных значений. В последующем при отсутствии ишемии на протяжении 12-24 ч инфузию можно постепенно прекратить. Общая продолжительность инфузии не должна превышать 48-72 ч, так как в дальнейшем часто развивается толерантность к нитратам.

Нитраты назначают только при сохранении ангинозных приступов [3-6].

### **5.1.4 В-адреноблокаторы**

Показаны всем пациентам при отсутствии противопоказаний. В начале лечения возможно в/в введение (с последующим переходом на прием внутрь):

- Пропранолол – в дозе 0,5-1,0 мг каждые 5-10 мин. в общей дозе до 6-10 мг (в дозе 1 мг/кг).
- Эсмолол – в дозе 0,1 мг/(кг×мин.) с увеличением скорости введения на 0,05 мг/(кг×мин.) до общей дозы 0,2 мг/(кг×мин.). При нестабильной гемодинамике эсмолол считают препаратом выбора. В большинстве случаев препараты назначают сразу внутрь [3-6].

### **5.1.5 Блокаторы медленных кальциевых каналов**

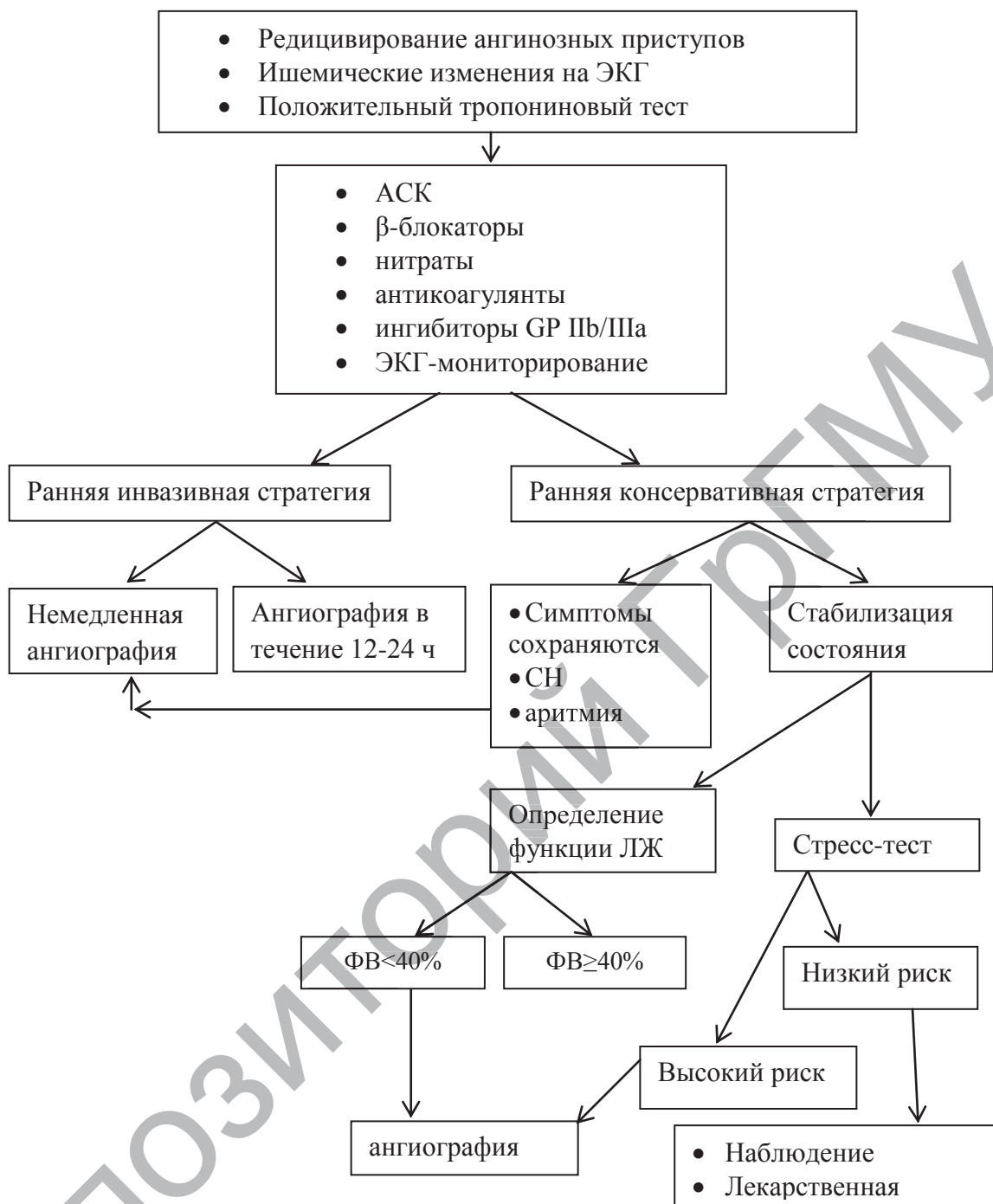
Препараты этой группы обычно назначают при сохранении симптомов ишемии и отсутствии эффекта от нитратов и  $\beta$ -адреноблокаторов, назначенных в полной дозе, или при наличии противопоказаний к этим препаратам. С осторожностью комбинируют недигидропиридиновые БКК (дилтиазем, верапамил) с  $\beta$ -адреноблокаторами. Следует избегать дигидропиридинов короткого действия (нифедипин) [3-6].

### **5.1.6 Применение иАПФ, БРА, статинов**

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина назначают пациентам с систолической дисфункцией ЛЖ, АГ, СД. Статины показаны всем пациентам во время госпитализации, независимо от исходного уровня ХС [81]. Принципы обезболивания указаны выше [3-6].

## **5.2 Подходы к лечению ОКСБП ST**

Существуют два подхода при лечении ОКС без подъема сегмента ST: «агрессивный» (ранний инвазивный) и консервативный [16]. При «агрессивной» тактике КАГ проводят безотлагательно. При консервативной – сначала пытаются добиться улучшения состояния и лишь при отсутствии улучшения состояния выполняют КАГ (рисунок 5.1)



**Рисунок 5.1. – Варианты лечения пациентов с ОКС без подъема сегмента ST**

Важно подчеркнуть, что «агрессивная» тактика оправдана у пациентов высокого и промежуточного риска. В группе низкого риска экстренное выполнение КАГ и реваскуляризации сопряжено с неоправданно высоким риском осложнений. Напротив, реваскуляризация, выполненная после улучшения состояния (при условии подтверждения ишемии), дает хорошие результаты. У пациентов высокого и промежуточного риска ранняя «агрессивная»

тактика приводит к более выраженному снижению риска осложнений, чем консервативная, особенно когда имплантацию стентов проводят на фоне введения блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов [3-6, 10].

## **6. Восстановление коронарной перфузии**

### **6.1 Общая концепция**

Непосредственной причиной развития ИМПИСТ является окклюзия коронарной артерии (КА), как правило, тромботического происхождения, соответствующей области поражения миокарда. Поэтому основой лечения этих пациентов является восстановление коронарного кровотока – коронарная реперфузия. Разрушение тромба и восстановление перфузии миокарда приводит к ограничению размеров повреждения и в конечном итоге – к улучшению ближайшего и отдаленного прогноза. Поэтому все пациенты ИМПИСТ должны быть безотлагательно обследованы для уточнения показаний и противопоказаний к восстановлению коронарного кровотока.

### **6.2 Значение фактора времени**

Повреждение миокарда в результате окклюзии КА развивается быстро, и уже через 4-6 ч от начала первых симптомов болезни большая часть ишемизированного миокарда некротизируется. Поэтому важно провести реперфузионную терапию как можно раньше. Только восстановление коронарного кровотока в первые 12 ч от начала первых симптомов болезни достоверно улучшает прогноз. Оптимальные результаты наблюдаются, если реперфузионная терапия проводится в первые 2 часа. Восстановление коронарного кровотока в течение первого часа после начала приступа в ряде случаев предотвращает развитие ИМ или делает размеры очага некроза минимальными. Эффективность лечения напрямую зависит от времени, прошедшего от начала ангинозного приступа до начала лечения при использовании любого метода реперфузионной терапии – ЧКВ или ТЛТ. Особо жестко эта зависимость прослеживается при ТЛТ, т.к. со временем организующийся тромб хуже поддается разрушению под влиянием фибринолитических препаратов. Опыт

применения реперфузионной терапии позволил выработать временные нормативы и алгоритм действия медицинского персонала при первичном контакте с пациентом с ОКС (рисунок 6.1) [3-6].

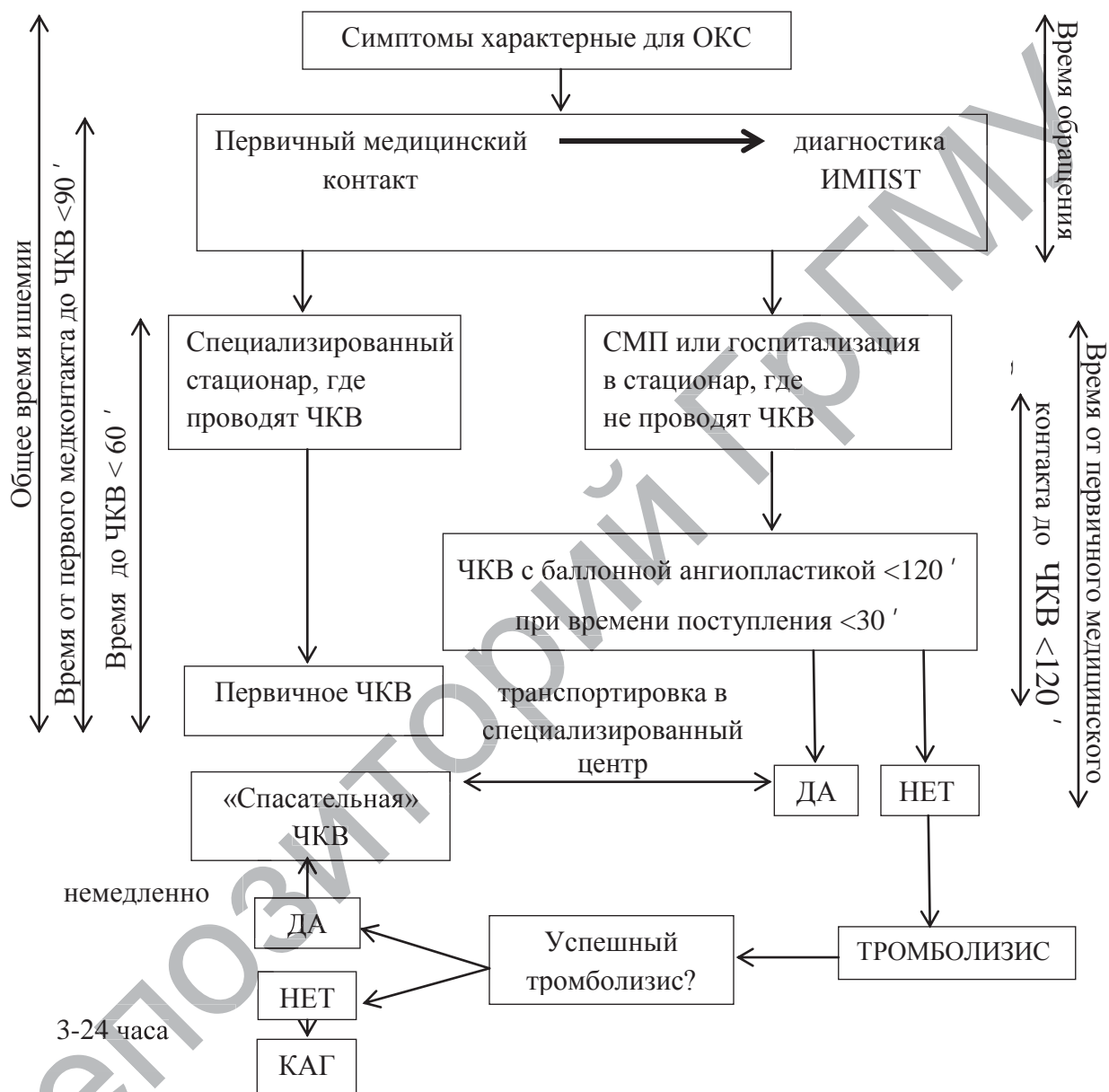


Рисунок 6.1. – Алгоритм действия медицинского персонала при первичном контакте с пациентом с ОКС

### 6.3 Инвазивная стратегия

Проведение КАГ и ЧКВ предотвращает ранние осложнения и/или улучшает долгосрочный результат. Соответственно, необходимость и сроки инвазивных стратегий должны быть

адаптированы в соответствии с остротой риска на три категории: плановая, ранняя или срочная инвазивная терапия.

Пациенты с низким риском развития ССО, и у которых не отмечается:

- повторения болевого синдрома;
- признаков сердечной недостаточности;
- отклонений в начальной ЭКГ или повторной ЭКГ (спустя 6-12 часов);
- повышения тропонинов (госпитализация и спустя 6-12 часов), и имеющие низкий риск по шкале GRACE, подлежат проведению КАГ и ЧКВ в плановом порядке; дальнейшее ведение пациентов данной группы соответствует клинической картине течения стабильной ИБС; перед выпиской рекомендуется проведение стресс-теста для определения тактики ведения пациента на амбулаторном этапе [73].

Пациенты, у которых не выполняются указанные выше условия, а также пациенты группы повышенного риска по шкале GRACE, получающие медикаментозную антиангинальную терапию, должны быть подготовлены для выполнения ранней КАГ (в течение 72 ч). Показания к проведению ранней плановой КАГ указаны в таблице 6.1.

Таблица 6.1. – Показания к ранней ангиографии

Повышенные уровни тропонина
Динамика изменений сегмента ST или зубца T (сопровождающееся симптоматикой или бессимптомное течение) ( $\geq 0,5$ мм)
Сахарный диабет
Снижение функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )
Снижение ФВ ЛЖ < 40%
Ранняя постинфарктная стенокардия
Недавнее ЧКВ (в течение предыдущих 6 месяцев)
В анамнезе АКШ
Средний и высокий риск по шкале GRACE

Срочная КАГ и ЧКВ должны быть выполнены пациентам без ЭКГ-признаков трансмурального инфаркта (например, при окклюзии огибающей артерии) или пациентам группы с высоким риском быстрого прогрессирования окклюзии коронарных сосудов, у которых наблюдаются:

- рефрактерная стенокардия (возможно развитие ИМБПST);

- рецидив эпизодов нестабильной стенокардии, несмотря на интенсивную антиангинальную терапию, связанной с ST депрессии (>2 мм) или наличие глубоких отрицательных зубцов Т;
- клинические симптомы сердечной недостаточности или гемодинамической нестабильности (кардиогенный шок);
- угрожающие жизни аритмии (ФЖ или ЖТ) [73].

У пациентов данной группы во время проведения КАГ и ЧКВ медикаментозная терапия должна быть дополнена назначением ГП IIb/IIIa ингибитора (тирофибан, эптифибатид) или бивалирудина.

## 6.4 ЧКВ. Первичная ЧКВ

### 6.4.1 Показания к проведению ЧКВ у пациентов с острым ИМ

Экстренные ЧКВ, выполняемые у пациентов с ОКС/ПСТ сразу после поступления в стационар, в настоящее время являются **наиболее эффективным и быстрым методом** достижения полноценной реперфузии. В регионах, где существуют возможности обеспечения быстрой транспортировки пациента с ОКС/ПСТ в специализированный центр, способный провести процедуру экстренного ЧКВ, стратегия интервенционной реваскуляризации должна рассматриваться как предпочтительная, так как она позволяет оказать влияние не только на качество жизни, но и **существенно** улучшить прогноз у пациентов данной группы. Если выполнение процедуры экстренного ЧКВ в данный момент по каким-то причинам невозможно (отсутствие возможности транспортировки, отсутствие квалифицированного оператора, занятость рентгеноперационной и т.д.), необходимо начать ТЛТ с последующей незамедлительной транспортировкой пациента в специализированный центр для выполнения «ускоренного» ЧКВ:

1. Проведение экстренных ЧКВ (первичной ангиопластики) показано при продолжительности ангинозной симптоматики менее 3 ч и возможности быстрого трансфера пациента (ожидаемое время от первичного медицинского контакта до поступления в рентгеноперационную менее 60 мин.) в специализированные стационары, которые соответствуют

необходимым условиям для выполнения экстренных ЧКВ. При отсутствии возможности выполнения экстренных ЧКВ рекомендовано проведение ТЛТ.

2. Проведение экстренных ЧКВ (первичной ангиопластики) показано при продолжительности ангинозной симптоматики более 3 ч (но менее 12 ч) и возможности быстрого трансферта пациента (ожидаемое время от первичного медицинского контакта до поступления в рентгеноперационную менее 90 мин.) в специализированные стационары, которые соответствуют необходимым условиям для выполнения экстренных ЧКВ. При отсутствии возможности выполнения экстренных ЧКВ рекомендовано проведение ТЛТ.

3. Всем пациентам с ОКС/ПСТ и продолжительностью ангинозной симптоматики менее 12 ч, имеющим противопоказания к проведению ТЛТ, вне зависимости от продолжительности транспортировки показана экстренная госпитализация в специализированные стационары с последующим экстренным выполнением ЧКВ.

4. Пациентам с ОКС/ПСТ и продолжительностью ангинозной симптоматики менее 12 ч при отсутствии возможности быстрой доставки в специализированный стационар в качестве альтернативы стандартной ТЛТ рекомендовано выполнение «ускоренной» ангиопластики, предполагающей первоначальное введение половинной дозы тромболитического агента с последующим экстренным выполнением ЧКВ.

5. Проведение ЧКВ у пациентов с ОКС/ПСТ в сроки от 12 до 24 ч с момента начала болевого приступа показано при наличии персистирующей ишемии миокарда либо тяжелой СН, либо признаков электрической или гемодинамической нестабильности.

6. Экстренные ЧКВ («спасительная» ангиопластика) показаны пациентам, которым была проведена ТЛТ, однако отсутствуют признаки восстановления реперфузии через 45-60 минут от момента введения тромболитического агента.

7. Ургентные ЧКВ показаны пациентам, которым была успешно проведена ТЛТ, однако в процессе стационарного лечения отмечается появление стенокардии или (и) ишемии миокарда.

8. Всем пациентам в течение первых 24 ч после успешно проведенной ТЛТ показано рутинное проведение КАГ и при

необходимости – последующих ранних ЧКВ независимо от наличия стенокардии/признаков ишемии у пациента.

9. Экстренные процедуры ЧКВ («спасительная» многососудистая ангиопластика) показаны при кардиогенном шоке, рефрактерном к проводимой медикаментозной терапии, у пациентов моложе 75 лет, у которых развитие шокового состояния наступило в течение первых 36 ч от начала ИМ. Процедура ангиопластики в этом случае должна быть проведена в течение 18 ч при поддержке устройством внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК).

10. Интервенционные вмешательства, выполняемые у пациентов с ОКС/ИСТ, должны ограничиться реваскуляризацией только инфаркт-связанной артерии, за исключением случаев кардиогенного шока (реваскуляризация должна выполняться во всех артериях, имеющих критические поражения) и случаев, когда невозможно четко идентифицировать инфаркт-связанную артерию.

*Особенности проведения первичной ЧКВ:*

- реваскуляризация неинфаркт-связанных артерий должна проводиться при наличии подъема сегмента ST у пациентов с мультисосудистым поражением в случае, если симптомы ишемии сохраняются в течение нескольких дней до нескольких недель после проведения первичного ЧКВ;

- у отдельной группы пациентов может быть проведена единомоментная реваскуляризация пораженных артерий и инфаркт-связанной артерии;

- пациентам с сохраняющимися признаками ишемии миокарда, у которых в пораженной артерии не может быть выполнено ЧКВ, проводят АКШ;

- стентирование предпочтительнее выполнению баллонной ангиопластики при первичной ЧКВ;

- предпочтительнее применение нового поколения лекарственно-покрытых стентов при проведении первичных ЧКВ;

- радиальный доступ предпочтительнее бедренного доступа при выполнении первичного ЧКВ;

- у отдельных пациентов может быть выполнена аспирация тромба из окклюзированной артерии.

ЧКВ – эффективный метод восстановления кровотока по окклюзированной КА при ИМПИСТ. Если реперфузионная терапия начинается с нее, она называется первичной. Первичная ЧКВ при ИМПИСТ имеет ряд преимуществ перед ТЛТ. Она обеспечивает более частое (до 90-95%) и более полное, чем ТЛТ, восстановление кровотока по окклюзированной КА. При этом одновременно решается проблема остаточного стеноза, во многом – ретромбоза, резидуальной ишемии миокарда и их последствий [36]. При ЧКВ существенно реже наблюдается геморрагический инсульт. Наконец, ЧКВ может быть использована во многих случаях, когда имеются противопоказания к ТЛТ. Как следствие, первичная ЧКВ в опытных руках дает достоверно лучший результат, чем ТЛТ.

Особо очевидны преимущества первичной ЧКВ в случаях осложненного течения ИМПИСТ (например, на фоне острой СН), а также в тех случаях, когда реперфузионная терапия начинается с существенной задержкой после начала заболевания (позже 3 ч). Первичная ЧКВ – метод выбора в диагностически сомнительных случаях. Существенный минус ЧКВ – методическая сложность, требующая дорогостоящего оборудования, а также бригады опытных операторов. Такое лечение невозможно на догоспитальном этапе. Оптимальный результат достигается, если от первого контакта с медицинским работником до начала ЧКВ (первого раздувания баллона в КА!) проходит не более 90 минут. В случаях, когда пациент поступает в первые 3 ч неосложненного ИМПИСТ, но первое раздувание баллона в КА может быть осуществлено более чем на 60 мин. позже начала ТЛТ, предпочтение следует отдать ТЛТ. Как и ТЛТ, проведение первичной ЧКВ показано в первые 12 ч заболевания. Однако попытка лечения с ее помощью считается оправданной и позже, если заболевание осложняется шоком, развившимся в течение 36 ч от начала ИМ и если ЧКВ может быть начата не позднее 18 ч от появления симптомов шока. В ряде случаев при сохраняющейся ишемии миокарда, остром застое в малом круге кровообращения, электрической нестабильности оправдана попытка ЧКВ и позже 12 ч от начала заболевания (до 24 ч).

Первичная ЧКВ у пациентов с тяжелыми осложнениями ИМПИСТ (кардиогенный шок, отек легких, электрическая нестабильность) более успешна, если проводится на фоне

вспомогательного кровообращения (например ВБАК) [18, 32, 127]. Большинство специалистов в 70-95% первичную ЧКВ дополняют стентированием сосудов. При выборе стента, выделяющего антипролиферативные лекарства, или обычных (“не покрытых”) металлических стентов следует руководствоваться общими рекомендациями. В случаях, когда на протяжении ближайшего года пациент не сможет принимать сочетание АСК и клопидогрела, такой тип стентов использовать нежелательно [3-7].

#### **6.4.2 Антитромботическая терапия при первичной ЧКВ**

Сопутствующая антитромботическая терапия – важный элемент оптимизации результатов ЧКВ при ИМПСТ. Она заключается в использовании комбинации антиагрегантов и антикоагулянтов. Как правило, АСК пациент получает раньше того, как будет принято решение о проведении первичной ЧКВ и к ее началу (или началу диагностической КАГ) действие АСК реализуется в полной мере. Дозировки препарата при этом такие же, как при ИМПСТ.

К сожалению, действие клопидогрела – другого необходимого компонента антиагрегантной терапии при ЧКВ – развивается медленнее. Чтобы ускорить развитие его эффекта, рекомендуется использовать нагрузочную дозу, которая должна составлять минимум 600 мг. Учитывая, что тиенопиридиновые производные, в частности клопидогрел, рекомендуются для лечения пациентов с ИМПСТ, получающих любой вариант реперфузионной терапии или не получающих ее вообще, целесообразно давать его всем пациентам, не имеющим противопоказаний к этой терапии, вместе с АСК еще на догоспитальном этапе. Значительно быстрее развивается эффект другого класса антиагрегантов – блокаторов ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. При ИМПСТ наиболее велик опыт применения абсиксимаба в комбинации с АСК и НФГ. Если по каким-то причинам пациент заранее не получил клопидогрел, и к началу ЧКВ его действие не успевает проявиться, появляются дополнительные основания к применению абсиксимаба, который вводится в/в болюсом 0,25 мг/кг с немедленным началом инфузии 0,125 мкг/кг/мин (максимально 10 мкг/мин). Введение

следует начать за 10-60 мин. до процедуры, продолжать во время нее и в последующие 12 ч. Комбинация абсиксимаба с АСК и НФГ имеет преимущества перед сочетанием АСК и НФГ при первичной ЧКВ у пациентов с ИМПСТ, в т.ч., когда ЧКВ дополняется стентированием.

Сравнение результатов первичной ЧКВ при ИМПСТ под защитой трех групп антиагрегантов в сочетании НФГ с результатами того же лечения, но без абсиксимаба, не проводилось. Монафрам обладает тем же механизмом действия, что и абсиксимаб, однако имеет больший период полувыведения и поэтому может вводиться в виде однократного болюса 0,25 мг/кг МТ. НФГ – необходимый компонент антитромботической терапии при первичной ЧКВ у пациентов с ИМПСТ. НФГ вводится в/в болюсом в дозе 70-100 МЕ/кг, если пациент не получает блокаторы GPIIb/IIIa рецепторов тромбоцитов и 50-70 МЕ/кг, если терапия включает препараты этой группы. Введение НФГ прекращается после успешного окончания процедуры. Устройство для введения катетеров может быть удалено из бедренной артерии через 4-6 ч или значительно раньше, если используется доступ через лучевую артерию. Поскольку первичная ЧКВ, как правило, проводится на фоне мощной антитромботической терапии, создаются предпосылки для развития кровотечений из места введения катетеров. С целью профилактики локальных геморрагий предложен ряд технических приемов, например, использование фибриновых пробок для блокирования места вкола в стенке артерии, отказ от прокола обеих стенок бедренной артерии и ряд других. Весьма перспективно при ЧКВ у пациентов с ИМ использование доступа через лучевую артерию [3-6].

#### ***6.4.3 Некоторые организационные вопросы, связанные с проведением первичной ЧКВ***

Если пациент, которому показана ЧКВ, доставлен в стационар, в котором это вмешательство не проводится, его следует срочно перевести в учреждение, где ЧКВ может быть осуществлена, при условии, что транспортировка не приведет к неприемлемой потере времени. Отсутствие хирургической поддержки не является абсолютным противопоказанием к

первичной ЧКВ или настоятельным показанием к переводу пациента в стационар, где такая поддержка есть [3, 7].

#### **6.4.4 ЧКВ после неуспешной ТЛТ**

ЧКВ оправдана в случаях, когда лечение пациента с ИМПСТ не привело к восстановлению коронарного кровотока, особенно, если течение заболевания осложняется продолжающейся ишемией, СН, тяжелыми желудочковыми аритмиями, а также в случаях, когда под угрозой гибели находятся обширные участки жизнеспособного миокарда. Повторная ТЛТ в этих случаях малоэффективна.

#### **6.4.5 ЧКВ после ТЛТ**

Проведение ЧКВ показано при возникновении рецидива ИМ, наличии признаков выраженной ишемии миокарда, а также у пациентов с кардиогенным шоком, тяжелой СН и опасными для жизни желудочковыми аритмиями, если в их основе не лежат причины, требующие срочного хирургического вмешательства. В рекомендациях по лечению ОКСПСТ предполагается более активная тактика, в соответствии с которой даже при наступлении реперфузии после ТЛТ в течение ближайших суток (но не ранее 3-х ч после начала ТЛТ) проводится КА и при показаниях – ЧКВ [6].

#### **6.4.6 «Подготовленная» ЧКВ**

Попытки улучшить результаты ЧКВ у пациентов с ИМПСТ с помощью предварительного введения блокаторов ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов или ТЛТ не оправдали себя.

### **6.5 ТЛТ. Показания, противопоказания**

Суть ТЛТ заключается в медикаментозном разрушении тромба. Оно обеспечивается введением препаратов, активирующих эндогенный фибринолиз, что приводит к расщеплению нитей фибрина (фибрино- или тромболитики). При отсутствии противопоказаний ТЛТ следует проводить у пациентов с ИМПСТ, если время от начала ангинозного приступа не превышает 12 ч, а на

ЭКГ отмечается подъем сегмента ST  $\geq 0,1$  mV как минимум в 2-х последовательных грудных отведениях или в 2-х отведениях от конечностей, или появляется блокада ЛНПГ. Введение тромболитиков оправдано в те же сроки при ЭКГ-признаках истинного заднего ИМ (высокие зубцы R в правых прекардиальных отведениях и депрессия сегмента ST в отведениях V1-V4 с направленным вверх зубцом T). ТЛТ снижает госпитальную летальность в среднем на 21% по сравнению с пациентами, ее не получавшими. Применение ТЛТ позволяет спасти дополнительно 30 жизней на каждую 1 тыс. пациентов, леченных в первые 6 ч заболевания, и 20 на каждую 1 тыс. в интервале 7-12 ч. Благоприятное влияние ТЛТ сохраняется как минимум на протяжении последующих 20 лет. Если бригада СМП имеет возможность мониторингового контроля за ритмом сердца и проведения электрической кардиоверсии, ТЛТ следует начать на догоспитальном этапе, в машине СМП. При этом сокращение времени задержки до начала лечения в среднем на 1 ч позволяет дополнительно снизить вероятность летального исхода в ближайший месяц на 17% [3-6].

#### **6.5.1 Абсолютные противопоказания к ТЛТ:**

- ранее перенесенный геморрагический инсульт или нарушение мозгового кровообращения неизвестной этиологии;
- ишемический инсульт, перенесенный в течение последних 3-х месяцев;
- опухоль мозга, первичная и метастазы;
- подозрение на расслоение аорты;
- наличие признаков кровотечения или геморрагического диатеза (за исключением менструации);
- существенные закрытые травмы головы в последние 3 месяца;
- изменение структуры мозговых сосудов, например, артериовенозная мальформация, артериальные аневризмы [3-6].

#### **6.5.2 Относительные противопоказания к ТЛТ:**

- устойчивая, высокая, плохо контролируемая АГ в анамнезе;

- наличие плохо контролируемой АГ (в момент госпитализации – САД >180 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) >110 мм рт. ст.);
- ишемический инсульт давностью >3 месяцев;
- деменция или внутричерепная патология, не указанная в «Абсолютных противопоказаниях»;
- травматичная или длительная (>10 мин.), сердечно-легочная реанимация или обширное оперативное вмешательство, перенесенное в течение последних 3-х недель;
- недавнее (в течение предыдущих 2-4 недель) внутреннее кровотечение;
- пункция сосуда, не поддающегося прижатию;
- для стрептокиназы – введение стрептокиназы, в т.ч. модифицированной, более 5 суток назад или известная аллергия на нее;
- беременность;
- обострение язвенной болезни;
- прием антикоагулянтов непрямого действия (чем выше МНО, тем выше риск кровотечения).

ТЛТ дает благоприятный эффект независимо от пола пациента, сопутствующего СД, АД (если САД <180 мм рт. ст.), ЧСС и перенесенных ранее ИМ. Степень снижения летальности при ТЛТ зависит от времени ее начала; она более значительна у пациентов с передним ИМ, у пожилых, у пациентов с вновь возникшей блокадой ЛНПГ, у пациентов с признаками обширной ишемии (по данным ЭКГ) [3-6].

### **6.5.3 Тромболитические препараты. Схемы лечения**

В качестве тромболитических препаратов используют стрептокиназу, рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (Алтеплазу) и его модификацию – Тенектеплазу, модифицированную (рекомбинантную) проурокиназу (Пуролазу). Стрептокиназа вводится в/в в дозе 1500000 МЕ за 30-60 мин. в небольшом количестве 0,9% раствора хлорида натрия. Коронарный кровоток удается восстановить в среднем в 55% случаев. При использовании стрептокиназы, особенно недостаточно очищенных препаратов, может наблюдаться снижение АД, брадикардия, анафилактическая реакция, вплоть до

шока. Стрептокиназа – чужеродный для организма белок, ее введение вызывает выработку антител. Это делает повторное ее использование позже 5 дней и в последующие годы неэффективным и даже опасным. Стрептокиназа относится к так называемым нефибринспецифичным тромболитикам. Она приводит к более выраженному снижению уровня фибриногена в общем кровотоке, чем фибринспецифичные (обладающие сродством к фибрину тромба) препараты. Преимущество рекомбинантного тканевого активатора плазминогена и его производных, а также Пууролазы заключается в отсутствии антигенности, что позволяет повторно вводить препараты в любое время, как только в этом появляется необходимость, и в тропности к фибрину тромба, что повышает частоту восстановления коронарного кровотока при их использовании до 70%.

Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (Алтеплаза) вводится в/в (предварительно препарат растворяют в 100-200 мл дистиллированной воды или 0,9% раствора хлорида натрия) по схеме «болюс+инфузия». Доза препарата 1 мг/кг (но не более 100 мг). Болюс составляет 15 мг; последующая инфузия 0,75 мг/кг МТ за 30 мин. (но не более 50 мг), затем 0,5 мг/кг (но не более 35 мг) за 60 мин. (общая продолжительность инфузии 1,5 ч).

Тенектеплаза имеет более длительный период полувыведения из организма, что позволяет использовать препарат в виде однократного болюса, что особо удобно при лечении на догоспитальном этапе. Дозировка определяется массой тела пациента: 30 мг при <60 кг, 35 мг при 60-70 кг, 40 мг при 70-80 кг; 45 мг при 80-90 кг и 50 мг при >90 кг. Пууролаза вводится в/в (предварительно препарат растворяют в 100-200 мл дистиллированной воды или 0,9% раствора хлорида натрия) по схеме «болюс+инфузия». Болюс составляет 2000000 МЕ; последующая инфузия – 4000000 МЕ в течение 30-60 мин. [3-6].

#### **6.5.4 Сопутствующая терапия**

Независимо от того, какой тромболитический препарат используется при лечении ИМПСТ, присоединение АСК (нагрузочная доза 325 мг per os с последующим приемом 75-160

мг 1 раз в сутки) и клопидогрела (первая доза per os у пациентов не старше 75 лет 600 мг и 300 мг у пациентов старше 75 лет; поддерживающая доза 75 мг 1 раз в сутки) улучшает прогноз.

Применение НФГ рекомендуется у пациентов, получающих фибринспецифические тромболитические препараты. Пациентам, которые получают стрептокиназу, НФГ вводится при высоком риске тромбозов и ТЭ (при обширном и/или переднем ИМ, наличии тромба в полости ЛЖ, предшествующих эпизодах периферических артериальных ТЭ, ФП или ТП, выраженной СН, указании на ТЭ в анамнезе, тромбозе вен ног и таза). В последнее время наблюдается тенденция к использованию гепарина у всех пациентов с ИМПСТ, получающих лечение стрептокиназой. В/в инфузия НФГ осуществляется в течение 48 ч (инфузия может быть более длительной у пациентов с высоким риском артериальных ТЭ, тромбозом вен ног и таза или ТЭЛА). Первоначально вводят в/в болюсом 60 МЕ/кг препарата (но не более 4000 МЕ) и начинают постоянную в/в инфузию с начальной скоростью 12 МЕ/кг/ч (но не более 1000 МЕ/ч). В последующем дозу НФГ подбирают, ориентируясь на значение АЧТВ, которое должно превышать URL для лаборатории конкретного лечебного учреждения в 1,5-2 раза. АЧТВ следует определять через 3, 6, 12 и 24 ч после начала введения препарата, а затем через 6 ч после каждого изменения дозы. Эноксапарин, не влияя на частоту реперфузии КА, снижает риск повторной окклюзии, повторного ИМ и ишемических событий по сравнению с НФГ. Первую дозу эноксапарина (в/в болюсом в дозе 30 мг) следует ввести перед началом ТЛТ. В последующем препарат вводится в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки (первая доза через 15 мин. после в/в введения) до 8-го дня болезни или выписки из стационара, если она произошла раньше. У лиц  $\geq 75$  лет для профилактики геморрагического инсульта в/в болюс эноксапарина не вводится, а доза уменьшается до 0,75 мг/кг. Уменьшается доза препарата и при почечной недостаточности. Фондапаринукс повышает эффективность лечения ИМПСТ при ТЛТ стрептокиназой и может с успехом применяться при повышенной опасности геморрагических осложнений и гепарининдуцированной тромбоцитопении. Первую дозу препарата 2,5 мг следует ввести в/в перед началом ТЛТ. В последующем препарат вводится п/к в дозе 2,5 мг 1 раз в сутки в течение госпитализации, но не более 8 дней [3-6].

### 6.5.5 Осложнения ТЛТ

Наиболее частое осложнение ТЛТ – кровотечения (большие и малые), а самое тяжелое из них – геморрагический инсульт, который наблюдается на фоне ТЛТ у 1,2% пациентов (при частоте в контрольной группе 0,8%). К факторам риска геморрагического инсульта относят пожилой возраст, небольшую МТ (<70 кг), САД >170 мм рт. ст. На фоне использования тканевого активатора плазминогена геморрагический инсульт развивается чаще, чем при терапии стрептокиназой. Риск кровотечения возрастает в зависимости от увеличения количества перечисленных выше факторов (от 1 до 4). Вероятность геморрагического инсульта повышается при сочетанном применении стрептокиназы и НФГ. Риск больших кровотечений (требующих переливания крови) составляет 4-13%. Он более значителен у лиц >75 лет, у женщин, при массе тела <70 кг, а также на фоне передозировки антикоагулянтов.

Наиболее частый источник кровотечений – места пункции сосудов, однако нередко развиваются и внутренние кровотечения – из желудочно-кишечного тракта, почек. Иногда кровь изливается забрюшинно – в паранефральную клетчатку и по ходу подвздошно-поясничной мышцы. Все эти факторы должны учитываться при решении вопроса о проведении ТЛТ у пациентов с относительными противопоказаниями. При прочих равных условиях, чем больше относительных противопоказаний к проведению ТЛТ, тем выше вероятность кровотечений и тем больше оснований для восстановления коронарного кровотока с помощью ЧКВ.

Следует помнить, что появление неврологической симптоматики в первые 24 ч после проведения ТЛТ, как правило, бывает следствием внутричерепного кровоизлияния, и поэтому прием антикоагулянтов, тромболитических и антитромбоцитарных средств должен быть немедленно прекращен. Тактика обследования и лечения пациента согласуется с неврологом. Необходимо стабилизировать состояние пациента, в частности с помощью введения свежезамороженной плазмы, протамина сульфата, тромбоцитарной массы, криопреципитата. Таков же подход к лечению и других кровотечений. Критерии тяжести кровотечений предложены группами TIMI и GUSTO (Global

Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded coronary arteries) [3-6, 10].

### ***6.5.6 Диагностика и оценка восстановления перфузии миокарда***

Для диагностики состояния кровотока по КА используют прямой – КАГ и косвенные методы. КАГ – наиболее точный метод диагностики состояния коронарного кровотока и степени его восстановления. Важное преимущество КАГ – возможность детальной оценки коронарной анатомии и выработка оптимальной тактики последующего лечения. Очевидный минус – методическая сложность, опасность развития осложнений.

Наиболее эффективный и доступный из косвенных методов – контроль динамики комплекса QRST. При восстановлении коронарного кровотока наблюдается быстрое снижение сегмента ST в отведениях, в которых он был повышен, и формирование отрицательных («коронарных») зубцов T. Более полному и раннему восстановлению коронарного кровотока соответствует большее снижение ST. О динамике сегмента ST судят через 90 и 180 мин. от начала ТЛТ. Снижение сегмента ST >50% от исходного в отведении, где его подъем был максимальным, через 3 ч от начала ТЛТ с 90% вероятностью свидетельствует о реперфузии. По другим критериям о восстановлении коронарной перфузии и ее степени судят через 90 мин. от начала лечения по выраженности снижения сегмента ST (на 30%, 50% и 70% от исходного). При раннем наступлении полноценной реперфузии вольтаж зубцов R может остаться сохранным, поражение локальной и глобальной сократительной функции ЛЖ – минимальным, а увеличение биохимических маркеров некроза миокарда – незначительным (т.н. «абортный» ИМ). Быстрое снижение ST до начала реперфузионной терапии – свидетельство спонтанного разрушения тромба и восстановления коронарного кровотока. Другие косвенные признаки реперфузии при ИМПСТ (реперфузионные аритмии, динамика биохимических маркеров некроза миокарда и пр.) дают менее четкие результаты. Контроль динамики ЭКГ дает более точную, чем КАГ, информацию о состоянии микроциркуляции в миокарде пораженной зоны, в частности позволяет судить о развитии феномена «no-reflow» [3-6, 10].

### **6.5.7 Реперфузионный синдром. Феномен «no-reflow»**

После восстановления коронарного кровотока по крупным субэпикардальным артериям у некоторых пациентов перфузия миокарда пораженной зоны не восстанавливается или восстанавливается неполностью. Это связано с поражением мелких сосудов и капилляров и так называемым «реперфузионным» повреждением миокарда.

При реперфузионной терапии (ЧКВ и ТЛТ) происходит микроэмболизация периферического сосудистого русла фрагментами разрушенного тромба и содержимым бляшки. В комбинации с локальными спастическими реакциями мелких сосудов это создает предпосылки к нарушению микроциркуляции, вплоть до образования множественных мелких некрозов миокарда. В процессе реперфузии миокарда под влиянием свободных радикалов, перегрузки клеток миокарда ионами кальция, нарушением функции и морфологии эндотелия активируются процессы апоптоза ишемизированных клеток, усиливается неспецифическое воспаление и ряд других, не до конца расшифрованных патологических процессов, которые препятствуют восстановлению нормальной циркуляции в мелких сосудах миокарда (что может быть подтверждено методом сцинтиграфии миокарда с радиоактивными изотопами и некоторыми другими) и, соответственно, функции миокарда. Этот феномен в англоязычной литературе получил название «no-reflow».

ЭКГ отражение феномена «no-reflow» – отсутствие снижения сегмента ST, соответствующего критериям успешной реперфузии, при удовлетворительном (соответствующем критериям Т1М1 2-3 ст.) кровотоке по магистральной КА, снабжающей пораженную область миокарда. Эффективные методы борьбы с реперфузионным повреждением миокарда и феноменом «no-reflow» не разработаны, но известно, что они менее выражены при раннем восстановлении коронарного кровотока [3-6].

### **6.6 Выбор метода реперфузионной терапии**

Выбор способа реперфузии определяют несколько факторов: время от начала ангинозного приступа, прогноз

пациента, риск ТЛТ, доступность квалифицированной лаборатории для проведения ЧКВ.

#### ***6.6.1 ТЛТ не уступает по эффективности ЧКВ, если:***

- проведение ЧКВ невозможно (нет ангиографии или лаборатория занята, есть проблемы с сосудистым доступом, нет возможности доставить пациента в ангиографическую лабораторию или недостаточен навык исследователя);
- ЧКВ не может быть проведена в течение 120 мин. после первого контакта с медицинским персоналом [3-6].

#### ***6.6.2 Инвазивная стратегия предпочтительнее, если:***

- имеются ангиографическая лаборатория и опытная команда исследователей, работающие круглосуточно 7 дней в неделю в учреждении с программой лечения острых коронарных пациентов, а время от первого контакта с медицинским персоналом до раздувания баллона в КА не превышает 90 мин. (этот срок может быть увеличен до 120 мин., кроме случаев, когда от начала заболевания прошло не более 2 ч и если под угрозой находится большая область жизнеспособного миокарда);
- у пациента тяжелые осложнения ИМ: кардиогенный шок, острая СН, угрожающие жизни аритмии (в случаях, когда своевременное выполнение ЧКВ невозможно, следует как можно быстрее начать ТЛТ);
- имеются противопоказания к ТЛТ: высокий риск кровотечений и геморрагического инсульта;
- поздняя госпитализация пациента – длительность симптомов ИМПСТ >3 ч.
- имеются сомнения в диагнозе ИМ или предполагается отличный от тромботической окклюзии механизм прекращения кровотока по КА.

#### ***6.7 Хирургическая реваскуляризация миокарда***

Неотложная хирургическая реваскуляризация миокарда рекомендуется:

- У пациентов с продолжающимся ангинозным приступом или гемодинамически не стабильных, если попытка ЧКВ

оказалась неудачной.

- У пациентов с продолжающимися или повторяющимися ангинозными приступами, если невозможны или противопоказаны ЧКВ и ТЛТ. Во время хирургического вмешательства в связи с острой митральной регургитацией, разрывом межжелудочковой перегородки или другими “механическими” осложнениями ИМ, требующими неотложного хирургического вмешательства. У пациентов с кардиогенным шоком, развившимся в течение 36 ч от начала ангинозного приступа, если операция может быть проведена в ближайшие 18 ч от развития шока, и у них диагностируют поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА) или эквивалентное. Следует отметить, что при хирургическом лечении в этой группе пациентов летальность остается высокой (до 30-40%), но при использовании других методов реваскуляризации она почти в 2 раза выше. При угрожающих жизни желудочковых аритмиях на фоне стеноза общего ствола ЛКА  $\geq 50\%$  или эквивалентном поражении.

- При невозможности проведения ЧКВ или ТЛТ, особенно если обнаружено поражение общего ствола ЛКА или эквивалентное. Таким образом, показания к хирургическому лечению пациентов с ИМПСТ в остром периоде заболевания ограничены, т.к. летальность при этом в 2-3 раза выше, чем в подострой или хронической фазе, и достигает даже у пациентов без шока 6-7%. Частота использования этого метода в остром периоде ИМПСТ 3-5%. Если состояние пациента позволяет (например, СН не прогрессирует, а ишемию миокарда удастся стабилизировать), предпочтительно операцию КШ отсрочить. Через 2-3 недели после ИМПСТ риск КШ примерно такой же, как и в более отдаленном периоде (через 3-6 месяцев). У пациентов с ИМПСТ и удовлетворительной функцией ЛЖ при повторяющихся ишемических приступах операция КШ может быть выполнена в ближайшую неделю после ИМ с риском, не превышающим риска плановой операции.

### **6.7.1 Оперативное восстановление коронарного кровотока в остром периоде ИМ/ИСТ и антитромботическая терапия**

К числу факторов, увеличивающих риск неблагоприятного исхода операции КШ, относится антитромботическая терапия, особенно антиагрегантная. Вместе с тем не следует преувеличивать опасность кровотечений после применения антиагрегантов и считать факт их использования абсолютным противопоказанием к операции КШ, если состояние пациента остается нестабильным (острая СН, угрожающие жизни желудочковые аритмии). Более того, АСК не обязательно отменять не только перед неотложной, но и плановой операцией КШ. Если же такое решение было принято, лечение АСК следует возобновить в ближайшие 24 ч после операции. Это существенно снижает вероятность таких послеоперационных осложнений, как повторный ИМ, инсульт, почечная недостаточность, практически не увеличивая вероятности кровотечений.

Другие антиагреганты (клопидогрел, блокаторы ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов) увеличивают вероятность операционных и послеоперационных осложнений. Поэтому там, где это возможно (плановые вмешательства), клопидогрел следует отменить за 5-7 дней до операции. Агрегационная способность тромбоцитов возвращается к исходной относительно быстро (через 4 ч) после окончания инфузии тирофибана [53] или эптифибатида [100]. При плановых операциях наилучший способ избежать повышенной опасности кровотечений после использования препаратов этой группы – отложить ее на соответствующий срок. В экстренных случаях для снижения вероятности геморрагических осложнений при проведении операции КШ на фоне сохраняющегося действия блокатора ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов рекомендуется переливание тромбоцитарной массы [102, 103, 121].

Фибринолитические препараты существенно увеличивают опасность операционных и послеоперационных кровотечений, и к оперативному лечению после их применения не следует прибегать раньше, чем восстановится содержание фибриногена крови (обычно 24-48 ч). Для снижения риска кровотечений введение НМГ желательно прекратить за 12-24 ч до операции

КШ, фондапаринукса – за 24 ч. При необходимости в этот период следует использовать НФГ [3-6, 90].

### **6.7.2 Основные положения рекомендаций по реваскуляризации миокарда**

Основные положения рекомендаций по реваскуляризации миокарда у пациентов с ИМ сводятся к следующему.

1. Пациенты должны быть проинформированы о краткосрочных и долгосрочных рисках и выгодах, связанных с процедурой реваскуляризации, а также вариантах лечения. Необходимо предоставить пациенту достаточно времени для принятия обоснованного решения.

2. АКШ рекомендуется пациентам со значительным стенозом левой коронарной артерии, а также с эквивалентным стенозу левой коронарной артерии проксимальным стенозом левой передней нисходящей (ЛПНА) и левой огибающей артерий (ЛОА).

3. Для сокращения смертности и госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам пациентам со значительным стенозом ЛПНА и многососудистым поражением рекомендуется АКШ.

4. Принимая во внимание имеющиеся в настоящее время доказательства, АКШ является методом выбора реваскуляризации среди пациентов с сахарным диабетом с многососудистой ИБС; тем не менее, ЧКВ можно рассматривать в качестве альтернативы лечения у пациентов с сахарным диабетом, поражением нескольких коронарных артерий и низкой суммой баллов по шкале SYNTAX ( $\leq 22$ ).

5. У пациентов с умеренной или тяжелой хронической болезнью почек проведение АКШ следует рассматривать перед ЧКВ в том случае, если у пациента поражено несколько коронарных артерий и присутствуют симптомы/ишемия, а хирургический риск является приемлемым и прогнозируемая продолжительность жизни более 1 года.

6. КАГ рекомендуется перед операцией на клапанах у пациентов с тяжелой клапанной болезнью сердца и одним из следующих состояний:

- ИБС в анамнезе.

- Подозреваемой ишемии миокарда.
- Систолической дисфункции левого желудочка.
- У мужчин в возрасте старше 40 лет и у женщин в постменопаузе.

- При наличии одного фактора риска ССЗ.

7. Принятие решения относительно повторной АКШ или ЧКВ должно быть одобрено консилиумом специалистов на основании риска, коморбидности и клинического состояния.

8. Измерение фракционного резерва кровообращения необходимо для выявления гемодинамически значимого коронарного стеноза у стабильных пациентов без доказанной ишемии.

9. Если нет противопоказаний, таких как высокий риск кровотечения, то в течение 12 мес. пациентам, подвергшимся ЧКВ по поводу ОКСБПСТ или ИМПСТ аспирину, рекомендуются P2Y12 ингибиторы. Возможные варианты:

- Прасугрель (60 мг нагрузочная доза, 10 мг суточная доза) пациентам, у которых известна коронарная анатомия и которым планируется ЧКВ, если нет противопоказаний.

- Тикагрелор (180 мг нагрузочная доза, 90 мг два раза в день) пациентам с умеренным и высоким риском ишемических событий, независимо от начальной стратегии лечения, в том числе ранее принимавшим клопидогрель, если нет противопоказаний.

- Клопидогрел (600 мг нагрузочная доза, 75 мг суточная доза), только если прасугрель или тикагрелор недоступны или противопоказаны.

10. Всем пациентам после реваскуляризации миокарда следует рекомендовать изменение образа жизни (в том числе отказ от курения, регулярная физическая активность и здоровое питание) [3-6, 10, 97].

## **7. Лечение осложнений ИМ**

### ***7.1 Рецидив ИМ и постинфарктная стенокардия***

Показано экстренное восстановление кровотока с помощью наиболее приемлемого метода (ТЛТ, ЧКВ или коронарное шунтирование). Усиливают также медикаментозное лечение [3-6].

## 7.2 Отек легких

Другой вариант острой СН при ИМ – застой крови в малом круге кровообращения. Его наиболее выраженная форма – отек легких. Повышение давления крови в капиллярах малого круга приводит к поступлению жидкой компоненты крови из внутрисосудистого русла в ткань легких, обуславливая их повышенную гидратацию – отек легких.

Различают интерстициальный и альвеолярный отек легких. При альвеолярном отеке жидкость, богатая белком, проникает в альвеолы и, перемешиваясь с вдыхаемым воздухом, образует стойкую пену. В наиболее тяжелых случаях пена бурно выделяется изо рта и носа. Проникновением жидкости в бронхи объясняется и такой характерный признак отека легких, как влажные хрипы и клокочущее, слышное на расстоянии дыхание. Обычно отек легких начинается, когда гидростатическое давление в капиллярах легких  $>26-28$  мм рт. ст. – величина онкотического давления крови.

Основные задачи при лечении отека легких – улучшение оксигенации крови и снижение давления в капиллярах легких. Первая из них решается с помощью ингаляции кислорода (обычно через носовые катетеры) с объемной скоростью 4-8 л/мин с тем, чтобы сатурация артериальной крови была не менее 90%:

- Ингаляция кислорода через носовые катетеры или маску в режимах СРАР или ВІРАР

- Фуросемид вводят в/в болюсно в дозе 0,5-1 мг/кг. При недостаточном эффекте увеличивают дозу в 2 раза. Фуросемид обычно неэффективен при САД  $<100$  мм рт. ст.

- Морфин – в/в медленно по 2-4 мг до устранения симптомов или развития побочных эффектов.

- Нитраты – в/в при АД 100 мм рт. ст. и более или нитропруссид натрия в/в 0,1-0,3 мкг/кг/мин, но не более 5-10 мкг/(кг×мин).

- Допамин – в/в в дозе 5-15 мкг/(кг×мин) при АД 70-100 мм рт. ст. и признаках развивающегося шока.

- Добутамин – в/в в дозе 2-20 мкг/(кг×мин) при АД 70-100 мм рт. ст.

- ИАПФ короткого действия (каптоприл в дозе 12,5-25 мг под язык) – при АД 100 мм рт. ст. и более.
- При отсутствии эффекта на лечение и артериальной гипотензии показана ВАБК.
- При некупируемом отеке легких выполняют экстренную КАГ и пытаются восстановить кровоток.
- Показания к искусственной вентиляции легких (ИВЛ): прогрессирующая дыхательная недостаточность и/или сатурация кислородом артериальной крови менее 85%, парциальное давление кислорода в артериальной крови менее 60 мм рт. ст. [3-6].

### 7.3 Кардиогенный шок

Шок – это острая форма СН, в основе которой лежит критическое уменьшение сердечного выброса, а важнейшими симптомами являются снижение АД (САД  $\leq 90$  мм рт. ст.) и ухудшение перфузии органов и тканей, проявляющееся, в частности, снижением кожной температуры, акроцианозом, а также олигурией или анурией вследствие уменьшения перфузии почек. Мочеотделение при шоке  $< 30$  мл/ч. Шок – клинический синдром. В основе развития шока при ИМ могут лежать различные механизмы. Их уточнение определяет тактику лечения [126]. Основные принципы изложены ниже:

- Измерение АД прямым методом.
- Мониторинг почасового диуреза (катетер в мочевом пузыре).
- Определение параметров центральной гемодинамики («плавающий» катетер Свана-Ганца).
- Контроль парциального давления кислорода в артериальной крови.
- Наиболее эффективное лечение шока заключается в восстановлении коронарного кровотока [медикаментозным или инвазивным методом (ЧКВ или КШ)]. Однако даже при современном лечении смертность превышает 50%. Выполнение этих вмешательств оправдано, если кардиоген-шок развивается в течение 36 ч от начала ИМ, а ЧКВ может быть начата не позднее 18 ч от появления симптомов шока. Дополнительным условием для КШ служит возраст менее 75 лет.

- Вазопрессоры. Допамин назначают в дозе 0,5-20 мкг/(кг×мин), добутамин – 5-20 мкг/(кг×мин). При отсутствии положительного эффекта показана ВАБК.

- Ингаляция кислорода, при необходимости искусственная ИВЛ [3-6].

#### **7.4 Относительная гиповolemия**

- Восполнение объема циркулирующей крови: в/в болюсно вводят 100-200 плазмозекспандера, при его отсутствии 0,9% раствор хлорида натрия, затем 50 мл каждые 5 мин. до повышения АД более 100 мм рт. ст.

- Добутамина назначают при сохранении пониженного АД после в/в введения 0,9% раствора хлорида натрия в объеме до 2 л.

- Необходимо устранить причину (например, восстановление кровотока при инфаркте ПЖ) [3-6].

#### **7.5 Желудочковая тахикардия**

Короткие пароксизмы ЖТ не сопровождаются нарушением гемодинамики. Специальное антиаритмическое лечение не проводят. При необходимости восполняют уровень калия. Возникновение устойчивой ЖТ в поздние сроки заболевания (после 48 ч) связано со значительным увеличением риска жизнеугрожающих аритмий, и в таких случаях даже при отсутствии рецидива ЖТ показаны антиаритмическое лечение и электрофизиологическое исследование (ЭФИ):

- Показаны экстренная электроимпульсная терапия (ЭИТ) разрядом 360 Дж и проведение реанимационных мероприятий. При неэффективности дефибрилляция повторяется на фоне в/в введения 300-450 мг амиодарона и/или лидокаина 80-120 мг струйно в течение 1,5 мин. с последующим в/в капельным введением 2 мг/кг. Лидокаин эффективен в 30% случаев.

При устойчивой к лечению ЖТ восполняют недостаток электролитов в крови, назначают  $\beta$ -адреноблокаторы. Оправдана «агрессивная» тактика раннего проведения инвазивных вмешательств (ЧКВ или КШ). При рецидивах ФЖ и ЖТ на фоне антиаритмического лечения показана установка ИКД. Фармакологическая профилактика рецидивов ФЖ и ЖТ должна

быть ограничена препаратами III класса (соталол и амиодарон). Показаниями для установки имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) после ОКС/ИСТ (устанавливают ИКД не ранее чем через 1 мес. после ИМ):

- Устойчивые и неустойчивые пароксизмы ЖТ у пациентов с выраженной дисфункцией ЛЖ (фракция выброса <40%).
- Индуцированная ФЖ или устойчивая ЖТ, не купируемая антиаритмическими ЛС III класса.
- Тяжелая дисфункция ЛЖ с фракцией выброса <30-35%.

Синусовая брадикардия обычно проходит самостоятельно в течение 24 ч при выраженной брадикардии, сопровождающейся выраженными гемодинамическими нарушениями, вводят атропин 0,6-1 мг в/в. В редких случаях приходится проводить временную электрическую стимуляцию сердца.

При синусовой тахикардии назначают  $\beta$ -адреноблокаторы.

Чаще всего к тяжелым нарушениям гемодинамики приводят ЖТ, ТП с высокой кратностью желудочкового ответа, особенно при передних ИМ. В отдельных случаях ФП на фоне тяжелого поражения ЛЖ тоже может развиваться клиника шока. Метод выбора восстановления синусового ритма при всех формах острой СН – ЭИТ.

Купирование наджелудочковых тахикардий (рекомендации Американского общества сердца и Европейского общества кардиологов с изменениями)

- Наджелудочковые тахикардии с узким комплексом QRS:
  - показано: вагусные пробы, верапамил, трифосаденин;
  - возможно:  $\beta$ -адреноблокаторы, амиодарон.
- Наджелудочковые тахикардии или ФП при синдроме предвозбуждения желудочков
  - показано: прокаинамид, ЭИТ.
- Неуточненная тахикардия с широким комплексом QRS
  - показано: прокаинамид, соталол, амиодарон, ЭИТ;
  - возможно: лидокаин, трифосаденин.
- Неуточненная тахикардия с широким комплексом QRS при наличии систолической дисфункции ЛЖ
  - показано: амиодарон, ЭИТ, лидокаин [3-6].

## 7.6 Фибрилляция желудочков

Профилактика ФЖ заключается в раннем начале лечения, восстановления коронарного кровотока, использовании  $\beta$ -адреноблокаторов, контроле концентрации электролитов в крови, раннем выявлении и эффективном лечении СН. Лечение представлено на рисунке 7.1.

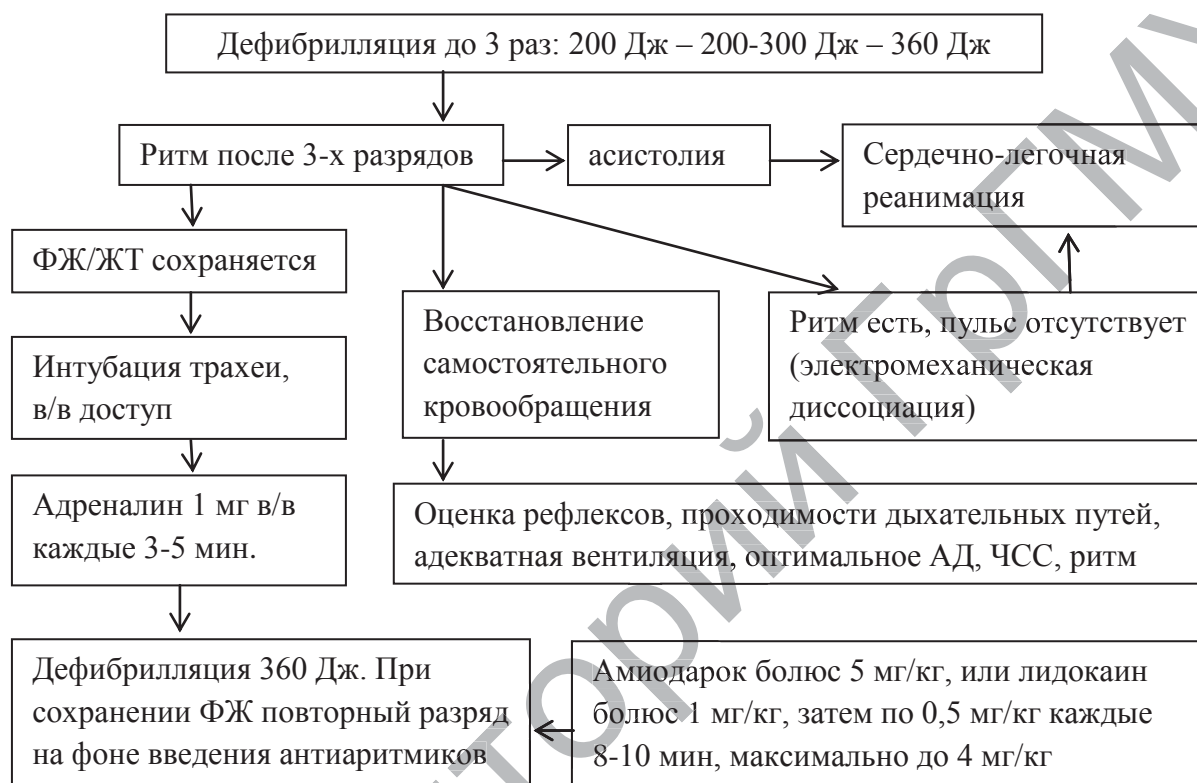


Рисунок 7.1. – Лечение фибрилляции желудочков

Для желудочковой экстрасистолии и ускоренного идиовентрикулярного ритма специального лечения не проводят [3-6].

## 7.7 Нарушения проводимости

В зависимости от локализации АВ блокады выделяют проксимальные и дистальные. От вида АВ-блокады зависит прогноз и лечебная тактика.

- Атропин при нарушениях проводимости используют в следующих случаях: синусовые брадикардии, СА-блокаде, АВ – блокаде II степени типа Мобитц I, сопровождающихся

артериальной гипотензией, ишемией миокарда, развитием или утяжелением СН, а также выскальзывающими желудочковыми аритмиями. Атропин вводят в/в 0,6-1,0 мг, при необходимости повторно с интервалами 5-10 мин. до суммарной дозы 1,5-2,0 мг.

- Показания для временной электрокардиостимуляции во время острой стадии ИМ:

- устойчивая к медикаментозному лечению синусовая брадикардия;

- АВ-блокада II степени типа Мобитц II;

- АВ-блокада III степени;

- перемежающаяся блокада ножек пучка Гиса или блокада ПНПГ в сочетании с перемежающейся блокадой ветвей ЛНПГ (независимо от давности);

- впервые возникшая (либо неопределенной давности) двухпучковая блокада;

- блокада ЛНПГ или ПНПГ в сочетании с АВ-блокадой I степени.

- Показания к имплантации постоянного электрокардиостимулятора после ИМ:

- постоянная дистальная (на уровне пучка Гиса и волокон Пуркинье) АВ-блокада II степени с блокадой ножки пучка Гиса;

- постоянная полная (на уровне пучка Гиса и волокон Пуркинье) АВ-блокада;

- преходящая АВ-блокада II или III степени в сочетании с блокадой ножек пучка Гиса;

- постоянная проксимальная (на уровне АВ-соединения) АВ-блокада II или III степени [3-6].

### **7.8 Асистолия**

- Интубация трахеи, налаживание венозного доступа, подтверждение асистолии более чем в одном отведении ЭКГ.

- Проведение непрямого массажа сердца, ИВЛ.

- Эндокардиальная стимуляция.

- Введение адреналина в дозе 1,0 мг в/в каждые 3-5 мин.

- При появлении редкого ритма вводят атропин в дозе 1 мг в/в каждые 3-5 мин. до общей дозы 0,04 мг/кг [3-6].

## **7.9 Разрывы сердца**

Разрывы сердца наблюдаются в 2-6% всех случаев ИМПИСТ и являются второй по частоте непосредственной причиной смерти пациентов в стационаре. Обычно разрывы сердца происходят в течение первой недели заболевания, но в некоторых случаях наблюдаются и позже (до 14 дня). Особо опасными считаются 1 и 3-5 сутки болезни. Чаще всего наступает разрыв свободной стенки ЛЖ. Второе по частоте из этих осложнений – разрыв межжелудочковой перегородки (МЖП). Разрыв сосочковой мышцы происходит не более чем в 1% случаев, а разрывы ПЖ и предсердий казуистически редки. Реперфузионная терапия, проведенная в рекомендуемые сроки, уменьшает количество разрывов сердца. Важнейший клинический признак разрывов сердца – внезапное, часто весьма резкое ухудшение состояния пациента, вплоть до ВС. Для внутренних разрывов сердца характерно значительное изменение аускультативной картины – появление систолического шума, обычно достаточно грубого и занимающего всю или почти всю систолу. Максимум шума и области его распространения зависят от локализации и геометрии разрыва, и при возможности использования инструментальных методов характер звуковой картины имеет меньшее значение для дифференциальной диагностики. Из инструментальных методов при разрывах сердца наибольшее значение имеет УЗИ (как трансторакальное, так и чреспищеводное). Важную дополнительную информацию может дать катетеризация правых отделов сердца и ЛА. КАГ рекомендуют проводить непосредственно перед хирургическим вмешательством – единственным эффективным методом лечения разрывов сердца, к которому следует прибегать как можно раньше, даже если гемодинамика пациента относительно стабильна [3-6].

## **7.10 Разрыв межжелудочковой перегородки**

При разрыве МЖП пациент может пожаловаться на внезапно появившуюся боль в груди, одышку, слабость. Характерен ранее не выслушивавшийся грубый систолический шум, наиболее выраженный в V точке (в редких случаях разрыва

МЖП аускультативная картина меняется мало). Важнейшие диагностические данные предоставляет эхокардиография сердца: выявление собственно дефекта МЖП, потока крови слева направо, признаки перегрузки правого желудочка. Содержание кислорода в пробах крови из правого желудочка заметно выше, чем из правого предсердия. В большинстве случаев разрыв МЖП приводит к быстро нарастающей лево- и правожелудочковой недостаточности, сопровождающейся отеком легких и, нередко, картиной шока. При небольших размерах отверстия и, соответственно, сброса крови слева направо в течение некоторого времени гемодинамика может оставаться относительно стабильной. Это не должно успокаивать врачей и служить основанием для отказа от экстренного хирургического вмешательства, т. к. размер разрыва, как правило, со временем увеличивается, и гемодинамика существенно ухудшается. Летальность даже при хирургическом лечении высока (до 50%), но она существенно ниже, чем у пациентов, которые лечатся консервативно (до 90%). Для стабилизации гемодинамики рекомендуется в/в инфузия препаратов, обладающих положительным инотропным действием и вазодилаторов (препарат выбора – нитропруссид натрия), дозировки которых подбираются индивидуально, в зависимости от клинической картины и параметров центральной гемодинамики, для исследования которых оправдан инвазивный контроль. Важный метод стабилизации гемодинамики у этих пациентов – внутриаортальная баллонная контрпульсация, на фоне которой желательны проводить и КАГ [3-6].

### ***7.11 Инфаркт сосочковой мышцы; разрыв сосочковой мышцы***

В силу анатомических особенностей чаще наблюдается инфаркт и разрыв задней сосочковой мышцы у пациентов с диафрагмальным поражением. Клинически это обычно выражается резким нарастанием признаков недостаточности ЛЖ у пациента с ранее относительно стабильной гемодинамикой. Для инфаркта, и особенно разрыва сосочковой мышцы характерно бурное нарастание отека легких, который во многих случаях сопровождается шоком. Обычно появляется выраженный

систолический шум как проявление митральной регургитации. Важную диагностическую информацию дает эхокардиография сердца: картина дисфункции или разрыва сосочковой мышцы, разрыва хорд, большая амплитуда движения стенок ЛЖ, митральная регургитация 3-4 ст. при цветном доплеровском исследовании. В отличие от разрывов МЖП, нет существенной разницы в содержании кислорода в пробах крови из правого желудочка и правого предсердия. Характерно появление гигантской волны V и высокого давления заклинивания в капиллярах легких. Как правило, пациенты нуждаются в хирургическом лечении (при разрыве папиллярной мышцы – всегда), при котором летальность в два раза ниже, чем при консервативном. Предоперационная стабилизация гемодинамики по схеме, описанной в разделе 10.3.1. В некоторых случаях выраженная митральная регургитация развивается у пациентов с ИМ без разрыва или инфаркта сосочковой мышцы как следствие обширного поражения ЛЖ с его последующей дилатацией и расширением митрального кольца или ишемией сосочковой мышцы, степень которой не приводит к ее некрозу, но является причиной тяжелой дисфункции. У этих пациентов обычно на фоне интенсивной медикаментозной терапии, особенно успешного тромболизиса или ЧКВ, постепенно (через несколько дней) удается стабилизировать гемодинамику. Однако если в дальнейшем сохраняется выраженная митральная регургитация (3-4 ст.), вновь следует вернуться к вопросу об оперативном лечении [3-6].

### **7.12 Острая аневризма ЛЖ**

Острая аневризма ЛЖ развивается обычно при обширных ИМ передней стенки ЛЖ. Наблюдается значительно реже при адекватном использовании реперфузионной терапии. При острой аневризме ЛЖ увеличивается вероятность разрыва сердца, а также таких осложнений, как СН, нарушения ритма сердца, перикардит, тромбоз полости ЛЖ, периферические ТЭ. Возможности физикальной диагностики аневризмы ЛЖ значительно уступают инструментальным методам, в первую очередь, УЗИ сердца, которое позволяет не только уточнить особенности геометрии и локальной сократительной функции

ЛЖ, но и оценить такие сопутствующие осложнения, как перикардит и тромбоз полости ЛЖ. Последний обнаруживают практически всегда при аневризме сердца и не менее чем в половине случаев обширных передних ИМ. Эхокардиография сердца позволяет уточнить такие характеристики тромбоза полости ЛЖ, как его гомогенность и подвижность свободного края, которые во многом определяют вероятность фрагментации тромба и развитие периферических ТЭ. Лечение симптоматическое, однако при сопутствующих, опасных для жизни аритмиях или тяжелой СН, плохо контролируемых медикаментозно, возможно хирургическое лечение. Продолжительная терапия антикоагулянтами непрямого действия (варфарин), в дозе, обеспечивающей поддержание МНО в диапазоне 2,0-3,0, показана при повышенной опасности периферических ТЭ и продолжается до тех пор, пока по данным УЗИ тромб не станет более плотным, гомогенным и исчезнут подвижность его свободного края или сам тромб вообще [3-6].

### **7.13 Артериальные ТЭ**

ТЭ периферических и мозговых артерий диагностируются у 3-4% пациентов с ИМПИСТ. Предрасполагающими факторами являются обширные передние ИМ, часто сопровождающиеся развитием тромбоза полости ЛЖ, локальное атеросклеротическое поражение, протромботические изменения со стороны крови, СН, ФП. Чаще всего наблюдаются (1-1,5%) и имеют наиболее неблагоприятный прогноз ТЭ мозговых сосудов. Развитие этого осложнения на фоне ТЛТ требует ее прекращения. Обычно прекращают и гепаринотерапию. Антиагрегантная терапия (АСК, клопидогрел или их комбинация, но не блокаторы ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов) продолжается в полном объеме. Обнаружение источника эмбола (обычно тромбоз полости ЛЖ) требует подключения антикоагулянтов непрямого действия (предпочтительно варфарина), что следует рассматривать скорее как меру вторичной профилактики. ФП также требует лечения антикоагулянтами непрямого действия, если это не было сделано до развития ТЭ. Если источником ТЭ служит распадающаяся бляшка в сонной артерии (данные УЗИ или МРТ), следует рассмотреть вопрос о стентировании соответствующего сосуда.

Ишемическое нарушение мозгового кровообращения может быть обусловлено не только ТЭ, но и тромбозом мелких артерий мозга, а также системными нарушениями гемодинамики, ведущими к артериальной гипотензии и развитию ишемического инсульта на фоне предсуществующего стенозирования артерий, снабжающих мозг кровью (в первую очередь сонных и позвоночных). Поэтому контроль за гемодинамикой, особенно у пожилых и имеющих анамнестические указания на нарушения мозгового кровообращения – важный метод профилактики ишемического мозгового инсульта. При ИМПСТ описаны ТЭ практически всех периферических артерий. Чаще других отмечают ТЭ артерий ног и почек. Клиническая картина ТЭ артерий ног во многом зависит от ее уровня, наличия коллатералей, выраженности сопутствующего спазма и ряда других факторов. ТЭ бедренной и даже подколенной артерий может сопровождаться тяжелыми болями и существенно влиять на общую гемодинамику. В этих случаях наряду с медикаментозной терапией (гепарин, антиагреганты и пр.) решается вопрос и об оперативном лечении – эмболэктомии. Эффективность ТЛТ оценивается неоднозначно. ТЭ почечных артерий может сопровождаться болями в поясничной области (иногда выраженными) и в животе, гематурией. При поражении крупной ветви почечной артерии могут наблюдаться подъем АД, обычно преходящий, и временная олигурия. Специального лечения, кроме обезболивания, как правило, не требуется. При массивной гематурии следует прекратить введение антикоагулянтов. ТЭ с окклюзией ствола почечной артерии встречается крайне редко. ТЭ мезентериальных артерий проявляется болями в животе, парезом кишечника; при неблагоприятном развитии – некрозом кишечника. К этому может присоединиться перитонит. У пожилых и ослабленных пациентов клиническая картина часто стерта и диагноз затруднителен. Оперативное вмешательство в этой ситуации переносится тяжело, но является единственно реальным методом лечения [3-6].

#### **7.14 Тромбоэмболия легочной артерии**

ТЭЛА и ее ветвей ранее была одним из наиболее частых осложнений ИМПСТ и непосредственной причиной смерти в 10%

больничных летальных исходов. В настоящее время эта проблема стала значительно менее острой, т.к. на фоне современной терапии, особенно более быстрой активизации пациента с ТЭЛА диагностируется не более чем в 3-5% случаев. Источник эмболов, как правило, тромбы глубоких вен ног и таза. Если у пациента имеются факторы, предрасполагающие к развитию тромбоза глубоких вен таза и ног (СН, хроническое заболевание вен ног и малого таза, ситуации, требующие длительного пребывания на постельном режиме, анамнестические указания на ТЭЛА), рекомендуется их активная профилактика, заключающаяся в гепаринотерапии (преимущество – за НМГ). Дополнительный метод профилактики тромбоза вен ног – компрессионная терапия. Продолжительность профилактики венозного тромбоза при ИМПСТ не установлена; ее разумно осуществлять как минимум до прекращения постельного режима. Диагностика и лечение ТЭЛА и тромбоза глубоких вен ног проводится по общим правилам [3-6].

### ***7.15 Перикардит***

Перикардит – частое осложнение ИМ, особенно трансмурального. В последние десятилетия он диагностируется реже, что связывают с широким использованием реперфузионной терапии. Иногда перикардит развивается как следствие медленно прогрессирующего разрыва сердца. Перикардит появляется в сроки от первых суток до нескольких недель после начала ИМ. В последнем случае обычно речь идет об особой его форме (аутоиммунной), известной как составная часть синдрома Дресслера. Клинически перикардит проявляет себя характерной болью в груди, которая иногда напоминает ишемическую. Нередко эта боль связана с дыханием и может меняться по интенсивности при перемене положения тела. Характерный аускультативный симптом перикардита – шум трения перикарда – выявляется менее чем у половины пациентов. Возможно, в ряде случаев это обусловлено его кратковременностью. Перикардит при ИМ может сопровождаться появлением жидкости в перикарде, однако лишь в исключительных случаях выпот столь значителен, что оказывает влияние на гемодинамику. Перикардиту, как правило, сопутствуют изменения ЭКГ – подъем

сегмента ST с характерной вогнутостью и депрессией интервала PR. В менее выраженных случаях изменения ЭКГ могут ограничиваться динамикой зубца T. Накопление жидкости в перикарде, так же как и контроль за изменением ее количества, осуществляется с помощью эхокардиографии. Это особо важно, в частности, для решения вопроса о возможности продолжения лечения антикоагулянтами (при быстром накоплении жидкости рекомендуется их отмена). Изменения маркеров некроза миокарда при перикардите малоинформативны. В большинстве случаев сам перикардит не оказывает влияния на прогноз заболевания. Вместе с тем он обычно сопутствует обширным трансмуральным поражениям, при которых чаще наблюдаются СН и другие осложнения. Поэтому прогноз у этой группы пациентов в целом менее благоприятен, чем при ИМП/ST без перикардита. Лечение перикардита при ИМ начинают с назначения АСК, доза которой при упорных болях до 2,0-3,0 г/сут (0,5 г каждые 4-6 ч). Хорошим обезболивающим эффектом обладают нестероидные противовоспалительные препараты. Мощным анальгетическим действием обладают глюкокортикоиды, однако их относят к лекарствам резерва, как и нестероидные противовоспалительные препараты, из-за неблагоприятного влияния на процессы тромбообразования, рубцевания и, возможно, увеличения вероятности разрыва сердца [3-6].

### ***7.16 Повторная ишемия миокарда. Ранняя постинфарктная стенокардия. Повторный ИМ***

Повторная ишемия миокарда (ранняя постинфарктная стенокардия) нередко наблюдается у перенесших ИМ еще в период госпитализации. Она проявляется ангинозными приступами покоя или малых напряжений и не обязательно сопровождается динамикой ЭКГ. Следует отличать раннюю постинфарктную стенокардию от болей, обусловленных перикардитом (характер боли, схожесть приступа с имевшими место до развития ИМ, реакция на нитроглицерин и пр.). В большинстве случаев ранняя постинфарктная стенокардия обусловлена ухудшением коронарного кровотока в той же области, в которой развился ИМ, послуживший основанием для

госпитализации. В её основе может лежать как ретромбоз (частичный или полный), так и сопутствующие обстоятельства, такие как повышение АД, нарушения ритма сердца вследствие увеличения потребности миокарда в кислороде или анемия, снижающая кислородную емкость крови. В некоторых случаях ретромбоз и даже реокклюзия коронарного сосуда протекают без яркой клинической картины и остаются нераспознанными. Ишемия в раннем постинфарктном периоде может иметь в своей основе другую нестабильную бляшку, иногда расположенную в другой КА. Ранняя постинфарктная стенокардия рассматривается как вариант нестабильной стенокардии. В ряде случаев (4-7%) повторная ишемия миокарда приводит к распространению первичного очага поражения – развитию повторного ИМ. Постановка диагноза повторного ИМ тем труднее, чем короче промежуток времени между этими двумя событиями. Это объясняется тем, что ЭКГ и биохимические изменения крови, обусловленные первичным поражением, могут препятствовать распознаванию новых участков некроза. Диагноз повторного ИМ выставляют при ангинозном приступе, длящемся не менее 20 мин. и подъеме биомаркеров некроза миокарда. В случаях, когда значения биохимических маркеров некроза в крови еще остаются повышенными после недавно перенесенного ИМ, диагноз повторного ИМ выставляют при подъеме сердечного тропонина или МВ КФК не менее чем на 20% от уровня, отмеченного сразу после ангинозного приступа (при условии, что временной интервал до повторного забора крови составляет как минимум 3-6 ч). Ангинозный приступ нередко сопровождается динамикой ЭКГ. При повторении ангинозного приступа в ранние сроки заболевания помощь в распознавании распространения очага некроза или развития некроза в другой области может оказать исследование концентрации миоглобина, т.к. его нормализация происходит раньше других маркеров некроза миокарда, используемых в настоящее время. Повторный ИМ часто сопровождается развитием или прогрессированием СН и нарушениями ритма сердца. Прогноз пациентов с ранней постинфарктной стенокардией, тем более повторным ИМ, значительно ухудшается. Лечение ранней постинфарктной ишемии сводится к интенсификации медикаментозной терапии: в/в инфузии нитратов, усилению (если это возможно) терапии

β-блокаторами, возобновлению лечения гепарином, интенсификации антиагрегантной терапии (добавление к АСК клопидогрела, если ранее он не использовался). Начальная доза клопидогрела составляет 600 мг, если не предполагается экстренная КАГ; поддерживающая 75 мг 1 раз в сутки. Если планируется экстренная ЧКВ, а пациент до этого не получал препарат, начальная доза клопидогрела может быть увеличена до 600 мг. Метод выбора при ранней постинфарктной стенокардии и особенно при повторном ИМ – безотлагательное проведение КАГ и срочная реваскуляризация миокарда (предпочтительна ЧКВ, однако при соответствующей клинической картине и анатомии коронарного русла решается вопрос об операции КШ). Если у пациента повторный ИМ/ИСТ, а проведение ЧКВ невозможно, рекомендуется ТЛТ. Повторная ТЛТ в этих условиях значительно менее эффективна, чем ЧКВ. Следует также помнить, что повторное введение стрептокиназы или препаратов, сделанных на ее основе, через 5 суток относительно противопоказано [3-6].

### **Заключение к части I**

Сердечно-сосудистые заболевания – глобальная проблема. Критически важно понимание значения и влияния ИБС на общество. Изменения клинического определения ОКС, критериев и биомаркеров способствуют нашему пониманию и стремлению к улучшению общественного здравоохранения. ОКС для клиницистов имеет важное и непосредственно терапевтическое значение. Стандарты, приведенные в данной части монографии, направлены на улучшение терапии и диагностики в области сердечно-сосудистых заболеваний и подходят при эпидемиологических исследованиях.

# БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

## Список использованных источников

1. Горбачев, В.В. Ишемическая болезнь сердца: учеб. пособие для слушателей системы последипломн. мед. образования / В.В. Горбачев. – Минск: Выш. шк., 2008. – 479 с.
2. Диагностика и лечение острых коронарных синдромов с подъемом без подъема сегмента ST на ЭКГ. Национальные рекомендации / А.Г. Мрочек [с соавт.]. – Минск, 2010 – 64 с.
3. Инфаркт миокарда: диагностика и лечение: пособие для врачей / Л.З. Полонецкий [и др.]; под ред. Л.З. Полонцкого. – Минск: ДокторДизайн, 2005. – 112 с.
4. Кардиология. Национальные рекомендации: краткое издание / Ю.Н. Беленков [и др.]; под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012 – 864 с.
5. Клинические рекомендации Европейского общества кардиологов – 2007. – М.:МЕДИЭкспо, 2008 – 186 с.
6. Неотложная кардиология и функциональная диагностика : учеб.-метод. пособие / Н.П. Митьковская [и др.]. – Минск : БГМУ, 2010. – 288 с.
7. Об утверждении алгоритма оказания медицинской помощи пациентам с артериальной гипертензией, острым коронарным синдромом и острым нарушением мозгового кровообращения на амбулаторном этапе : Приказ Министерства здравоохранения Респ. Беларусь, 9 фев. 2012 г., № 155 // Эталон – Беларусь [Электронный ресурс] / Нац. Центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2012.
8. Пристром, А.М. Острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST: учебно-методическое пособие: 2-е изд. [доп. и перераб.] А.М. Пристром, А.В. Пырочкин. – Минск: Бел МАПО, 2014. – 27с.
9. Пристром, А.М. Инфаркт миокарда (классификация, клиническое течение, диагностика) / А.М. Пристром, А.В. Пырочкин. – Минск: БелМАПО, 2013. – 23 с.
10. Пристром, А.М. Инфаркт миокарда со стойким подъемом сегмента ST / А.М. Пристром // Кардиология в Беларуси. – 2014. – № 1. – С. 92–100.
11. A comparison of cardiac troponin T and creatine kinase-MB for patient evaluation after cardiac surgery / J.L. Januzzi [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2002. – Vol. 39. – P. 1518–1523.
12. A new terminology for the left ventricular walls and for the location of myocardial infarcts that present Q wave based on the standard of cardiac magnetic resonance imaging. A statement for healthcare professionals from a Committee appointed by the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiography / A. Bayes de Luna [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 1755–1760.

13. A suggested roadmap for cardiovascular ultrasound research for the future / S. Kaul [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2011. – Vol. 24. – P. 455–464.

14. Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions / D.E. Cutlip [et al.] // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115. – P. 2344–2351.

15. ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / P.T. O’Gara [et al.] // *Circulation.* – 2013. – Vol. 127. – P. 529–555.

16. Acute coronary care in the elderly, part I. Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology / K.P. Alexander [et al.] // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115. – P. 2549–2569.

17. Acute myocardial infarction with isolated ST-segment elevation in posterior chest leads V7–V9. Hidden ST-segment elevations revealing acute posterior infarction / S. Matetzky [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 1999. – Vol. 34. – P. 748–753.

18. Adjunctive devices in primary or rescue PCI: a meta-analysis of randomized trials / F. Burzotta [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2008. – Vol. 123. – P. 313–321.

19. American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology/World Heart Federation Universal Definition of Myocardial Infarction Classification System and the risk of cardiovascular death: observations from the TRITON-TIMI 38 Trial (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel– Thrombolysis in Myocardial Infarction 38) / M.P. Bonaca [et al.] // *Circulation.* – 2012. – Vol. 125. – P. 577–583.

20. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T Assay / E. Giannitsis [et al.] // *Clin Chem.* – 2010. – Vol. 56/ – P. 254–261.

21. Apple, F.S. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary / F.S. Apple FS [et al.] // *Clin Chem.* – 2005. – Vol. 51. – P. 810–824.

22. Apple, F.S. Christenson RH. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: Analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes / F.S. Apple [et al.] // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115. – P. e352–e355.

23. Apple, F.S. Defining the serum 99th percentile in a normal reference population measured by a high-sensitivity cardiac troponin I assay / F.S. Apple, P.A. Simpson, M.M. Murakami // *Clin Biochem.* – 2010. – Vol. 43. – P. 1034–1036.

24. Apple, F.S. IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac

Biomarkers. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays / F.S. Apple, P.O. Collinson // *Clin Chem.* – 2012. – Vol. 58. – P. 54–61.

25. Assessing the requirement for the six-hour interval between specimens in the American Heart Association classification of myocardial infarction in epidemiology and clinical research studies / A.R. MacRae [et al.] // *Clin Chem.* – 2006. – Vol. 52. – P. 812–818.

26. Association between CK-MB elevation after percutaneous or surgical revascularization and three-year mortality / S.J. Brener [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 1961–1967.

27. Association of myocardial enzyme elevation and survival following coronary artery bypass graft surgery / M. Domanski [et al.] // *JAMA.* – 2011. – Vol. 305. – P. 585–589.

28. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population / J.A. de Lemos [et al.] // *JAMA.* – 2010. – Vol. 304. – P. 2503–2512.

29. Baseline troponin level: key to understanding the importance of post-PCI troponin elevations / W.L. Miller [et al.] // *Eur Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 1061–1069.

30. Beek, A.M. Cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction / A.M. Beek, A.C. van Rossum // *Heart.* – 2010. – Vol. 96. – P. 237–243.

31. Being rational about (im) – precision: a statement from the Biochemistry Subcommittee of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/ World Heart Federation Task Force for the definition of myocardial infarction / A.S. Jaffe [et al.] // *Clin Chem.* – 2010. – Vol. 56. – P. 941–943.

32. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction / G.W. Stone [et al.] // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 2218–2230.

33. Bugiardini, R. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography / R. Bugiardini, O. Manfrini, G.M. De Ferrari // *Arch Intern Med.* – 2006. – Vol. 166. – P. 1391–1395.

34. Burke A.P. 34th Bethesda Conference: Task force #2–What is the pathologic basis for new atherosclerosis imaging techniques? / A.P. Burke [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 1874–1886.

35. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Study Group. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: Impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction / B.R. Chaitman [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120. – P. 2529–2540.

36. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study / P.J. Vlaar [et al.] // *Lancet.* – 2008. –

Vol. 371. – P. 1915–1920.

37. Cardiac imaging after myocardial infarction / F.A. Flachskampf [et al.] // *Heart J.* – 2011. – Vol. 32. – P. 272–283.

38. Cardiac sympathetic imaging with mIBG in heart failure / I. Carrio [et al.] // *J Am Coll Cardiol Imaging* – 2010. – Vol. 3. – P. 92–100.

39. Cardiac troponin after major vascular surgery: The role of perioperative ischemia, preoperative thallium scanning, and coronary revascularization / G. Landesberg [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 569–575.

40. Cardiac troponin I: Its contribution to the diagnosis of perioperative myocardial infarction and various complications of cardiac surgery / M.O. Benoit [et al.] // *Crit Care Med.* – 2001. – Vol. 29. – P. 1880–1886.

41. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the atherosclerosis risk in communities study / J.T. Saunders [et al.] // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123. – P. 1367–1376.

42. Clinical and therapeutic profile of patients presenting with acute coronary syndromes who do not have significant coronary artery disease. The Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) trial Investigators / M.T. Roe [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 1101–1106.

43. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity / P.A. Gurbel [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 2908–2913.

44. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction / S. Matetzky [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 3171–3175.

45. Cohen, M.C. Histological analysis of coronary artery lesions in fatal postoperative myocardial infarction / M.C. Cohen, T.H. Aretz // *Cardiovasc Pathol.* – 1999. – Vol. 8. – P. 133–139.

46. Comparison of cardiac troponin T and I and CK-MB for the detection of minor myocardial damage during interventional cardiac procedures / B.M. Harris [et al.] // *Clin Biochem.* – 2000. – Vol. 37. – P. 764–769.

47. Correlation of postmortem anatomic findings with electrocardiographic changes in patients with myocardial infarction: retrospective study of patients with typical anterior and posterior infarcts / R.M. Savage [et al.] // *Circulation.* – 1977. – Vol. 55. – P. 279–285.

48. Davies M.J. The pathophysiology of acute coronary syndromes / M.J. Davies // *Heart.* – 2000. – Vol. 83. – P. 361–366.

49. Determination of Troponin I release after CABG surgery / J. Noora [et al.] // *J Card Surg.* – 2005. – Vol. 20. – P. 129–135.

50. Diagnostic application of the universal definition of myocardial infarction in the intensive care unit / K. Thygesen [et al.] // *Curr Opin Crit Care.* – 2008. – Vol. 14. – P. 543–548.

51. Does silent myocardial infarction add prognostic value in ST-elevation myocardial infarction? Insights from the Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction (APEX-AMI) trial / M. Toma [et al.] // *Am Heart J.* – 2010. – Vol. 160. – P. 671–677.

52. Effects of off-pump versus on-pump coronary surgery on reversible and irreversible myocardial injury: a randomized trial using cardiovascular magnetic resonance imaging and biochemical markers / J.B. Selvanayagam [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 345–350.

53. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. The RESTORE Investigators. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P. 1445–1453.

54. Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle branch block / E.B. Sgarbossa [et al.] // *N Engl J Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 481–487.

55. Electrocardiographic findings in acute right ventricular infarction: sensitivity and specificity of electrocardiographic alterations in right precordial leads V4R, V3R, V1, V2 and V3 / J. Lopez-Sendon [et al.] // *Am Coll Cardiol.* – 1985. – Vol. 6. – P. 1273–1279.

56. Elevated cardiac troponin is an independent risk factor for short- and long-term mortality in medical intensive care unit patients / L. Babuin [et al.] // *Crit Care Med.* – 2008. – Vol. 36. – P. 759–765.

57. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study on women with chest pain and normal angiograms / R. Bugiardini [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 2518–2523.

58. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction / S.G.Ellis [et al.] // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 2205–2217.

59. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion / E. Falk // *Circulation.* – 1985. – Vol. 71. – P. 699–708.

60. Fleisher, L.A. Postoperative myocardial ischemia: etiology of cardiac morbidity or manifestation of underlying disease? / L.A. Fleisher, A.H. Nelson, S.H. Rosenbaum // *J Clin Anesth.* – 1995. – Vol. 7. – P. 97–102.

61. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography / M.E. Bertrand [et al.] // *Circulation.* – 1982. – Vol. 65. – P. 1299–1306.

62. Glass C.K. Atherosclerosis. the road ahead / C.K. Glass, J.L.Witztum // *Cell.* – 2001. – Vol. 104. – P. 503–516.

63. Gustavsson, C.G. Troponin must be measured before and after PCI to diagnose procedure-related myocardial injury / C.G. Gustavsson, O. Hansen, B. Frennby // *Scand Cardiovasc J.* – 2004. – Vol. 38. – P. 75–79.

64. Hamm C.W. Acute coronary syndrome without ST elevation:

implementation of new guidelines / C.W. Hamm, M. Bertrand. Braunwald // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358. – P. 1533–1538.

65. Herrman, J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update / J. Herrman // *Eur Heart J*. – 2005. – Vol. 26. – P. 2493–2519.

66. High sensitivity troponin T concentrations in patients undergoing noncardiac surgery: a prospective cohort study / P.A. Kavsak [et al.] // *Clin Biochem*. – 2011. – Vol. 44. – P. 1021–1024.

67. High-sensitivity cardiac troponin I measurement for risk stratification in a stable high-risk population / P.A. Kavsak [et al.] // *Clin Chem*. – 2011. – Vol. 57. – P. 1146–1153.

68. Hoffmann U, Brady TJ, Muller J. Cardiology patient page. Use of new imaging techniques to screen for coronary artery disease / U. Hoffmann, T.J. Brady, J. Muller // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. e50–53.

69. Horan, L.G. Significance of the diagnostic Q wave of myocardial infarction / L.G. Horan, N.C. Flowers NC, J.C. Johnson // *Circulation*. – 1971. – Vol. 43. – P. 428–436.

70. Implementation of a sensitive troponin I assay and risk of recurrent myocardial infarction and death in patients with suspected acute coronary syndrome / N.L. Mills [et al.] // *JAMA*. – 2011. – Vol. 305. – P. 1210–1216.

71. Incidence and predictors of silent myocardial infarction in type 2 diabetes and the effect of fenofibrate: an analysis from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes study / D.C. Burgess [et al.] // *Eur Heart J*. – 2010. – Vol. 31. – P. 92–99.

72. Incidence, predictors, and significance of abnormal cardiac enzyme rise in patients treated with bypass surgery in the arterial revascularization therapies study (ARTS) / M.A. Costa [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 2689–2693.

73. Incidence, time course, and predictors of early malignant ventricular arrhythmias after non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with early invasive treatment / K. Rahimi [et al.] // *Eur Heart J*. – 2006. – Vol. 27. – P. 1706–1711.

74. Increased mortality after coronary artery bypass graft surgery is associated with increased levels of postoperative creatine kinase-myocardial band isoenzyme release / K. Klatte [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2001. – Vol. 38. – P. 1070–1077.

75. In-stent restenosis in the drug-eluting era / G.D. Dangas [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2010. – Vol. 56. – P. 1897–1907.

76. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death / M.J. Davies [et al.] // *Circulation*. – 1986. – Vol. 73. – P. 418–427.

77. Italian Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and Society for Invasive Cardiology–GISE Investigators Prognostic value of isolated troponin I elevation after percutaneous coronary intervention / C. Cavallini [et al.] – 2010. – Vol. 3. – P. 431–435.

78. Jaffe, A.S. Biomarkers in acute cardiac disease /A.S. Jaffe, L. Babuin, F.S. Apple // J Am Coll Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – P. 1–11.
79. Jaffe, A.S. Chasing troponin: how low can you go if you can see the rise? / A.S. Jaffe // J Am Coll Cardiol. – 2006. – Vol.48. – P. 1763–1764.
80. Jennings, R.B. Structural changes in myocardium during acute ischemia / R.B. Jennings, C.E. Ganote // Circ Res. – 1974. – Vol. 35. – Suppl. 3. – P. 156–172.
81. Josan K. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials / K. Josan, S.R. Majumdar, F.A. McAlister // CMAJ. – 2008. – Vol. 178. – P. 576–584.
82. Kim, H.W. Cardiovascular magnetic resonance in patients with myocardial infarction / H.W. Kim, A. Faraneh-Far, R.J. Kim // J Am Coll Cardiol. – 2010. – Vol. 55. – P. 1–16.
83. Lansky, A.J. Periprocedural myocardial infarction: prevalence, prognosis, and prevention / A.J. Lansky, G.W. Stone // Circ Cardiovasc Interv. – 2010. – Vol. 3. – P. 602–610.
84. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes / P. Libby // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 365–372.
85. Long-term cardiovascular mortality after procedure-related or spontaneous myocardial infarction in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: A collaborative analysis of individual patient data from the FRISC II, ICTUS, and RITA-3 Trials (FIR) / P. Damman [et al.] // Circulation. – 2012. – Vol. 125. – P. 568–576.
86. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction / J.A. Suwaidi [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 101. –P. 948–954.
87. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation / T. Geisler [et al.] // Eur Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 2420–2425.
88. Mcfarlane, P.W. Age, sex, and the ST amplitude in health and disease / P.W. Mcfarlane // J Electrocardiol. – 2001. – Vol. 34. – P. S35–S41.
89. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease / H.R. Reynolds [et al.] // Circulation. – 2011.– Vol. 124. – P. 1414–1425.
90. Morrow, D.A. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical characteristics and utilization of biochemical markers of acute coronary syndromes / D.A. Morrow [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. e356–e375.
91. Multimodality cardiovascular molecular imaging, Part II / M. Nahrendorf [et al.] // Circ Cardiovasc Imaging. – 2009. – Vol. 2. – P. 56–70.
92. Multimodality imaging of myocardial injury and remodeling / C.M. Kramer [et al.] // J Nucl Med. – 2010. – Vol. 51. – P. 107S–121S.
93. Myocardial injury in critically ill medical patients: A surprisingly frequent complication /T.M. Guest [et al.] // JAMA. – 1995. – Vol. 273. – P. 1945–1949.

94. Myocardial ischemia, cardiac troponin, and long-term survival of high-cardiac risk critically ill intensive care unit patients / G. Landesberg [et al.] // *Crit Care Med.* – 2005. – Vol. 33. – P. 1281–1287.

95. Myonecrosis after revascularization procedures / R.M. Califf [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 1998. – Vol. 31. – P. 241–251.

96. New definition of myocardial infarction: impact on long-term mortality / W. Hochholzer [et al.] // *Am J Med.* – 2008. – Vol. 121. – P. 399–405.

97. New P2Y<sub>12</sub> inhibitors versus clopidogrel in percutaneous coronary intervention: a meta-analysis / A. Bellemain-Appaix [et al.] // *A J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 56. – P. 1542–1551.

98. Nguyen T.A. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence / T.A. Nguyen, J.G. Diodati, C. Pharand // *J Am Coll Cardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 1157–1164.

99. North American Society of Cardiovascular Imaging; European Society of Cardiac Radiology / A.E. Stillman [et al.] // *Int J Cardiovasc Imaging* . – 2011. – Vol. 27. – P. 7–24.

100. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial // *Lancet.* – 2000. – Vol. 356. – P. 2037–2044.

101. Plasma 99th percentile reference limits for cardiac troponin and creatine kinase MB mass for use with European Society of Cardiology/American College of Cardiology consensus recommendations / F.S. Apple [et al.] // *Clin Chem.* – Vol. 49. – P. 1331–1336.

102. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy / M. Roffi [et al.] // *Eur Heart J.* – 2002. – Vol. 23. – P. 1441–1448.

103. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention / E. Boersma [et al.] // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100. – P. 2045–2048.

104. POISE (PeriOperative ISchemic Evaluation) Investigators. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study / P.J. Devereaux [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2011. – Vol. 154. – P. 523–528.

105. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE) / K.A. Fox [et al.] // *BMJ.* – 2006. – Vol. 333. – P. 1091.

106. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events / C.B. Granger [et al.] // *Arch Intern Med.* – 2003. – Vol. 163. – P. 2345–2353.

107. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial / A.W. Van't Hof [et al.]

// Lancet. – 2008. – Vol. 372. – P. 537–546.

108. Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (PEACE) Trial Investigators. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease / T. Omland T [et al.] // N Engl J Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 2538–2547.

109. Profiles of serial changes in cardiac troponin T concentrations and outcome in ambulatory patients with chronic heart failure / W.L. Miller [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2009. – Vol. 54. – P. 1715–1721.

110. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project. a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes // Am Heart J. – 2001. – Vol. – 141. – P. 190–199.

111. Reinfarction after percutaneous coronary intervention or medical management using the universal definition in patients with total occlusion after myocardial infarction: Results from long-term follow-up of the Occluded Artery Trial (OAT) cohort / H.D. White [et al.] // Am Heart J. – 2012. – Vol. 163. – P. 563–571.

112. Relationship between postoperative cardiac troponin I levels and outcome of cardiac surgery / B.L. Croal [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 1468–1475.

113. Relationship of irreversible myocardial injury to troponin I and creatine kinase-MB elevation after coronary artery bypass surgery: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging / J.B. Selvanayagam [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2005. – Vol. 45. – P. 629–631.

114. Schuleri, K.H. Assessment of coronary blood flow with computed tomography and magnetic resonance imaging / K.H. Schuleri, R.T. George, A.C. Lardo // J Nucl Cardiol. – 2010. – Vol. 17. – P. 582–590.

115. Sheifer, S.E. Unrecognized myocardial infarction / S.E. Sheifer, T.A. Manolio, B.J. Gersh // Ann Intern Med. – 2001. – Vol. 135. – P. 801–811.

116. Significance of periprocedural myonecrosis on outcomes following percutaneous coronary intervention / A.Jr. Prasad [et al.] // Circ Cardiovasc Intervent. – 2008. – Vol. 1. – P. 10–19.

117. Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium / M.B. Leon [et al.] // Eur Heart J. – 2011. – Vol. 32. – P. 205–217.

118. Taegtmeyer, H. Tracing cardiac metabolism in vivo: one substrate at a time / H. Taegtmeyer // J Nucl Med. – 2010. – Vol. 51. – P. 80S–87S.

119. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation / P.G. Steg [et al.] // Eur Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 2569–2619.

120. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain / E.A. Amsterdam [et al.] // Circulation. – 2010. – Vol. 122. – P. 1756–1776.

121. The early glycoprotein IIb/IIIa inhibition in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (EARLY ACS) trial: a randomized placebo-controlled trial evaluating the clinical benefits of early front-loaded eptifibatid in the treatment of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome—study design and rationale / R.P. Giugliano [et al] // *Am Heart J.* – 2005. – Vol. 149. – P. 994–1002.

122. The effect of changing diagnostic algorithms on acute myocardial infarction rates / R. Luepker [et al.] // *Ann Epidemiology.* – 2011. – Vol. 21. – P. 824–829.

123. The pathologic basis of Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: a cardiovascular magnetic resonance study / J.C. Moon [et al] // *J Am Coll Cardiol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 554–560.

124. The quantification of infarct size / R.J. Gibbons [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 1533–1542.

125. The role of cardiovascular magnetic resonance in patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries / R.G. Assomull [et al.] // *Eur Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 1242–1249.

126. Thiele H. Percutaneous left ventricular assist devices in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock / H. Thiele, R.W. Smalling, GC Schuler // *Eur Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 2057–2063.

127. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention / T. Svilaas [et al] *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 557–567.

128. Thygesen K. Universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J.S. Alpert, H.D. White // *Eur Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 2525–2538.

129. Thygesen, K. ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J.S. Alpert, H.D. White // *Eur Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 2525–2538.

130. Thygesen, K. Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care / K. Thygesen [et al.] // *Eur Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2197–2204.

131. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: a Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis / P.G. Steg [et al.] // *Circulation.* – 2010. – Vol. 122. – P. 2131–141.

132. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI / P. de Araujo Goncalves [et al] // *Eur Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 865–872.

133. Timing of peak troponin T and creatine kinase-MB elevations after percutaneous coronary intervention / W.L. Miller [et al.] // *Chest.* – 2004. – Vol. 25. – P. 275–280.

134. Troponin elevation after percutaneous coronary intervention directly represents the extent of irreversible myocardial injury: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging / J.B. Selvanayagam [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P. 1027–1032.

135. Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications / R.D. Kociol [et al.] *J Am Coll Cardiol*. – 2010. – Vol. 56. – P. 1071–1078.

136. Troponin T levels in detection of perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery / R. Kovacevic [et al.] // *Clin Lab*. – 2004. – Vol. 50. – P. 437–445.

137. Twenty-two year trends in incidence of myocardial infarction, CHD mortality, and case-fatality in four US communities, 1987 to 2008 / W. Rosamond [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125. – P. 1848–1857.

138. Use of biochemical markers of infarction for diagnosing perioperative myocardial infarction and early graft occlusion after coronary artery bypass surgery / L. Holmvang [et al.] // *Chest*. – 2002. – Vol. 121. – P. 103–111.

139. Usefulness of ST-segment elevation in lead III exceeding that of lead II for identifying the location of the totally occluded coronary artery in inferior wall myocardial infarction / P.J. Zimetbaum [et al.] // *Am J Cardiol*. – 1998. – Vol. 81. – P. 918–919.

140. Utility of left bundle branch block as a diagnostic criterion for acute myocardial infarction / S. Jain [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2011. – Vol. 107. – P. 1111–1116.

141. Value of the electrocardiogram in localizing the occlusion site in the left anterior descending coronary artery in acute anterior myocardial infarction / D.J. Engelen [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 1999. – Vol. 34. – P. 389–395.

142. Wang, K. ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction / K. Wang, R.W. Asinger, H.J. Marriott // *N Engl J Med*. – 2003. – Vol. 349. – P. 2128–2135.

143. White, H.D. Pathobiology of troponin elevations / H.D. White // *J Am Coll Cardiol*. – 2011. – Vol. 57. – P. 2406–2408.

144. White, H.D. The prequel. Defining prognostically important criteria in the periprocedural PCI troponin saga / H.D. White // *Circ Cardiovasc Interv*. – 2012. – Vol. 5. – P. 142–145.

145. Why all the struggle about CK-MB and PCI? / A.S. Jaffe [et al.] // *Eur Heart J*. – 2012. – Vol. 33. – P. 1046–1048.

146. Writing group on behalf of the participating experts of the WHO consultation for revision of WHO definition of myocardial infarction. World Health Organization definition of myocardial infarction / S. Mendis [et al.] // *Int J Epidemiol*. – 2011. – Vol. 40. – P. 139–146.

Zimetbaum, P.J. Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction / P.J. Zimetbaum // *N Engl J Med*. – 2003. – Vol. 348. – P. 933–940.

## **ЧАСТЬ II**

# **РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 И АКТИВНОСТИ РЕЦЕПТОРОВ К АНГИОТЕНЗИНУ II 1 ТИПА В ЭКСПРЕССИИ БЕЛКА $CCN_1$ В МИОКАРДЕ ПРИ ПОСТИНФАРКТНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

### **1. Аналитический обзор литературы**

В последнее время внимание и усилия многих исследователей направлены на разработку альтернативных методов улучшения кровоснабжения ишемизированных тканей. Одним из таких методов является индукция роста сосудов, доставляющих кровь к поврежденному участку органа или ткани [93].

Терапевтический ангиогенез, который нередко называют биологическим шунтированием, представляет собой новую тактику улучшения перфузии ишемизированных тканей путем усиления естественных, но недостаточных процессов неоваскуляризации. Разработке данной лечебной тактики способствовали полученные научные данные о молекулярных и клеточных механизмах регуляции роста и ремоделирования кровеносных сосудов. Толчок к интенсивному исследованию этих механизмов был дан Джоном Фолкманом, предложившим гипотезу о том, что прогрессирующее развитие злокачественных опухолей зависит от их васкуляризации [125]. Как известно, рост и образование сосудов в постнатальном периоде развития организма осуществляется через ангио-, артерио- и васкулогенез.

#### ***1.1 Ангио-, артерио- и васкулогенез в норме и при патологии***

Ангиогенез представляет собой образование новых капилляров от посткапиллярных венул, после чего развивается точно синхронизированная во времени и пространстве цепь событий, направленных на увеличение пропускной способности сосуда, его дестабилизацию, ремоделирование вокруг сосудистой матрицы, ослабление межклеточных связей, пролиферацию и миграцию клеток эндотелия, а впоследствии – образование и

созревание капиллярной сети [82, 83, 84]. Одновременно происходит зависимое от VEGF увеличение свободного пула предшественников клеток эндотелия. Известны 5 VEGF изоформ: VEGF-121, 145, 165, 189 и 206, различающихся количеством аминокислот. Все формы являются митогенными по отношению к сосудистым эндотелиальным клеткам и стимулируют рост кровеносных сосудов. Преобладающей формой является VEGF-165, а наиболее редко встречающейся – изоформа-VEGF-206. Существует предположение, что VEGF-189 стимулирует исключительно пролиферацию эндотелиальных клеток, тогда как VEGF-165 может способствовать их сцеплению и формированию собственно сосуда. Функции каждой из изоформ до конца не определены, но все они «замыкаются» на эндотелиальных клетках, вызывая их пролиферацию и миграцию. После воздействия HIF-1 $\alpha$  (индуцируемый гипоксией фактор-1 $\alpha$ ) в ткани возникает экспрессия VEGF и вызванная этим вазодилатация, а также увеличение пропускной способности сосуда, что является эффектом рецептора VEGF-2 (тип 2 рецептор фактора роста эндотелия сосудов), и в результате активируется синтез оксида азота [85]. Это делает возможным проникновение белков плазмы во внеклеточный матрикс, а также образование соответствующих условий для последующей миграции клеток эндотелия. Эффекты эти обусловлены ангиопоэтином 1, являющимся агонистом рецептора Tie 2 (тип 2 рецептор тирозинкиназы), играющим роль в созревании и поддержании правильной функции сосудов [62, 93]. В свою очередь антагонист Tie2 – ангиопоэтин 2 – дестабилизирует структуру сосуда, активирует миграцию клеток эндотелия и увеличивает секрецию и активацию металлопротеиназ [63]. В случае присутствия ростовых факторов, таких как VEGF или FGF (фактор роста фибробластов), действие ангиопоэтина 2 провоцирует образование новых сосудов, в то же время их недостаток приводит к деградации капилляров и апоптозу эндотелиальных клеток [93]. В этом процессе особо важным звеном является модификация белков межклеточной матрицы, в чём участвуют как клетки эндотелия, фибробласты, осевшие неподвижные макрофаги и мастоциты, так и белки плазмы. Исследования, выполненные на трансгенных животных, показали существенную роль урокиназы и металлопротеиназы в

модификации белков межклеточной связи, что создаёт возможность для образования сети сосудов [54, 81, 84, 91, 208]. Обратным действием обладают TIMP-1 (ингибитор металлопротеиназ-1) и TIMP-3 (ингибитор металлопротеиназ-3), а также PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена-1). Белок CCN<sub>1</sub> является субстанцией, которая также индуцирует экспрессию проангиогенных факторов: VEGF-A (фактор роста эндотелия сосудов-A), VEGF-C (фактор роста эндотелия сосудов-C) и также ферментов, связанных с модификацией межклеточного матрикса MMP-1 (матриксная металлопротеиназа 1), MMP-3 (матриксная металлопротеиназа 3) и урокиназы [88, 152, 221]. Белок CCN<sub>1</sub>, выделенный в межклеточное пространство, освобождает связанный с протеогликанами bFGF и способствует его связыванию с рецепторами [100], при этом активация MMP-3 провоцирует освобождение VEGF-A и его связь с белками межклеточного пространства [169]. После дестабилизации существующих сосудов и подготовки межклеточного пространства происходит пролиферация и миграция клеток эндотелия. В данном процессе участвует множество факторов, взаимозависимость которых до конца не удалось выяснить. В свою очередь VEGF-B (фактор роста эндотелия сосудов-B) стимулирует главным образом ангиогенез, связанный с патологическими состояниями, возникающими в результате ишемии миокарда или в процессах новообразования. Необычайно важную роль в ангиогенезе, и особенно постнатальном, играет фактор роста ложа сосуда PlGF (плацентарный ростовой фактор), который стимулирует рост сосудов в ответ на ишемию, повреждение тканей [167]. Его действие сопряжено также со связыванием VEGFR-1 (рецептор 1 для фактора роста эндотелия сосудов) и потенциацией эффектов активации рецептора VEGFR-2 (рецептор 2 для фактора роста эндотелия сосудов) через VEGF. Другие ростовые факторы, такие как PDGF (тромбоцитарный фактора роста) и HGF (фактор роста гепатоцитов), как оказалось, не обязательны для физиологического течения ангиогенеза [208]. Ключевую роль в ангиогенезе также играют интегрины, особенно  $\alpha_v$  и  $\beta_3$ , ингибирование которых заметно тормозит ангиогенез. Одним из агонистов  $\alpha_v$  и  $\beta_3$ , сильно активизирующих рост сосудов, является белок CCN<sub>1</sub> [103]. Начальный этап в процессе

ангиогенеза – образование ответвлений клетками эндотелия существующих сосудов. Проведённые в последние годы исследования на трансгенных животных, лишённых гена белка  $CCN_1$ , показали, что торможение процесса образования разветвлений сосудов приводит к неправильному образованию их ложа и смерти животных в процессе внутриматочного развития. Такое явление могло быть обусловлено недостатком VEGF-C, главным индуктором которого в плодном периоде является белок  $CCN_1$ , а, как известно, его недостаток приводит к неправильному созреванию больших артерий. У таких животных аорта и пупочная артерия имели неправильно образованную среднюю стенку, что часто было причиной их расширения, проникания плазмы в околососудистое пространство и многочисленных кровотечений [104]. Проведённые ранее исследования указывают на прямое участие белка  $CCN_1$  в процессе ангио- и артериогенеза. До недавнего времени считалось, что сосудистое ложе миокарда образуется только в перинатальном периоде и впоследствии уже не претерпевает существенных изменений. Однако современные исследователи не подтверждают подобные представления, также как и утверждение в невозможности деления кардиомиоцитов. Использование в научных исследованиях трансгенных животных с делецией генов в постнатальном периоде выявило, что сосудистое ложе подвергается последовательным изменениям, а недостаток некоторых субстанций приводит к преобладанию процессов регрессии над их новообразованиями [67, 171, 207]. Эти исследования показали, что в образовании сосудистого ложа сердца ключевую роль играют кардиомиоциты, тогда как делеция гена VEGF или STAT3 (сигнальный передатчик и активатор транскрипции 3) исключительно из клеток кардиомиоцитов при оставлении полного генного набора в остальных клетках (эндотелия, фибробластов и др.) является достаточной, чтобы привести к снижению ангиогенеза и увеличению регрессии сосудов путём апоптоза клеток эндотелия. Процесс апоптоза в этих клетках может быть индуцирован многими факторами, такими как TSP1 (тромбоспондин 1), TNF- $\alpha$ , интерферон  $\beta$ , ангиопоэтин 2. Противоположный эффект оказывают VEGF, ангиопоэтин 1, агонисты интегрин  $\alpha_v$  и  $\beta_3$  [84]. Однако экспрессия какой-либо одной субстанции, даже такой важной, как VEGF, не является достаточной для образования

функционального ложа сосуда. В процессе ангиогенеза определяющим моментом является временная и пространственная синхронизация многих факторов. Недостаточное кровоснабжение тканей провоцирует снижение энергетических запасов, гипогликемию, внутриклеточное закисление. Любое из этих явлений может индуцировать рост сосуда [84]. Гипоксия, энергодефицит являются самыми сильными проангиогенными стимуляторами. Синхронизированную экспрессию белков в ответ на гипоксию дают факторы транскрипции, активированные ею. Наиважнейшим из них является HIF-1 $\alpha$ . Благодаря его активации и происходит скоординированный процесс ангиогенеза с синхронизированной экспрессией VEGF, VEGFR-1, VEGFR-2, нейронилина 1, ангиопоэтина 2, оксида азота, TGF $\beta$ 1 (трансформирующий фактор роста бета 1) и др. соединений [95]. Другими транскрипционными факторами, связанными с индуцированным ишемией ангиогенезом, являются группа STAT [207] и комплекс AP-1 (активатор протеина-1) [170].

Таким образом, скоординированный процесс ангиогенеза сопровождается синхронизированной экспрессией генов ростовых факторов, приводящих к увеличению плотности капиллярной сети в ишемизированных тканях и уменьшению периферического сосудистого сопротивления, что необходимо для обеспечения перфузии тканей, однако без артериогенеза он недостаточен для полноценной реваскуляризации.

Артериогенез – формирование коллатеральных сосудов на основе нефункционирующих артериолярных соединений – представляет собой наиболее эффективный процесс реваскуляризации, обеспечивая кровоток в обход места окклюзии. Данный процесс менее исследован, чем ангиогенез. Однако механизм образования новых артерий не зависит от ишемии рядом расположенных тканей [134]. Важнейшим стимулятором артериогенеза является увеличение давления выше места окклюзии, обусловленное увеличением кровотока. Кровенаполнение провоцирует экспрессию факторов хемотаксиса для моноцитов и макрофагов (например, MCP-1, интерлейкин-8), которые, мигрируя, разрушают клеточные связи и дают возможность увеличения просвета сосуда и миграции новых клеток [199]. Макрофаги и активированные клетки эндотелия выделяют bFGF, PDGF $\beta$  (тромбоцитарный фактор

роста b), а также TGFb1, сильные хемоаттрактанты для гладкой мускулатуры. Следующим этапом является адгезия, а впоследствии – дифференциация прибывших сюда клеток, синтез структурных белков, белков внеклеточного пространства, придающих стенке сосуда эластичность (эластин, фибрилин-2) и упругость (фибрилин-1, коллаген). Среди факторов, участвующих в этом процессе, следует особо отметить транскрипционные факторы MEF2C, недостаток которого ведёт к неправильной дифференциации клеток гладкой мускулатуры [196], конексин 43 и N-кадгерин, участвующие в образовании функциональных связей между клетками [57]. В данном процессе принимают участие эндотелин 1 и АГ-II [59, 195, 197].

Белок CCN<sub>1</sub> также может активно воздействовать на состояние ангиогенеза. В частности, он является фактором хемотаксиса для макрофагов, клеток эндотелия, а также клеток гладкой мускулатуры [103, 141, 217], увеличивает экспрессию металлопротеиназ 1 и 3, участвующих в ангиогенезе [88, 89]. Белок CCN<sub>1</sub> способен повышать адгезивные свойства эндотелия и фибробластов [89]. Потенциально белок CCN<sub>1</sub> может играть существенную роль во всех фазах роста и созревания сосуда. Наиболее активная его экспрессия отмечается в местах усиленного ангиогенеза, например, в атеросклеротических бляшках [123], узлах новообразования [102] или в местах повреждения ткани [88,190]. Эти данные получены в исследованиях на животных, лишённых гена белка CCN<sub>1</sub>, которые погибали в пренатальном периоде, чаще всего из-за дисфункции плаценты, в то же время при этом у них наблюдались значительные нарушения в строении больших артерий [104].

Приведенные факты указывают на индивидуальную вариабельность состояния естественных механизмов неоваскуляризации, вероятно, генетически детерминированных, что может влиять и на эффективность ангиогенной терапии.

Васкулогенез – это формирование *in situ* кровеносных сосудов из прогениторных эндотелиальных клеток. Первоначально полагали, что истинный васкулогенез происходит только в эмбриональный период. В этом процессе важную роль играют VEGF, VEGFR-2, bFGF, которые стимулируют дифференциацию ангио-бластов в направлении клеток эндотелия

[68, 82, 145, 212]. Другими факторами, обуславливающими мобилизацию, а впоследствии и дифференциацию предшественников клеток эндотелия, являются факторы семейства Нох, GATA, bHLH и Notch [137], которые способны действовать как своего рода «переключатели» между пролиферацией клеток и их миграцией, а также дифференциацией в направлении клеток эндотелия [83, 84]. У взрослых особей этот процесс протекает редко, однако всё чаще обращается внимание на значение клеток предшественников эндотелия в правильном функционировании системы кровообращения [155, 178]. Ещё не достаточно ясно, могут ли эти клетки (клетки предшественники эндотелия) сами образовывать новые сосуды или обновлять уже существующие, или являются лишь источником ростовых факторов, освобождаемых непосредственно в местах повреждения сосудов. Выявление механизмов, стимулирующих мобилизацию клеток предшественников, их миграцию к органам мишеням, а также дифференциацию в направлении клеток эндотелия, возможно, позволило бы установить факторы эффективной индукции роста сети сосудов, а, соответственно, послужить научным обоснованием для разработки новых эффективных методов ремоделирования кровеносных сосудов, улучшающих кровенаполнение органов и тканей, и особенно сердца. В то же время функциональное значение васкулогенеза для восстановления коронарного или периферического кровоснабжения до сих пор остаётся открытым.

## ***1.2 Роль нейрогормонов и цитокинов в кардиоваскулярной патологии***

За последние пятьдесят лет взгляды учёных-кардиологов на механизмы развития сердечной недостаточности постоянно претерпевали определённые изменения. Это связано с тем, что патогенез ХСН является сложным многофакторным процессом, представляющим собой сочетание целого комплекса патогенетических и компенсаторных механизмов. Несмотря на то, что клиническая диагностика синдрома ХСН обычно не вызывает больших трудностей, тонкие патогенетические сдвиги, происходящие при этом, значительно труднее поддаются

изучению [40]. Результаты интенсивно проводимых в течение последних десятилетий экспериментальных и клинических научных исследований механизмов развития различных форм ХСН с применением современных диагностических методик увенчались тем, что в сознании врачей произошли существенные изменения, касающиеся представлений о её патогенезе. В этом отношении показательна эволюция взглядов на основные механизмы развития ХСН [40].

Согласно первым концептуальным моделям патогенеза: кардиальной (1950-е) и кардиоренальной (1960-е), основная роль в формировании ХСН принадлежала снижению сократительной способности сердца (систолическая дисфункция), а также задержке электролитов и воды в организме [8, 17]. Следует отметить, что в рамках указанной парадигмы механизмы нарушения наполнения желудочков кровью при развитии недостаточности кровообращения не рассматривались. Широкое применение этой концепции повлекло за собой активное использование в клинической практике сердечных гликозидов, а затем и диуретиков для лечения застойного синдрома [17, 50].

В середине 70-х гг. прошлого века наиболее популярной была кардиоциркуляторная модель [8, 32, 180]. Известно, что при возникновении дисфункции миокарда развиваются гемодинамические компенсаторно-приспособительные реакции, которые можно разделить на гетерометрические (увеличение преднагрузки, гипертрофия миокарда) и гомеометрические (повышение частоты сердечных сокращений, увеличение общего периферического сопротивления). Эти изменения гемоциркуляции, изначально направленные на повышение ударного объема и (или) поддержание артериального давления при уменьшении сердечного выброса за счет механизмов Франка-Старлинга (увеличение силы и скорости сокращения при увеличении длины волокна в результате его растяжения), Боудича (увеличение силы и скорости сокращений с ростом частоты ритма сердца), Анрепа (возрастание силы сокращения сердца при увеличении постнагрузки), со временем начинают играть негативную роль (увеличение потребности миокарда в кислороде, дилатации полостей сердца с развитием относительной недостаточности клапанов и т.д.), обуславливая прогрессирование декомпенсации сердечной деятельности.

С гемодинамической точки зрения, сочетание снижения насосной функции миокарда и нарушений периферического кровообращения, ассоциированных с изменением пред- и посленагрузочных характеристик, является непосредственной причиной манифестации ХСН [8]. В соответствии с этой теорией, для лечения ХСН было рекомендовано использование препаратов, влияющих как на центральную, так и на периферическую гемодинамику [32, 126]. Однако многочисленные клинические исследования по применению инотропных стимуляторов (симпатомиметики, ингибиторы фосфодиэстеразы) завершились разочарованием. Также была дана далеко не однозначная оценка эффективности и безопасности вазодилататоров при дисфункции левого желудочка [6, 8]. Стало очевидным, что прогрессирование ХСН не столь тесно связано с состоянием насосной функции сердца, как полагали ранее. Было установлено, что состояние насосной функции левого желудочка не имеет и строгой сопряженности с толерантностью к физической нагрузке – основным объективным критерием качества жизни человека.

1980-е – начало 1990-х годов ознаменовались формированием нейрогуморальной теории патогенеза ХСН (сердечная недостаточность является результатом негативного влияния на органы-мишени длительной нейрогуморальной гиперактивации на циркуляционном и, что более важно, тканевом уровнях) [8, 37, 180].

При падении сердечного выброса или системного артериального давления происходит уменьшение количества стимулирующих импульсов в центральную нервную систему с артериальных и кардиопульмональных рецепторов, что ведет к активации симпатико-адреналовой системы и системы вазопрессина. В условиях ХСН происходит нарушение механизма барорефлекса в сторону постоянного повышения активности симпатико-адреналовой системы даже при снижении или отсутствии угрозы для мозгового кровообращения. Вследствие этого у большинства пациентов с ХСН наблюдается гиперактивация симпатико-адреналовой системы, что клинически проявляется повышением у них концентрации норадреналина в плазме периферической крови. Активация симпатико-адреналовой системы при ХСН, безусловно, носит

компенсаторно-приспособительный характер: она обеспечивает насосную функцию сердца через повышение частоты сердечных сокращений и сократимости миокарда; поддерживает артериальное давление в условиях сниженного сердечного выброса, вызывая констрикцию артериол; потенцирует венokonстрикцию, обеспечивая венозный возврат и повышение давления наполнения сердца и сердечный выброс через механизм Франка-Старлинга. Тем не менее, при ХСН в условиях длительной гиперактивации симпатико-адреналовой системы происходит ряд процессов, нивелирующих положительные моменты активации данной системы, и сердце в значительной мере теряет способность адекватно реагировать на эндо- и экзогенные катехоламины.

Установлено, что особо важное значение в патогенезе сердечно-сосудистой патологии имеет активность РАС. Показано, что эффекты РАС реализуются на тканевом и клеточном уровнях. Обоснованием наличия тканевых (локальных) РАС послужило представление биохимических доказательств присутствия всех компонентов этой системы (ангиотензиногена, ренина, АПФ, А-II и ангиотензиновых рецепторов) в разных органах и тканях, включая сердце и почки. Правда, остается не до конца ясно, являются ли эти компоненты локально продуцируемыми или же результатом доставки их из плазмы. Тем не менее, в любом случае именно тканевое содержание ренина и АГ-II является более значимым для состояния функциональной активности РАС, нежели их концентрация в плазме периферической крови.

В настоящее время нейрогуморальная модель достаточно широко признана и подтверждена многочисленными исследованиями, в которых показано увеличение выживаемости пациентов с ХСН в результате нейрогуморальной разгрузки сердца с помощью ИАПФ [8, 32, 116, 127, 220, 229]. Однако ни в качестве средств монотерапии, ни в комбинации с традиционной терапией применение ИАПФ не позволяет решить все проблемы фармакотерапии ХСН [19]. Данное обстоятельство интерпретировалось в ключе невозможности достижения полной нейрогуморальной блокады [8, 33] и стимулировало дальнейший целенаправленный поиск причин прогрессирования дисфункции левого желудочка.

Разработка теории «кардиомиопатии перегрузки», объясняющей особое состояние кардиомиоцитов при ХСН, заставило пересмотреть казавшиеся незыблемыми правила [32]. Согласно этой теории, формирование морфофункционального механизма адаптивного реагирования сердца на утрату части жизнеспособных кардиомиоцитов (например, после инфаркта миокарда) имеет свою «цену». В конечном счете несовершенство гемодинамических и нейрогуморальных механизмов компенсации нарушенной функции приводит к состоянию «кардиомиопатии потребления», которое характеризуется гипоксией гипертрофированных и электрически нестабильных кардиомиоцитов, перегруженных кальцием. При этом активно сокращающихся мышечных клеток остается все меньше (отчасти за счет гибернации, отчасти из-за апоптоза или некроза) и ХСН прогрессирует. Доказано также, что инотропная стимуляция сердца способна в таких условиях окончательно подорвать контрактивный резерв миокарда, и наоборот, – препараты с отрицательным инотропным эффектом способны защитить миокард [32, 180, 86].

Однако, несмотря на всю убедительность современной нейрогуморальной теории, в последние годы известно все больше клинических фактов, которые невозможно объяснить только гиперпродукцией нейрогормонов. Объяснением этих фактов может служить то, что наряду с нейрогормонами центральную роль в патогенезе заболевания играют и другие факторы, причастность которых к ХСН и обуславливает «неполную компетентность» нейрогуморальной теории.

В последнее время активно обсуждается роль провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления в патогенезе сердечной недостаточности [42]. В частности, была предложена новая концепция прогрессирования ХСН, в основе которой лежит представление об иммунной активации и системном воспалении как о маркерах неблагоприятного прогноза и высокого кардиоваскулярного риска [8, 203]. Согласно этой концепции, неспецифическая активация макрофагов и моноцитов, реализующаяся при тяжелых нарушениях микроциркуляции, является индуктором синтеза провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , интерлейкин-1 $\alpha$  и 1 $\beta$ , IL-6 и др.), определяющих эволюцию дисфункции левого желудочка

сердца [8, 18, 142, 189, 206].

Причастность иммунной системы к патогенезу ХСН лишь на первый взгляд может показаться сомнительной. Однако иммунная защита организма активируется не только при взаимодействии с инфекционными агентами, но и при ишемии, гемодинамической перегрузке и других воздействиях на сердце, являющихся причиной развития диастолической и (или) систолической дисфункции. Патогенетическая роль провоспалительных цитокинов в развитии ХСН в настоящее время является предметом специальных исследований [4]. Молекулярные механизмы, лежащие в основе цитокининдуцируемого нарушения сократительной способности и ремоделирования миокарда, во многом не определены [18].

Патохимические и патоморфологические сдвиги, возникающие в организме пациентов с ХСН, приводят к активации системы цитокинов, обширной группы медиаторов, принимающих участие в иммунных и воспалительных процессах. Согласно данным большинства авторов [8, 40, 41, 43, 44, 47], наиболее существенная роль в патогенезе ХСН отводится TNF- $\alpha$  и IL-6.

Концентрация TNF- $\alpha$  в крови при ХСН коррелирует с тяжестью сердечной недостаточности и с уменьшением выживаемости пациентов [124]. По данным А. Matsumori [141], повышение концентрации TNF- $\alpha$  в плазме наблюдается чаще у пациентов с неишемическим генезом сердечной недостаточности, чем ишемическим. В настоящее время с уровнем TNF- $\alpha$  ассоциируются ремоделирование и дисфункция левого желудочка, нарушения метаболизма в миокарде [156]. В то же время А. Deswal [110] получены данные иного характера.

Ранее выполненные исследования свидетельствуют о том, что высокий уровень IL-6 в плазме крови пациентов с острым коронарным синдромом имеет неблагоприятное прогностическое значение [151]. При исследовании уровня IL-6 в крови у пациентов, поступивших в блок интенсивной терапии по поводу нестабильной стенокардии, он оказался выше в группе лиц с осложнённым течением заболевания [131]. При проведении тромболитической терапии уровень IL-6 в плазме крови достигает пиковых значений на 3-й и 7-й дни и сохраняется повышенным в течение 4 недель наблюдения [78]. IL-6 является

одним из наиболее активных цитокинов, участвующих в реализации иммунного ответа и воспалительной реакции. Увеличение концентрации IL-6 в сыворотке выявлено при многих воспалительных заболеваниях и коррелирует с лабораторными маркерами активности воспаления. Активный синтез IL-6 начинается сразу после воздействия на клетки бактерий, вирусов, митогенов и различных медиаторов [10]. Широкий спектр действия IL-6 опосредован его трансмембранными рецепторами, которые прямого участия в передаче сигнала не принимают. При активации рецептора IL-6 происходит гомодимеризация другого трансмембранного рецептора – gp130 – запускающего каскад передачи сигнала [153]. Рецептор IL-6 существует и в другой, растворимой форме, представляющей собой внеклеточный домен мембранного рецептора. Благодаря участию этой растворимой формы, активация gp130 происходит даже в тех клетках, которые не имеют мембранного рецептора IL-6 [159, 210]. Так, IL-6 может вызывать гипертрофию миокарда, воздействуя на gp130, хотя в кардиомиоцитах отсутствуют рецепторы IL-6. Рецептор gp130 обеспечивает передачу сигнала многих цитокинов и факторов роста, включая интерлейкин-11, онкостатин-М, фактор подавления лейкоза, цилиарный нейротрофический фактор, кардиотропин-1 [153].

Механизм реализации гемодинамического и клинического влияния провоспалительных цитокинов при сердечной недостаточности является предметом специальных исследований. Существуют три гипотезы, объясняющие причины и механизм повышения уровня цитокинов при сердечной недостаточности.

Самой популярной является гипотеза миокардиальной продукции цитокинов. До сих пор считается, что здоровое сердце не «производит» цитокинов. Однако экспериментальные исследования последних лет свидетельствуют о том, что кардиомиоциты способны продуцировать TNF- $\alpha$ , причем количество «производимого» цитокина находится в прямой зависимости от степени напряжения стенки миокарда (диастолического стресса) и тем больше, чем выше уровень конечно-диастолического давления в левом желудочке [135]. Гипотеза миокардиальной продукции цитокинов объясняет терапевтическую эффективность препаратов, способных уменьшать диастолическое напряжение миокарда у пациенто с

ХСН: сердечных гликозидов, диуретиков, вазодилататоров, ИАПФ. В то же время данная гипотеза не объясняет эффективности тех средств, которые с успехом применяются при ХСН, но не обладают свойством устранять диастолический стресс, например,  $\beta$ -адреноблокаторов.

Кроме того, трудно представить, что количество одних только «миокардиальных» цитокинов будет достаточно для системных изменений в периферических тканях и мускулатуре (потеря массы, исхудание), характерных для поздних стадий ХСН. Поэтому, согласно другой гипотезе, важнейший источник провоспалительных цитокинов в плазме крови при сердечной недостаточности – периферические ткани и скелетная мускулатура. Экстрамиокардиальная продукция цитокинов стимулируется тканевой гипоксией и избытком свободных радикалов, возникающим вслед за повреждением миокарда и падением сердечного выброса [65, 151]. Избыток цитокинов в свою очередь нарушает механизм эндотелий-зависимой релаксации периферических сосудов [18] и в еще большей степени способствует усилению тканевой гипоксии и нарушению окислительных процессов: так замыкается очередной «порочный» круг патогенеза ХСН.

Согласно третьей гипотезе, причиной повышения уровня цитокинов в плазме крови у пациентов с ХСН являются бактериальные эндотоксины, проникновение которых в организм осуществляется через отечную стенку кишечника. Венозный застой в кишечнике, неизбежный при повреждении миокарда и падении сердечного выброса, способствует повышению проницаемости стенки для бактерий и/или их токсинов, которые, проникая в кровоток и взаимодействуя с CD14-рецептором иммунокомпетентных клеток, запускают синтез TNF- $\alpha$  и других цитокинов [118, 120]. Эта оригинальная гипотеза, впервые высказанная S.D. Anker и соавт. [118], имеет немало веских доказательств. Так, например, было показано, что моноциты у пациентов с ХСН, как правило, демонстрируют повышенную чувствительность к липополисахаридам, входящим в состав клеточной мембраны бактерий. У пациентов с ХСН концентрация эндотоксина в плазме тем выше, чем более выражен отек кишечной стенки, причем применение диуретиков снижает уровень как эндотоксина, так и TNF- $\alpha$  в плазме крови [103].

«Кишечное» происхождение эндотоксина у пациентов с ХСН подтверждается значимым фактом, что его концентрация в печеночных венах достоверно выше, чем в левом желудочке или легочных венах [119]. Однако в рамки данной эндотоксиновой гипотезы не укладывается тот факт, что повышение уровня цитокинов отмечается у пациентов с ХСН уже на ранних стадиях заболевания, когда застойные явления на периферии (в кишечнике) еще слабо выражены [188]. Повышение уровня провоспалительных цитокинов практически отсутствует у пациентов с сердечной недостаточностью, развившейся на почве легочной гипертензии, констриктивного перикардита или диастолической дисфункции [224].

Таким образом, ни одна из приведенных гипотез не отвечает полностью на все вопросы, связанные с причиной и механизмом повышения уровня цитокинов при сердечной недостаточности. Вероятно, что повреждение миокарда с последующей дилатацией полостей и ростом напряжения стенок сердца в сочетании с гипоксией периферических тканей и неизбежным при этом застоем в кишечнике приводят к активации всех основных источников цитокинов – кардиомиоцитов, скелетной мускулатуры и иммунокомпетентных клеток. Результат этого – критическое повышение уровня циркулирующих цитокинов, негативные сердечно-сосудистые эффекты которых способствуют еще большему повреждению миокарда. Так замыкается патологический «цитокиновый» круг патогенеза сердечной недостаточности.

В настоящее время активно обсуждается вопрос о выделении IL-6 и TNF- $\alpha$  плазмы крови в качестве стандартных биомаркеров ХСН [156]. Нельзя забывать о том, что уровни этих цитокинов лабильны, их высвобождение в организме происходит в первую очередь при воспалении и других острых заболеваниях. Кроме того, уровни цитокинов в крови различаются при исследовании образцов плазмы с помощью иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов разных производителей. Наконец, на результаты исследования влияют наличие и количество цитокиновых рецепторов и аутоантител в плазме. Поэтому необходимо использовать и альтернативный подход, который связан с определением не только самих цитокинов, но и растворимых форм цитокиновых рецепторов [45].

По данным S. Masson и соавт. [232], при неоднократном определении уровня цитокинов в крови на протяжении 3 недель сходные показатели определялись менее чем у 35% пациентов. Таким образом, выбирая TNF- $\alpha$  и IL-6 в качестве биомаркеров ХСН, необходимо дополнительно учитывать количество растворимых рецепторов к цитокинам, уровни аутоантител, методы исследования и характеристики пациентов (сопутствующая патология, проводимая терапия и т.д.). Хорошо известна значимость провоспалительных цитокинов в патогенезе ХСН и увеличение их концентрации при прогрессировании заболевания. Но возможно ли однозначно судить о функции миокарда и прогнозе его патологии у пациента, опираясь на уровни TNF- $\alpha$  и IL-6 в крови, и является ли прямой причиной прогрессирования ХСН их повышение, до конца не ясно [156].

Исходя из вышесказанного, факт патогенетической взаимосвязи сердечной недостаточности и повышенной экспрессии цитокинов в настоящее время уже не вызывает сомнения, но на вопрос о причинно-следственном характере этой связи нет однозначного ответа [4]. Цитокины могут способствовать формированию синдрома ХСН так же, как и дисфункция левого желудочка приводит к их увеличению в плазме. В.А. Визир и А.Е. Березин не исключают, что эта взаимная активация – две стороны одного и того же процесса [8]. Однако не исключено, что увеличение концентрации провоспалительных цитокинов у пациентов с ХСН является «эпифеноменом», отражающим тяжесть заболевания, но не имеющим патогенетического значения в его развитии [18].

### **1.3 Белок CCN<sub>1</sub> (CYR 61) – строение и функция**

CCN<sub>1</sub>, или CYR 61 (ангиогенный протеин, богатый цистеином) представляет собой белок, экспрессируемый клетками во внеклеточное пространство, и посредством интегринов влияющий на процессы ангиогенеза и заживления [235].

Цепь pro-CCN<sub>1</sub> состоит из 421 аминокислоты. После принятия третичной структуры и удаления сигнального пептида остаточная длина цепи CCN<sub>1</sub> составляет 381 остаток аминокислот (в том числе 38-цистеина), с общей массой 42026,5 Дальтона.

Изоэлектрическая точка этого белка составляет 8,0. Большое содержание пролина (22 аминокислоты) и его равномерное распределение по всей длине предопределяет принятие  $CCN_1$  структуры  $\alpha$ -гелазы.

$CCN_1$  принадлежит к группе белков CCN и название его происходит от первых букв сокращенных названий трёх ранее открытых представителей этих белков: CYR 61, CTGF (Connective Tissue Growth Factor), NOV (Nephroblastoma Overexpressed). В его состав входят также белки WISP 1, 2, 3. Характеризуются они близким строением (за исключением WISP 2, который состоит из 4 модулей), а также большим содержанием цистеина (до 10% молекулярной массы). С учётом многочисленных исследований и разнообразия названий, в 2003 г. были опубликованы новые данные, касающиеся номенклатуры белков этого семейства [173]. Упорядочены названия в порядке открытия, определены номера от 1 до 6 под общим названием – CCN. Таким образом, белок CYR 61 получил название  $CCN_1$ . Современное, а также ранее используемое название белков семейства  $CCN_1$  представлены в таблице 1.1.

Таблица 1.1. – Названия белков семейства CCN

Современное название	Прошрое название	Другие названия
$CCN_1$	CYR 61	3CH61, Cef 10, IGFBP-rP4, IGFBP-10
$CCN_2$	CTGF	Fisp12, IGFBP-rP2, IGFBP-8
$CCN_3$	NOV	IGFBP-rP3, IGFBP-9
$CCN_4$	WISP-1	Elm 1
$CCN_5$	WISP-2	Cop-1, CTGFL, HISP
$CCN_6$	WISP-3	EST

Таким образом,  $CCN_1$  является белком, выделяемым клетками во внеклеточное пространство, связывающим белки, протеогликаны матрикса и действующим на клетки посредством интегринов [235]. Его секреция происходит в течение 15-20 мин. от начала трансляции [122].

В молекуле белка  $CCN_1$ , подобно как и у других белков семейства CCN, можно выделить следующие участки: сигнальный пептид, отвечающий за секрецию белка; домен, связывающий IGFBP (белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста); домен, близкий к фактору Виллебранда С ( $vWC$ ),

связывающий фрагменты, содержащие цистеин; домен, аналогичный TSP-1; богатый цистеином домен конца С, содержащий так называемый цистеиновый узел. Все 4 главных домена кодируются отдельным экзоном и имеют уникальные свойства. Каждый из них отделён участками, которые удаляются протеазами, и таким образом можно предположить, что биологическая активность белка  $CCN_1$  может быть детерминирована и активностью протеолитических ферментов [183, 222]. Присутствие сигнального пептида на N конце домена обеспечивает быструю его секрецию во внеклеточное пространство. До настоящего времени не исследована экспрессия белка  $CCN_1$ , лишённого сигнального пептида.

Другой экзон кодирует домен, схожий с IGFBR. Однако связь IGF (инсулиноподобный фактор роста) с белком  $CCN_1$  является маловероятной, если не сохранены аминокислоты, непосредственно отвечающие за взаимодействие с IGF [112]. Домен этот способен активировать классический путь Wnt/b-катенина и играет существенную роль в зародышевом развитии путём дифференциации дорзально-вентральной оси зародыша, что может быть антагонизировано доменом СТ экзогенного белка  $CCN_1$  [234]. В более позднем периоде домен, близкий к IGFBR, воздействующий на продукт взаимодействия Wnt/b-катенин, может регулировать развитие новообразований [105].

Домен vWC, кодируемый третьим экзоном, напоминает структуру хордина – антагониста BMP (Bone Morphogenic Protein) [233] и, подобно CTGF, может тормозить действие BMP [79,216]. В то же время в остеобластах BMP стимулирует экспрессию белка  $CCN_1$ , имеющего свойство на основе обратного взаимодействия его тормозить [143]. Есть мнение, что белок  $CCN_1$  играет существенную роль в образовании костей во время органогенеза, в хондрогенезе и при срастании переломов [106, 120, 215].

Средний домен с большим полиморфизмом относительно других белков семейства CCN является в большинстве случаев кодированным третьим экзоном. Он лишён цистеина, однако богат основными аминокислотами Pro, Gln, His.

Следующий домен содержит повторы, характерные для TSP-1. Такое строение обеспечивает взаимодействие с белками внеклеточного пространства, а также с поверхностью клеток. В

домене TSP-1 найдены места связывания интегрина  $\alpha 5\beta 1$ , посредством которых белок  $CCN_1$  усиливает миграцию фибробластов, а также увеличивает экспрессию белков, связанных с процессами заживления (VEGF-A, VEGF-C, интерлейкин-1b, MMP-1, MMP-3, TIMP-1, PAI-1) [56, 88, 89, 124]. Указан вариант  $CCN_1$ -V1, лишённый домена TSP-1 и подвергающийся экспрессии после стимуляции ростовыми факторами фибробластов [179]. Однако до сих пор не удалось выяснить конкретную роль, присущую данной форме белка. В отличие от других белков семейства  $CCN$ , для которых определены многочисленные формы, лишённые некоторых доменов, этот вариант является единственным открытым альтернативным вариантом белка  $CCN_1$  [181, 183].

Кодированный пятым экзоном, домен в области C конца позволяет связывать протеогликаны, содержащие гепаран, а также использовать их как корецепторы на поверхности клеток [56, 140]. Сильная связь с гепараном во внеклеточном пространстве значительно увеличивает период полураспада белка  $CCN_1$  после его секреции [140, 162]. Часть цистеина образует в этом домене структуру цистеинового узла, который в ростовых факторах, например, TGF $\beta$  (трансформирующий фактор роста  $\beta$ ) или NGF (фактор роста нервов) отвечает за димеризацию [202]. Домен цистеинового узла участвует в правильном росте аксонов [75]. Т.М. Grzeszkiewicz и соавторы [217] высказали мнение, что наличие цистеинового узла, связывающего протеогликаны, является обязательным для адгезии фибробластов и клеток гладкой мускулатуры. Это явление наблюдалось в клетках гастролы *Xenopus Laevis* [234].

Ген белка  $CCN_1$  был открыт в 1985 г. в качестве «immediate early gene», который подвергается экспрессии во время перехода мышечных фибробластов с фазы G0 к G1 под влиянием ростовых факторов [165]. Помимо того, что первоначально он был назван 3CN61 из-за большого содержания в нём цистеина, его называли CYR61 (Cystein Rich 61), а впоследствии, после публикации D.R. Brigstock [191], который привёл к систематизации номенклатуры белков  $CCN_1$ , всё чаще в литературе встречается название  $CCN_1$ .

Среди генов, указываемых как «immediate early gene», можно выделить 2 группы: к первой группе принадлежат транскрипционные факторы, такие как c-fos, c-myc, fra-1, egr2

[130], транскрипция которых усиливается практически сразу после стимуляции, а впоследствии наступает их быстрая репрессия: с одной стороны, благодаря торможению транскрипции, а с другой – короткому периоду жизни матричной РНК. Гены эти связаны главным образом с индукцией клеточного роста и деления. Другую группу составляют гены белков межклеточной структуры, такие как актин и белки внеклеточного матрикса, например, фибронектин [98, 130]. Количество матричной РНК этих белков возрастает постепенно, а период их полураспада составляет 8 часов. Изучение экспрессии белка  $CCN_1$  показало, что его регуляция происходит подобным образом, как и в случае с генами первой группы, например, *c-fos* [164]: возрастает концентрация матричной РНК в клетке уже через 15 мин. после стимуляции, а период полураспада матричной РНК составляет около 10-20 мин. В отличие от других генов этой группы, экспрессия белка  $CCN_1$  продолжается даже после нескольких часов от начала стимуляции, так же как и в случае с генами, кодирующими структурные белки [122].

Ген белка  $CCN_1$  имеет длину около 3 тысяч пар оснований, состоит из 5 экзонов, отделённых 4 короткими интронами. У человека он находится на коротком плече первой хромосомы, а его локус обозначен как 1p22.3-p31 [91]. Мышиный аналог этого гена находится в 3 хромосоме, в области, аналогичной короткому плечу 1 хромосомы человека. У взрослых особей наибольшая экспрессия белка  $CCN_1$  отмечается в лёгких, потом в селезёнке, сердце и печени [122]. В некоторых публикациях показано, что ген  $CCN_1$  даже далёких видов обладает высокой гомологией [234], как это представлено в таблице 1.2.

Таблица 1.2. – Сходство гомологов гена  $CCN_1$  у разных видов животных (человеческий  $CCN_1$  принят за 100%)

Вид	Процент гомологии
Крыса	86,29%
Мышь	85,98%
Африканская жаба	81%

Такая особенность гена белка  $CCN_1$  свидетельствует о существенной его роли в ключевых процессах выживания, таких

как эмбриогенез или межклеточная передача сигналов. Ген белка  $CCN_1$  содержит последовательности, близкие к двум генам плодовой мухи (short gastrulation and twisted gastrulation). Эти два гена необходимы для процессов эмбриогенеза, обуславливающих правильное вентрально-дорзальное ориентирование зародыша.

Исследования промотора белка  $CCN_1$  показали, что на расстоянии примерно 2000 пар оснований перед местом начала трансляции расположен участок SRE (Serum Response Element), связывающийся с транскрипционным фактором SRF (Serum Response Factor). Взаимодействие с ним является достаточным для индукции синтеза белка  $CCN_1$  такими веществами, как bFGF или PDGF. Существование повтора Car G в месте SRE в позиции от 1920 до 1929, типичного для генов, индуцированных в сердечно-сосудистой системе, подтверждает факт близкой связи  $CCN_1$  с сердечно-сосудистой системой. Однако индукция  $CCN_1$  во время зародышевого развития может и не зависеть от наличия SRE [163]. Кроме того, в промоторе белка  $CCN_1$  существует последовательность, распознаваемая комплексом AP-1, с которым может связываться HIF $\alpha$ , тем самым приводя к экспрессии  $CCN_1$  в условиях гипоксии [170]. Следующим местом связывания транскрипционных факторов в промоторе белка  $CCN_1$  является CRE, обеспечивающий регуляцию экспрессии данного гена в ответ на изменение концентрации cAMP и каскада Rho-p38-киназы [194]. В опытах V.V.Latinkic [190] показана активация промотора и экспрессия гена во время эмбрионального развития в плаценте, сердечно-сосудистой, нервной и костной системах. Путём использования трансгенных мышей с экспрессией гена Lac2 под контролем разных версий промотора белка  $CCN_1$ , выявлено, что существование элементов CRE не является обязательным для экспрессии белка  $CCN_1$  во время зародышевого периода для развития системы кровообращения и нервной системы. Анализ гена  $CCN_1$  в некодирующих фрагментах и промотора принёс также много дополнительной информации на тему механизмов регуляции и функции. Многочисленные повторы АТТТА, находящиеся в области, которая не подвергается трансляции, около конца 3', могут отвечать за быструю деградацию матричной РНК [122]. В некодирующей части матричной РНК на 5' конце (5'NCR-Non Coding Region) находится участок IRES (Internal Ribosome Entry

Site), обуславливающий связь с рибосомами, а также трансляцию в условиях недоступности трансляционных факторов, в том числе ключевого иницирующего комплекса eIF4F [140]. Такую ситуацию изучали исследователи [187] в случае вирусных инфекций, в частности с вирусом полиомиелита, когда происходит активация протеаз, разрушающих нативные трансляционные факторы, что ведёт к полному переориентированию метаболизма клетки на продукцию вирусных белков, матричная РНК которых может связываться непосредственно с рибосомами без вышеназванного комплекса. Некоторые гены млекопитающих также имеют возможность инициализации трансляции без участия инициализирующего комплекса именно благодаря наличию участков IRES в их матричной РНК. К ним относятся гены транскрипционных факторов (с-мус), белков, регулирующих активность киназ MAP, белков теплового шока и белка CCN<sub>1</sub>.

#### ***1.4 Значение белка CCN<sub>1</sub> в процессах жизнедеятельности в норме и при патологии***

К настоящему времени накопилось достаточное количество данных, свидетельствующих о значимости белка CNN<sub>1</sub> в процессах жизнедеятельности в норме и при патологии [73, 77, 107]. Так, рядом исследований показана значимость белка CNN<sub>1</sub> в процессах формирования органов и тканей, развитии организма, в процессах его жизнедеятельности [88, 92, 103]. Показано, что правильная экспрессия XCCN<sub>1</sub> (ортология C у *Xenopus laevis*) способствует необходимому протеканию гастрюляции, созданию вентро-дорзальной оси и образованию головы и конечностей. Эти опыты выявили возможность активации или торможения пути XCCN<sub>1</sub> системой Wnt/ $\beta$ -катенина и его точную регуляцию [234].

В эмбрионах млекопитающих выявлено, что белок CCN<sub>1</sub> играет важную роль в диффузии околоплодной оболочки. В дальнейшем процессе создания плаценты белок отвечает за образование разветвлений сосудов. В связи с этим животные, лишённые гена CCN<sub>1</sub>, умирают внутриматочно, вследствие недоразвитой функции плаценты, в которой отсутствовала правильная капиллярная сеть [104]. Установлено, что в ходе органогенеза возникает значительная экспрессия белка CCN<sub>1</sub> в

зачатках сердца и больших сосудов, лёгких, центральной и периферической нервной системы [71, 190].

Значение белка CCN<sub>1</sub> для нормального развития сердечно-сосудистой системы было подтверждено наблюдениями на мышах, лишённых этого гена. Эмбрионы мышей, лишённые гена белка CCN<sub>1</sub>, живут примерно до 13 дня после оплодотворения, после чего умирают по причине расстройства развития плаценты, что связано со значительным недоразвитием образования разветвлений сосудов. У плодов, лишённых гена белка CCN<sub>1</sub>, не формируется правильно эндотелий в аорте и пуповинных артериях, что приводит к созданию артериальных пороков, частых кровотечений по причине повышенной проницаемости стенок сосудов [104].

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что экспрессия белка CCN<sub>1</sub> представляет собой элемент процесса, активированного в тканях в ответ на повреждение, независимо от типа ткани и повреждающего раздражителя. Белок CCN<sub>1</sub> был открыт как белок, индуцированный через факторы роста, образующиеся в месте повреждения [122]. Рядом авторов высказано мнение, что активация промотора белка CCN<sub>1</sub> тесно связана с процессом заживления ран. Усиленная индукция белка CCN<sub>1</sub> появлялась на 3-й день после повреждения кожи, после чего экспрессия снижалась на 21-й день, когда рана полностью заживала [190]. Очевидным свидетельством тесной связи белка CCN<sub>1</sub> с реакцией ткани на повреждение служат данные исследований экспрессии белка CCN<sub>1</sub> в почках и мозге. В обоих органах возникала значительная индукция мРНК в ответ на ишемию [115, 139]. Рост транскрипции белка CCN<sub>1</sub> авторы отмечали также в подоцитах после повреждения почечных клубочков при воспалительных процессах в почках [44]. Попадающий в мочу белок CCN<sub>1</sub> предлагали использовать как показатель острого воспаления почечных канальцев во время острой почечной недостаточности [115, 142]. Органом, в котором происходит усиленная экспрессия белка CCN<sub>1</sub> после повреждения, является и печень [128]. Хотя белок CCN<sub>1</sub> не проявляет митогенную активность, однако, действуя синергически с факторами роста, такими как bFGF, PDGF, TGFβ, стимулирует синтез ДНК белков, деление клеток [88, 103, 215]. Это может иметь огромное значение для процессов регенерации,

пролиферации в повреждённых органах. Однако значение белка CCN<sub>1</sub> до сих пор связывали исключительно с его действием как фактора, выделяемого во внеклеточное пространство, связанного с интегринами [103]. В то же время вопрос, может ли белок CCN<sub>1</sub> непосредственно влиять на экспрессию генов, остаётся по-прежнему без ответа.

### *1.5 Механизмы регуляции и экспрессии белка CCN<sub>1</sub>*

В последние годы значительно расширились представления о механизмах регуляции и экспрессии белка CCN<sub>1</sub>. Показано, что пути внутриклеточной индукции белка CCN<sub>1</sub> в большей мере зависят от типа клеток. O'Brien и соавторы [122] выявили рост экспрессии белка CCN<sub>1</sub> после неспецифической активации протеинкиназы C в клетках ЗТЗ. Однако блокада активности протеинкиназы C не влияла на экспрессию гена белка CCN<sub>1</sub> после воздействия факторами роста, такими как bFGF и PDGF. Кроме того, не выявилась взаимосвязь экспрессии белка CCN<sub>1</sub> с концентрацией кальция в этих клетках, но была установлена зависимость от уровня в них cAMP. В литературных источниках имеются сведения, что этот тип регуляции зависит от наличия в промоторе участка SRE (Serum Response Element), присоединяющего SRF (Serum Response Factor) [163]. Влияние cAMP может быть объяснено наличием двух мест CRE, соединяющих транскрипционные факторы, активированные путём cAMP и протеинкиназой A. Белок CCN<sub>1</sub> можно считать элементом воспалительной реакции, когда его рост индуцирован через LPS (липополисахарид) и классические воспалительные цитокины, такие как TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , и тормозиться противовоспалительными препаратами, подобными дексаметазону [129, 219]. Однако противоположный эффект отмечается после использования простаглицина или его аналога – илопроста [144]. Кроме того, показано, что белок CCN<sub>1</sub> приводит к ускоренной миграции моноцитов и фибробластов [89, 138].

Рядом авторов высказано мнение, что среди нейротрансмиттеров только ацетилхолин увеличивает количество мРНК CCN<sub>1</sub> в нервных клетках [172,173]. В литературе приводятся сведения о связи белка CCN<sub>1</sub> с карциногенезом

молочных желёз [216]. Хотя обычно эта экспрессия взаимосвязана с трансформацией новообразований, однако она подвержена также некоторым механизмам регуляции.

Имеются сведения об индукции белка  $CCN_1$  в ответ на растяжение. Оказывается, данный белок может быть подходящим кандидатом для регулирования обратной связи между вызванной растяжением гладкой мускулатуры и ремоделированием в ней внеклеточной матрицы, а также активацией внутриклеточных путей проведения связанных с цитопротекцией и пролиферацией, например, путь Wnt- $\beta$ -катенин-Akt [73]. I. Tamura и соавторы [193] установили зависимый от активации белковых киназ C (PKC), киназы Rho и киназы инозитол-3-фосфат рост экспрессии белка  $CCN_1$  как реакцию на растяжение гладкой мускулатуры мочевого пузыря. Эти данные были получены в опытах *in vivo*, в которых было выявлено увеличение экспрессии белка  $CCN_1$  в гладкомышечной мускулатуре мочевого пузыря, подвергнутого растяжению путём частичной блокировки оттока мочи [100]. Было установлено, что экспрессия белка  $CCN_1$  в ответ на растяжение не является специфической для клеток гладких мышц. Аналогичные изменения наблюдались в фибробластах, однако реакция, в отличие от индукции, вызванной факторами роста, была ослаблена, а не усилена в результате повышения уровня cAMP [200].

В литературе приводятся доказательства того, что  $CCN_1$  является белком, индуцированным в результате реакции на повреждение ткани или стрессовый раздражитель [100]. Однако пути внутриклеточной передачи, связанные с данным процессом, зависят от типа клеток или типа действующего раздражителя. Глубокое изучение такой регуляции позволит научно обосновать возможность разработки веществ, выборочно тормозящих или стимулирующих экспрессию белка  $CCN_1$  в определённых тканях.

Таким образом, изучив и проанализировав имеющиеся литературные сведения, можно сделать следующие выводы:

1. Выяснение механизмов развития ХСН, поддержания сократительной способности миокарда при этой патологии и постинфарктной сердечной недостаточности, в частности, является одной из важнейших задач современной кардиологии и медицины. Разработка новых эффективных способов и подходов повышения сократительной способности миокарда при такой

патологии приобретает особую актуальность и большое практическое значение.

2. Учитывая значимость провоспалительных цитокинов, в частности IL-6, и активности PASC в механизмах развития нарушений сердечной деятельности и полное отсутствие в научной литературе сведений об их роли в регуляции экспрессии белка CCN<sub>1</sub> в миокарде при сердечно-сосудистой патологии, хотя такое их участие представляется вполне закономерным, поскольку белок CCN<sub>1</sub> и активность его гена во многом определяет процессы ангиогенеза и репарации в органах с недостаточным кровообращением, изучение роли IL-6 и активности рецептора AT<sub>1</sub> 1 типа в патогенезе постинфарктной сердечной недостаточности представляется необходимым и целесообразным.

3. Выяснение роли IL-6 и активности рецептора AT-II 1 типа в экспрессии белка CCN<sub>1</sub> при постинфарктной сердечной недостаточности расширит существующие представления о механизмах поддержания сократительной способности миокарда при ХСН, послужит новым научным вкладом в развитие представлений о патогенезе постинфарктной сердечной недостаточности, а также будет способствовать разработке новых эффективных средств и способов медикаментозной терапии сердечной недостаточности при многих патологических состояний организма.

## **2. Материал и методы исследования**

### ***2.1 Общие сведения о характере эксперимента***

Экспериментальные исследования выполнены на 60 чёрных 8-недельных лабораторных мышах-самцах, которые были разделены на следующие группы:

1 группа – 12 мышей C57BL6/J у которых выполнена операция без перевязки передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии (КОНТРОЛЬ C57BL6/J);

2 группа – 9 мышей C57BL6/J у которых произведена операция с перевязкой передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии (ИМ C57BL6/J);

3 группа – 10 мышей, лишённых гена ИЛ-6 C57BL6

IL-6-/-<sup>TMKopf</sup>, у которых выполнена операция без перевязки передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии (КОНТРОЛЬ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKopf</sup>);

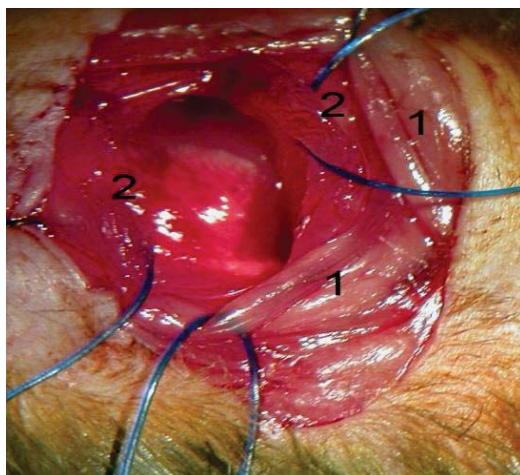
4 группа – 14 мышей, лишённых гена ИЛ-6 C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKopf</sup>, у которых произведена операция с перевязкой передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии (ИМ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKopf</sup>);

5 группа – 15 мышей C57BL6/J с перевязанной передней межжелудочковой ветвью левой венечной артерии и которые в течение последующих 8 недель получали антагонист рецептора АТ-II 1 типа – телмисартан в дозе 1мг/кг массы тела (ИМ C57BL6/J+TEL).

Экспериментальные исследования проводились со строгим соблюдением требований Европейской конвенции (Страсбург, 1986) по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, а также выводу их из эксперимента.

Операции проводились под 1,5% изофлюрановым наркозом. В операционных условиях лабораторное животное, находясь на спине, фиксировалось на операционном столе. Лигатура проводилась за верхними резцами и туго натягивалась таким образом, чтобы шея была слегка оттянута. После выдвижения языка вперёд с помощью анатомического пинцета визуальное расстояние 5 мм от гортани вводилась эндотрахеальная трубка в трахею с последующей её фиксацией во избежание смещения. Свободный конец трубки был соединён с аппаратом искусственной вентиляции лёгких Mini Vent Harvard Instruments, который обеспечивал поступление при вдохе наркозной смеси в объёме 200 микролитров и частоте дыханий 150 в минуту.

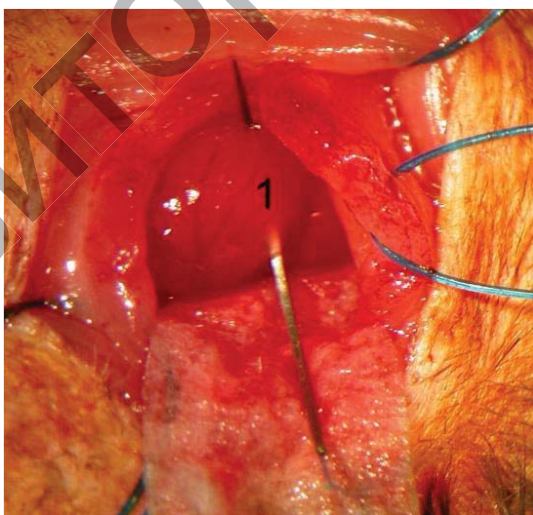
Животное фиксировалось на спине с ротацией вправо, что предназначалось для лучшей экспозиции сердца и левого желудочка. Операция выполнялась на операционном столе с подогревом при температуре 37°C. После обработки операционного поля 5% раствором йода проводилось препарирование кожи и подкожной клетчатки в области проекции сердца. Тупым методом в соответствии с топографией наружная и внутренняя грудные мышцы разделялись (рисунок 2.1).



1 – наружная грудная мышца; 2 – внутренняя грудная мышца

**Рисунок 2.1. – Разделение наружной и внутренней грудных мышц**

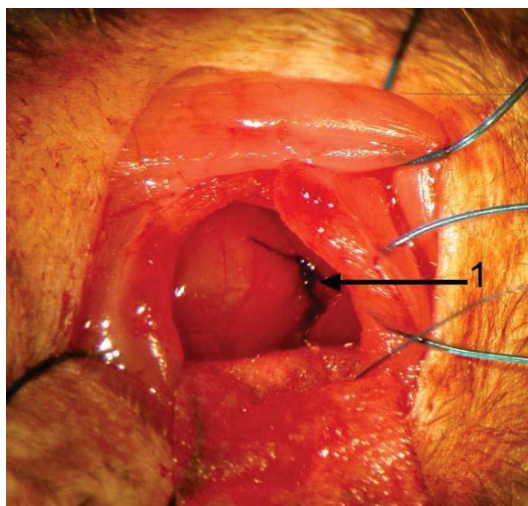
Торакотомия проводилась в 5 левом межреберье. После вскрытия грудной клетки и перикарда осуществлялась под микроскопом перевязка передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии проленом № 6.0 с помощью атравматической иглы. Шов проходил под артерией на расстоянии 1-3 мм от верхушки нормально расположенного ушка левого предсердия (рисунок 2.2).



1 – межжелудочковая ветвь левой венечной артерии

**Рисунок 2.2. – Прохождение иглы под передней межжелудочковой ветвью левой венечной артерии**

Затем переднюю межжелудочковую ветвь левой венечной артерии перевязывали с наложением узла (рисунок 2.3).



1 – узел пролена на месте перевязанной артерии

**Рисунок 2.3. – Перевязка передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии**

Факт перевязки данной артерии подтверждался изменением интенсивности окраски миокарда ниже места перевязки, а также видимым нарушением сократительной функции миокарда левого желудочка. При этом сердечная венозная сеть сердца определялась, и при указанных манипуляциях не наблюдалось закупорки вен. Чтобы усилить достаточное расправление лёгких перед окончанием операции, дыхательный объём был увеличен до 300 мкл, а частота дыхания уменьшалась до 100 дых/мин. Грудную клетку зашивали проленом с репозицией мышц, а кожу – при помощи кетгута. Затем животное было перевернуто на грудину и вентилировалось кислородом до полного просыпания от наркоза. Антибиотики в процессе эксперимента не назначались. Раны заживали без явно выраженного инфицирования, что подтверждалось в последующем при аутопсии.

Животные выводились из опыта путем декапитации через 8 недель с момента выполнения оперативного вмешательства.

## **2.2 Методы исследования**

### **2.2.1 Оценка сократительной способности миокарда левого желудочка сердца**

В ходе исследования для оценки сократительной способности миокарда ЛЖ сердца применялся метод

эхокардиографии, который широко используется в научно-исследовательской практике для изучения морфологических и функциональных изменений сердца [197].

Эхокардиография выполнялась из левого парастерального доступа в М-режиме у животных во всех группах с перевязанной межжелудочковой ветвью левой венечной артерии при помощи ультразвукового сканера Medical Systems Vivid 7 и датчика 12 МГц фирмы General Electric (США) под перитонеальным наркозом с применением растворов кетамина и ксилазина в дозах, соответственно, 120 мг/кг и 3 мг/кг массы тела. Для установления нарушения сократительной способности левого желудочка сердца по короткой оси определялся в процентах показатель соотношения между конечной систолической и конечной диастолической площадью левого желудочка сердца.

### ***2.2.2 Определение экспрессии белка $CCN_1$ в миокарде левого желудочка сердца***

Для определения экспрессии белка  $CCN_1$  в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца применялись методы Вестерн Блоттинга и иммуногистохимический [119]. Для выполнения Вестерн Блоттинга использовались кусочки ткани неповреждённой части ЛЖ сердца, которые после забора были погружены в жидкий азот, а затем подверглись гомогенизированию в пробирках «Эппендорф» при помощи ручного гомогенизатора в лизирующем буфере на льду.

Состав лизирующего буфера:

1. RIPA BUFFER – 6,25 мл.
2. 500 mM NaF – 25 мкл.
3. 200  $Na_3VO_4$  – 62,5 мкл.
4. 500 mM EDTA – 25 мкл.
5. 1:50 IP – 125 мкл.

В пробирку «Эппендорф» объёмом 1,5 мл, с кусочком исследуемой ткани добавляли 300 мкл лизирующего буфера. В последующем материал центрифугировался в течение 10 мин. при температуре 4°C и 15000 g. Надосадочная жидкость (супернатант), содержащая белки, отбиралась и в последующем использовалась в эксперименте.

Количество супернатанта, необходимого для исследования, соотносилось к уровню  $\beta$ -актина.

Ход определения:

1. Размораживание на льду супернатанта, затем центрифугирование на 15000 g при 4°C в течение 10 мин.

2. Смешивание супернатанта с лизирующим буфером, добавление 20 мкл Laemmli 2x, чтобы суммарно пробирка содержала 40 мкл исследуемой жидкости, центрифугирование на 15000 g при 4°C в течение 10 сек.

3. Инкубация в течение 5 мин. при 95°C.

4. Центрифугирование на 15000 g при 4°C в течение 10 сек.

Затем всё количество смеси из каждой пробирки помещается в отдельную ячейку 10% геля для электрофореза.

Приготовление 20 мл 10% геля для электрофореза:

1. Вода дистиллированная – 7,9 мл.

2. 30% Acrylamide – 6,7 мл.

3. 1,5 М TRIS HCl pH 8.8 – 5,0 мл.

4. 10% SDS (додecilсульфат натрия) – 0,2 мл.

5. 10% ammonium persulfate – 0,2 мл.

6. TEMED – 0,008 мл.

Приготовление 5 мл 5% геля для электрофореза:

1. Вода дистиллированная – 3,4 мл.

2. 30% Acrylamide – 0,83 мл.

3. 1,5 М TRIS HCl pH 8.8 – 0,63 мл.

4. 10% SDS – 0,05 мл.

5. 10% ammonium persulfate (пероксодисульфат аммония) – 0,05 мл.

6. TEMED (тетраметилэтилендиамин) – 0,005 мл.

В 5% гель вставлялась пластмассовая решётка для образования колонок и последующего нанесения исследуемого раствора.

В одну из колонок вносили 500 мкл маркера Precision Plus Protein Dual Color Standarts фирмы Bio-Rad.

Электрофорез проводился в 1x (однократном) рабочем буфере при комнатной температуре до момента, когда маркер доходил до конца геля, при напряжении 120 Вольт в 5% геле и при напряжении 150 Вольт в 10% геле.

Приготовление маточного буферного раствора для электрофореза:

10x2 литра pH = 8,3.

TRIS – 60 г.

Glycine – 288 г.

SDS – 20 г.

Буферный раствор доводился до 2 л дистиллированной водой.

Рабочий раствор должен быть 1x, для чего маточный раствор разводили дистиллированной водой.

Перенос белков на нитроцеллюлозную мембрану с геля осуществлялся при помощи буфера для трансфера, при силе тока 320 мАм в течение 90 мин. при температуре 4°C.

Приготовление 1 л 10x буферного раствора для трансфера:

К 800 мл дистиллированной воды добавляется 150 г Glycine, 30,3 г Tris base, 200 мл метанола.

Раствор, применяемый для трансфера 1x, для чего 10x нужно развести дистиллированной водой.

После проведения трансфера нитроцеллюлозная мембрана промывалась 3 раза по 5 мин. в 0,1% TBST. Затем помещалась в блокирующий раствор Starting Block Blocking Buffer фирмы Thermo Scientific, США. В блокирующем растворе фиксировалась 60 мин. при комнатной температуре. Далее мембрана инкубировалась с первичными антителами CYR-61 фирмы Santa Cruz, США, в разведении 1:400 при температуре 4°C в течение ночи. Промывалась 3 раза по 5 мин. в 0,1% TBST. В последующем наносилось второе антитело STAR 54 фирмы AbD Serotec, США на 60 мин. После чего промывалось 3 раза по 10 мин. в 0,1% TBST и помещалась мембрана с антителами на 5 минут в раствор ECL Western Blotting фирмы Thermo Scientific, США. Затем доставалась, осушалась, помещалась в кассету с рентгеновской плёнкой и данные переносились с мембраны на плёнку. В последующем плёнка проявлялась, сканировалось изображение на плёнке при помощи сканера, полученные данные обрабатывали при помощи программы Totallab TL 120.

Результаты оценивались в у.е. по отношению к контрольной группе животных (КОНТРОЛЬ C57BL6/J).

Иммуногистохимический метод также использовался для выявления экспрессии белка CCN<sub>1</sub> в миокарде неповреждённой

части ЛЖ сердца.

Протокол выполнения:

1. Депарафинизация срезов.
2. PBS (атрий-фосфатный буфер) 1x2 мин.
3. Обводка срезов маркером Mini rap pen liquid blocker.
4. PBS 2x2 мин.
5. Протеиназа К, разведение 1:800, инкубация в течение 15 мин. при температуре 20°C.
6. PBS 3x2 мин.
7. Блокировка 10% ослиной сывороткой.
8. Первое антитело Cyg 61 (sc-13100) в разведении 1:100, выдержка при комнатной температуре 90 мин.
9. Инкубация 3% перекисью водорода в течение 5 мин.
10. PBS 3x2 мин.
11. Второе антитело STAR 54 в разведении 1:100, выдержка при комнатной температуре 60 мин.
12. PBST (0,05%) промыть 4 раза по 2 мин.
13. DAB (2,5 мл дистиллированной воды + 1 капля буфера + 2 капли DAB + 1 капля перекиси водорода) инкубировать в течение 10 мин.
14. Нанести PBS на срез и инкубировать в течение 5 мин.
15. Нанести гематоксилин, экспозиция 7 мин.
16. Промыть PBS в течение 1 мин.
17. Обезвоживание срезов.
18. Закрытие препарата покровным стеклом.

При помощи световой микроскопии определяли экспрессию исследуемого белка по степени интенсивности специфического продукта реакции.

### ***2.2.3 Определение активности гена белка $CCN_1$ и мозгового натрийуретического пептида в миокарде левого желудочка сердца***

Для оценки активности гена белка  $CCN_1$  и мозгового натрийуретического пептида в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца применялся метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Данный метод является общепринятым, высокоэффективным и широко используемым в научно-исследовательской работе [106]. Использовалась система

детекции ABI PRISM 7900HT фирмы Applied Biosystems.

Для исследования использовалась 20 мкл пробирка, каждая в двойном повторе. Каждая пробирка 20 мкл содержала 10 мкл Master Mix, 1 мкл TaqMan, 9 мкл сДНК + дистиллированная вода.

Протокол выполнения:

А. Выделение общей РНК.

1. Половина левой камеры сердца + Denaturation Solution из расчёта 10 мкл на 1 мг ткани.

2. Гомогенизация исследуемой ткани на льду при помощи ручного гомогенизатора до получения однородной массы.

3. Центрифугирование 3 мин. при 12000g и температуре 4°C на центрифуге «Eppendorf 5415F».

4. Извлекается супернатант и измеряется его объём.

5. Добавление к супернатанту такого же объёма смеси № 1 (Phe:CCl<sub>4</sub>:IAA).

6. Перемешивание в течение 1 мин.

7. Инкубирование на льду 5 мин.

8. Центрифугирование 5 мин. при 12000g и температуре 4°C.

9. После центрифугирования из пробирки отбирается водная фаза.

10. В новой пробирке с водной фазой добавляется 1/10 объёма CH<sub>3</sub>COONa.

11. Перемешивание в течение 1 мин.

12. Добавление в таком же объёме, как и смесь № 1, смеси № 2 (Acidic Phe: CCl<sub>4</sub>).

13. Перемешивание в течение 1 мин.

14. Инкубирование 5 мин на льду.

15. Центрифугирование 5 мин. при 12000 g и температуре 4°C.

16. Водная фаза переносится в новую пробирку.

17. Измеряется объём водной фазы и столько же добавляется к ней изопропанола.

18. Перемешивание, инкубирование в течение 7 ч, при температуре -20°C.

19. Центрифугирование 15 мин. при 12000 g и температуре 4°C.

20. Удаление супернатанта.

21. Центрифугирование 10 мин. при 12000 g и температуре 4°C.

22. Удаление супернатанта.

23. Добавление 300 мкл 70% этанола, перемешивание.

24. Центрифугирование 10 мин. при 3000 g и температуре 4°C.

25. Удаление супернатанта.
26. Открыть пробки пробирок и осушить на воздухе.
27. К сухому осадку добавляем DEPS H2O из расчёта 100 мкл на 10 мг осадка.

Б. Обратная транскрипция.

Измерение концентрации РНК при помощи микроспектрофотометра Nanodrop 2000.

1. Смешать в пробирке 6 мкл High Capacity RNA-to-cDNA Master Mix фирмы Applied Biosystems, США + 1,5 мг. РНК + вода RNase free фирмы Sigma до 30 мкл.

2. Комплементарная ДНК образуется в результате 4-х этапов на термоциклере:

- 5 мин. при температуре 25°C;
- 30 мин. при температуре 42°C;
- 5 мин. при температуре 85°C.

Охлаждение.

В. Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени.

Для определения активности гена белка  $CCN_1$  в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца необходимо смешать 10 мкл TaqMan Universal PCR Master Mix 2x фирмы Applied Biosystems, США + 1 мкл TaqMan Gene Expression Assays Mm00487498\_m1 фирмы Applied Biosystems, США + 3 мкл комплементарной ДНК.

Для определения активности гена мозгового натрийуретического пептида использовались праймеры TaqMan Gene Expression Assays Mm01255747-g1 фирмы Applied Biosystems, США.

Для исследования активности глицеролальдегида 3-фосфат дегидрогеназы применялись праймеры TaqMan Gene Expression Assays Mm999999-g1 фирмы Applied Biosystems, США.

Активность гена белка  $CCN_1$  и мозгового натрийуретического пептида в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца оценивалась в у.е. по отношению к активности глицеролальдегида 3-фосфат дегидрогеназы.

#### **2.2.4 Определение апоптозных кардиомиоцитов в левом желудочке сердца**

Для определения апоптозных кардиомиоцитов в неповреждённой части ЛЖ сердца применялся иммунофлюоресцентный метод TUNEL [129] с использованием набора AporTag фирмы Chemicon, США.

Протокол исследования:

1. Депарафинизация срезов.
2. Обводка срезов Mini par pen liquid blocker.
3. Добавление протеиназы К 10 мкл, разведение 1:1000, инкубация в течение 15 мин. при температуре 20°C.
4. PBS 2x2 мин.
5. Equilibration Buffer 13 мкл на срез, выдержка 10 сек.
6. Reaction Buffer 7 мкл на срез совместно с TdT Enzyme 3 мкл на срез, стекла выдерживать на водяной бане в течение 75 мин.
7. Stop/Wash Buffer 15 мкл на срез, 10 мин. при комнатной температуре.
8. PBS 3x1 мин.
9. Anti-Digoxigenin Fluorescein 13 мкл на срез, 30 мин. при комнатной температуре в темноте.
10. PBS 4x2 мин.
11. Hoechst 33258 разведение 1:2000, 13 мкл на срез, фиксировать 1 мин.
12. PBS 2x1 мин.
13. ДАКО 1 капля на срез.
14. Закрытие препарата покровным стеклом.

Определение апоптозных кардиомиоцитов осуществлялось с помощью микроскопа фирмы Olympus BX 41 (Япония) с иммунофлюоресцентной лампой U-LH100HG и камерой Olympus XC 30. Свечение Hoechst вызывали длиной волны 360-370 нм, а Дако – 470-490 нм.

Путём использования компьютерной анализирующей программы Cell D выявлялись все апоптозные ядра на срезе. Затем вышеназванной программой рассчитывалось отношение количества апоптозных ядер кардиомиоцитов к площади среза неповреждённой части миокарда ЛЖ сердца. В пяти полях зрения подсчитывалось количество ядер кардиомиоцитов, рассчитывалось

среднее их значение и определялось отношение количества апоптозных ядер к ядрам кардиомиоцитов, которые выражали в у.е.

### **2.2.5 Определение наличия или отсутствия гена интерлейкина-6**

Для определения наличия или отсутствия у животных гена IL-6 проводилось генотипирование [218].

Протокол выполнения:

#### *А. Выделение ДНК*

Для извлечения геномной ДНК использовался набор «Genomic Mini» фирмы Aabiot, США.

1. Для извлечения ДНК использован участок хвоста животного длиной 1 см.

2. Мышиный материал нарезали и переносили в пробирки фирмы «Эпендорф» объёмом 1,5 мл.

3. В пробирку с материалом добавляли 100 мкл буфера TRIS (Tris Buffer TB=10 mM Tris HCl pH 8.5), 50 мкл универсального лизирующего буфера LT (Total Lysis buffer) и 20 мкл протеиназы К 1:1000.

4. Пробирку со всем содержимым центрифугировали на 300 g в течение 3 мин. и инкубировали при 50°C в течение суток.

5. После инкубации в пробирку с материалом добавляли 150 мкл лизирующего буфера.

6. Пробирки центрифугировали при 15000 g трижды в течение 20 сек. с интервалом 3 мин.

7. Отбиралась надосадочная жидкость и переносилась в мини-пробирки, которые находились в пробирках для очищения ДНК.

8. Пробирки с мини-пробирками центрифугировали 1 мин. при 15000 g.

9. В мини-пробирки добавляли 500 мкл ополаскивающего раствора (Wash solution A1).

10. Пробирки с мини-пробирками центрифугировали 1 мин. при 15000 g.

11. Мини-пробирки помещались в новую пробирку, добавляли 400 мкл ополаскивающего раствора (Wash solution A1).

12. Пробирки с мини-пробирками центрифугировали 2 мин. при 15000 g.

13. Мини-пробирка переносили в новую пробирку, добавляли 200 мкл подогретого до 75°C TRIS (Tris Buffer = 10 Мм, рН 8,5) раствора.

14. Пробирки инкубировали в течение 5 мин. при комнатной температуре.

15. Пробирки центрифугировали в течение 1 мин. при 15000 g.

16. Изымалась мини-пробирка с очищенной ДНК, которая в дальнейшем использовалась для необходимых исследований.

#### *Б. Выполнение полимеразной цепной реакции*

Взято 100 нг ДНК (концентрация измерена с помощью микроспектрофотометра Nano Drop).

1. В пробирку, содержащую 100 нг ДНК, добавлено:

12,5 мкл PCR Master Mix 2х праймер M\_IL\_6\_Fwd 5'-CCATCCAGTTGCCTTCTTG-3' 10мкМ 1 мкл праймер M\_IL\_6\_Rev 5'-AAGTGCATCATCGTTGTTTCATAC-3' 10мкМ 1 мкл.

2. Доведение дистиллированной воды до объёма 25 мкл.

Параметры амплификации: 94°C 5 мин., 33х (94°C 10 сек., 57°C 20 сек., 72°C 90 сек.), 72°C 7 мин., 4°C ∞.

Праймеры фирмы Genomed, США.

#### *В. Выполнение электрофореза*

1. Приготовление 1% агарозного геля.

1 г агарозы – UltraPure фирмы Invitrogen растворяли в 100 мл 0,5 М TBE (Tris Borate EDTA).

2. К 100 мл 1% агарозного геля добавлено 2 мкл этидия бромида (0,5 мкг/мл).

3. В ячейки геля вносили по 15 мкл амплифицированной ДНК и контрольной пробы.

4. Использовали маркер GeneRuler 100 bp Plus DNA Ladder, ready-to-use, фирмы Fermentas, США.

5. Осуществляли электрофорез при напряжении 150 вольт.

6. Конечный результат оценивали с помощью трансиллюминатора фирмы BIO-RAD по уровню свечения этидия бромида.

### **2.2.6 Определение массы левого желудочка сердца и её отношение к длине большеберцовой кости**

Для определения массы ЛЖ сердца (до погружения материала в фиксирующие растворы) и последующих

гистологического и молекулярного методов исследования проводилось взвешивание левого желудочка сердца на электронных весах с точностью до сотых грамма. Далее с помощью линейки производилось измерение длины правой большеберцовой кости животного в мм. Затем рассчитывался показатель отношения массы левого желудочка сердца к длине большеберцовой кости животного, который выражался в г/мм.

### ***2.2.7 Определение площади и содержания соединительной ткани в неповреждённой части миокарда левого желудочка сердца***

Для определения площади и содержания соединительной ткани в неповреждённой части миокарда ЛЖ сердца гистологические срезы толщиной 4 микрона окрашивали по методу «Picrosirius Red».

На срезах, окрашенных красителем пикросириус красный, при помощи компьютерной анализирующей программы Cell D, микроскопа фирмы Olimpus VX 41 (Япония), камеры Olimpus XC 30 в поляризованном свете определяли в  $\text{мкм}^2$  площадь соединительной ткани в неповрежденной части миокарда левого желудочка сердца. Кроме того, с помощью анализирующей программы Cell D определялось процентное содержание соединительной ткани в неповрежденной части миокарда ЛЖ сердца.

### ***2.2.8 Статистическая обработка результатов исследований***

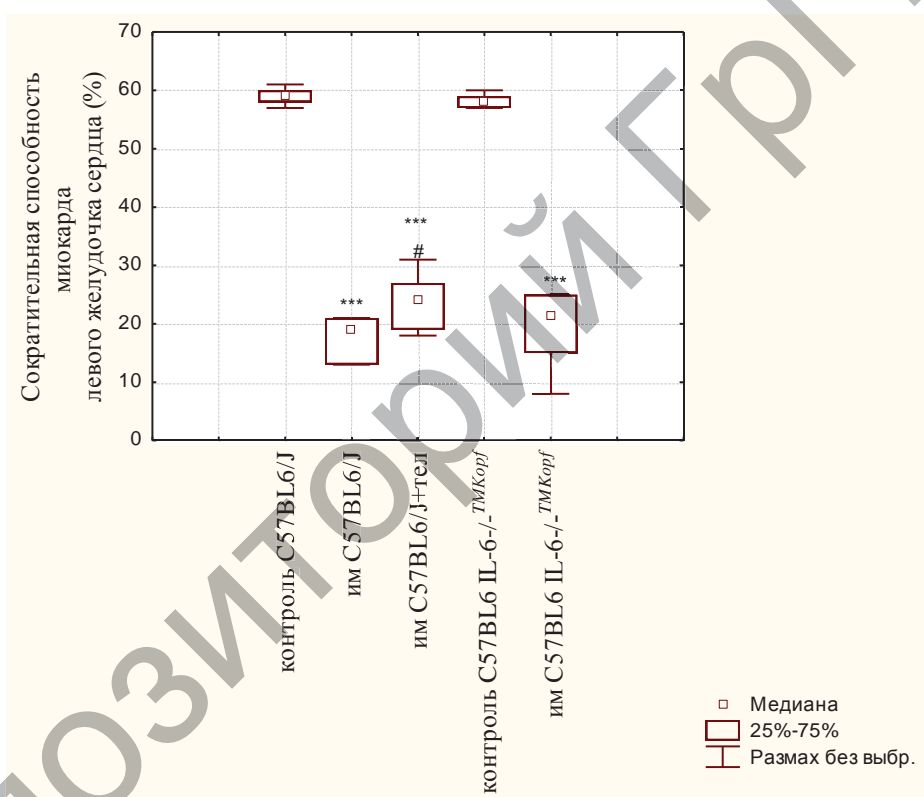
Для статистической обработки результатов исследования была создана база данных в программе Microsoft Office Excel 2010. Информация обрабатывалась непараметрическими методами с использованием пакета прикладной программы STATISTICA 8.0. Количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (между 25 и 75 процентилями). Для оценки значимости различий количественных параметров между двумя независимыми выборками использовали критерий Манна-Уитни. Уровень  $p < 0,05$  принимался за статистически значимый.

### 3. Характеристика модели постинфарктной сердечной недостаточности у животных

#### 3.1 Верификация сердечной недостаточности

##### 3.1.1 Выявление нарушения сократительной способности миокарда левого желудочка сердца

Для выявления нарушения сократительной способности миокарда лж сердца у животных использовались данные, полученные при проведении эхокардиографии. результаты исследования представлены на рисунке 3.1.



\*\*\* отличие от группы контроля C57Bl6/J  $p < 0,0005$ ;  
+++ отличие от группы контроля C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKorf</sup>  $p < 0,0005$ ;  
# отличие от группы ИМ C57BL6/J  $p < 0,05$

**Рисунок 3.1. – Сократительная способность миокарда ЛЖ сердца животных исследуемых групп**

Данные, представленные на рисунке 3.1, отражают выявленные нарушения сократительной способности миокарда ЛЖ сердца у мышей. Как оказалось, значения исследуемого показателя у мышей трёх опытных групп, которым произведена

перевязка передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии, были близкими и составляли: в опытной группе животных с наличием у них гена IL-6 (ИМ C57BL6/J) – 19,0 [13,0-21,0]%, в опытной группе животных, которые после перевязки вышеназванной артерии в течение последующих 8 недель получали антагонист рецептора АТ-II 1 типа – телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ) – 24,0 [19,0-27,0]%, а в опытной группе животных лишённых гена IL-6 (ИМ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKopf</sup>) – 21,5 [15,0-25,0]%

У мышей с постинфарктной сердечной недостаточностью, которые в течение 8 недель получали антагонист рецептора АТ-II 1 типа – телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), имело место увеличение показателя сократительной способности ЛЖ сердца на 26,3% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с аналогичной опытной группой животных, не получавших препарат. Достоверных различий в показателе сократительной способности ЛЖ сердца между опытными группами животных как с наличием ИМ C57BL6/J, так и с отсутствием гена IL-6 (ИМ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKopf</sup>), не выявлено.

При сравнении опытной (ИМ C57BL6/J) группы мышей с контрольной (КОНТРОЛЬ C57BL6/J) отмечено снижение показателя соотношения между конечной систолической и конечной диастолической площадью ЛЖ сердца в 3,1 раза ( $p < 0,0005$ ). В опытной группе животных, получавших телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), искомый показатель снизился в 2,4 раза ( $p < 0,0005$ ) по сравнению с контрольной (КОНТРОЛЬ C57BL6/J) группой. Кроме того, в 2,7 раза ( $p < 0,0005$ ) произошло снижение изучаемого показателя в опытной группе животных лишённых гена IL-6 (ИМ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKopf</sup>) по сравнению с контрольной группой животных аналогичного генотипа (КОНТРОЛЬ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKopf</sup>). При сравнении животных контрольных групп достоверных различий не выявлено, так как искомый показатель составлял: с наличием гена IL-6 (КОНТРОЛЬ C57BL6/J) – 59,0 [58,0-60,0]%, а с отсутствием гена IL-6 (КОНТРОЛЬ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKopf</sup>) – 58,0 [57,0-59,0]%

В итоге сравнения опытных групп мышей с произведенной у них перевязкой передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии и контрольными, выявлено значительное

снижение показателя сократительной способности миокарда ЛЖ сердца ( $p < 0,0005$ ), что указывает на развитие сердечной недостаточности у животных опытных групп. Действие телмисартана в организме мышей с постинфарктной сердечной недостаточностью приводило к достоверному повышению у них сократительную способность миокарда ЛЖ сердца.

### 3.1.2 Определение площади повреждения миокарда левого желудочка сердца

Непосредственно перед выведением животных из эксперимента было выполнено ультразвуковое исследование сердца для определения площади повреждения миокарда ЛЖ сердца. Площадь рубцовой ткани на участке инфаркта миокарда ЛЖ сердца оценена в  $\text{см}^2$ . Результаты представлены на рисунке 3.2.

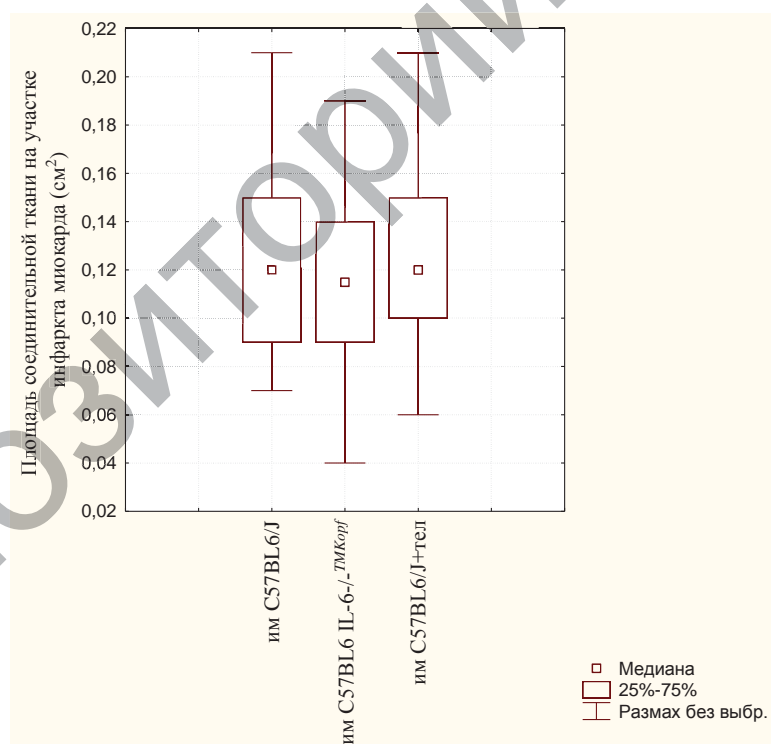


Рисунок 3.2. – Площадь соединительной ткани на участке инфаркта миокарда ЛЖ сердца у животных исследуемых групп

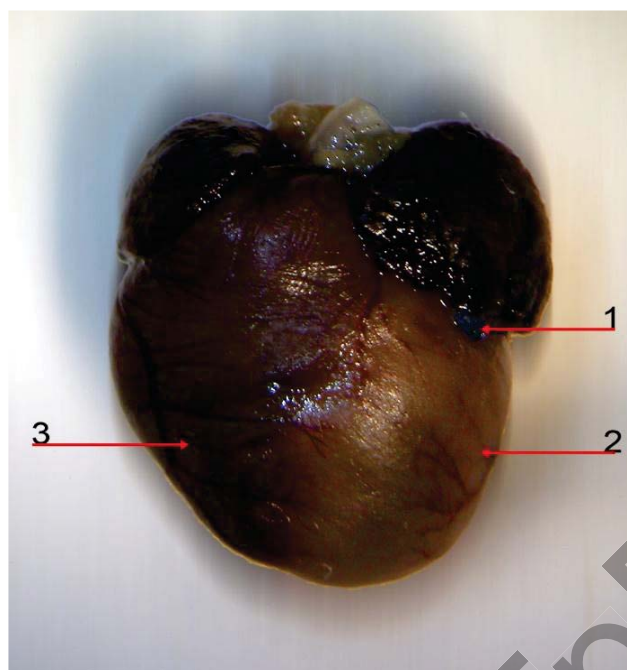
Данные, представленные на рисунке 3.2, свидетельствуют о том, что в трёх опытных группах животных (ИМ C57BL6/J), (ИМ C57BL6/J+TEJ), а также в группе (ИМ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKopf</sup>) с произведенной перевязкой передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии, площадь соединительной ткани на участке инфаркта миокарда ЛЖ сердца была близкой по величине.

Так, в опытной группе мышей с наличием гена IL-6 и произведенной перевязкой передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии (ИМ C57BL6/J) площадь рубцовой ткани на участке инфаркта миокарда составила 0,12 [0,09-0,15] см<sup>2</sup>. Аналогичные данные наблюдались и в опытной группе животных с отсутствием гена IL-6 (ИМ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKopf</sup>) – 0,115 [0,09-0,14] см<sup>2</sup>. В опытной группе животных с перевязанной передней межжелудочковой ветвью левой венечной артерии, которые в течение последующих 8 недель получали антагонист рецептора АТ-II 1 типа – телмисартан (ИМ C57BL6/J + TEJ), площадь рубцовой ткани на участке инфаркта миокарда также составила 0,12 [0,10-0,15] см<sup>2</sup>. Следовательно, достоверных различий в площади рубцовой ткани на участке инфаркта миокарда ЛЖ сердца в опытных группах животных не выявлено.

### ***3.1.3 Верификация сердечной недостаточности макроскопическим методом***

После истечения 8 недель от момента перевязки передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии у выведенных из эксперимента животных имело место нарушение кровоснабжения переднебоковой стенки левого желудочка сердца, повлекший коронарный некроз, что представлено на рисунке 3.3, где виден синий узел пролена, подтверждающий факт перевязки сосуда, зона инфаркта – бледно-серого цвета по сравнению со здоровой тканью.

На рисунке 3.4 показана верхушка сердца, которая практически полностью охвачена зоной инфаркта, за исключением небольшого участка мышечной ткани, который имеет темно-коричневый цвет.



1 – узел пролена; 2 – левый желудочек сердца; 3 – правый желудочек сердца

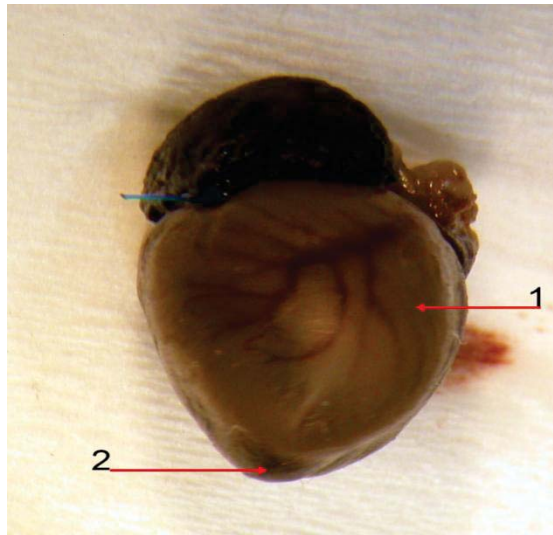
**Рисунок 3.3. – Инфаркт переднебоковой стенки ЛЖ**



1 – участок инфаркта; 2 – неизменённый миокард

**Рисунок 3.4. – Инфаркт верхушки сердца**

Кроме вышеперечисленных отделов сердца, в результате перевязки передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии в патологический процесс была вовлечена и задняя стенка левого желудочка сердца, что отражено на рисунке 3.5.

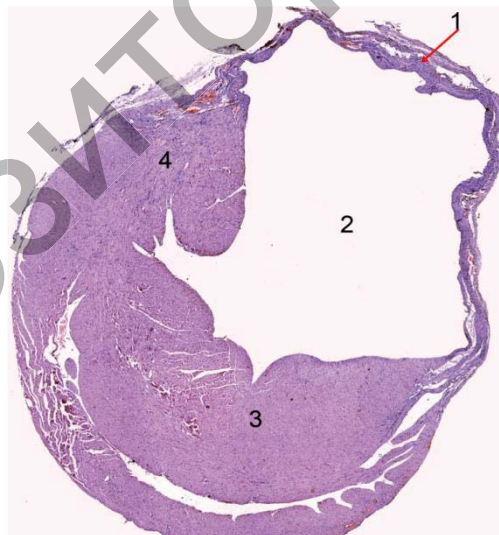


1 – участок инфаркта; 2 – неизменённый миокард

**Рисунок 3.5. – Инфаркт задней стенки левого желудочка сердца**

### ***3.1.4 Верификация сердечной недостаточности микроскопическим методом***

Данные, представленные на рисунке 3.6, служат фактом микроскопического подтверждения развития инфаркта миокарда ЛЖ сердца после перевязки передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии.



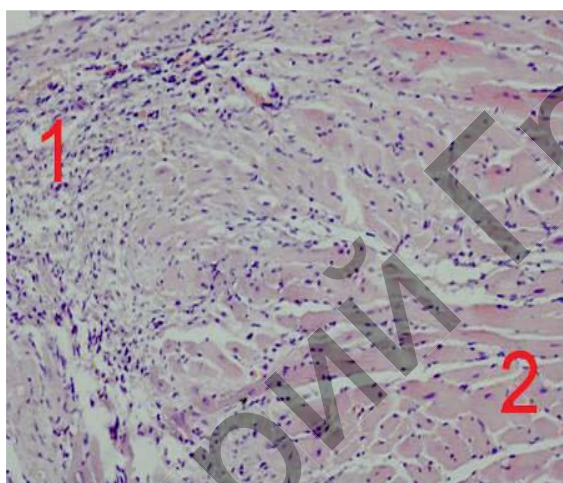
1 – соединительная ткань, образовавшаяся на участке инфаркта миокарда;  
2 – полость левого желудочка сердца; 3 – межжелудочковая перегородка сердца; 4 – миокард левого желудочка сердца

**Рисунок 3.6. – Микроскопическая картина среза ЛЖ сердца после перевязки передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии.**

**Окраска Гематоксилин-Эозином, х40**

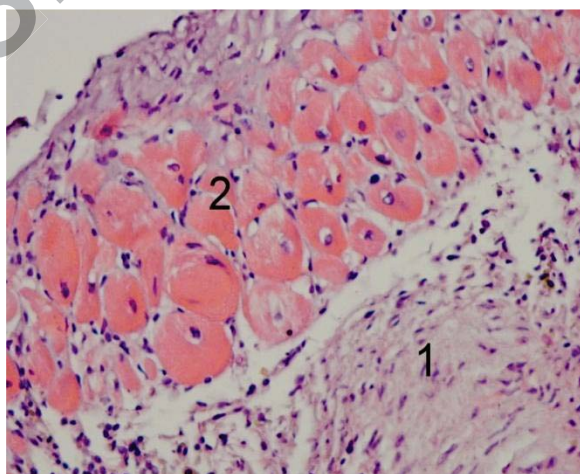
Микроскопическая картина среза левого желудочка сердца после перевязки передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии, представленная на рисунке 3.6, свидетельствует о том, что большая половина миокарда левого желудочка сердца выполнена соединительной тканью. Всю оставшуюся сократительную функцию ЛЖ взяла на себя межжелудочковая перегородка и сохранившаяся часть миокарда левого желудочка сердца.

Как следует из данных микроскопии, представленных на рисунках 3.7, 3.8, 3.9 и 3.10, на месте инфарктного участка имеется фиброзная ткань.



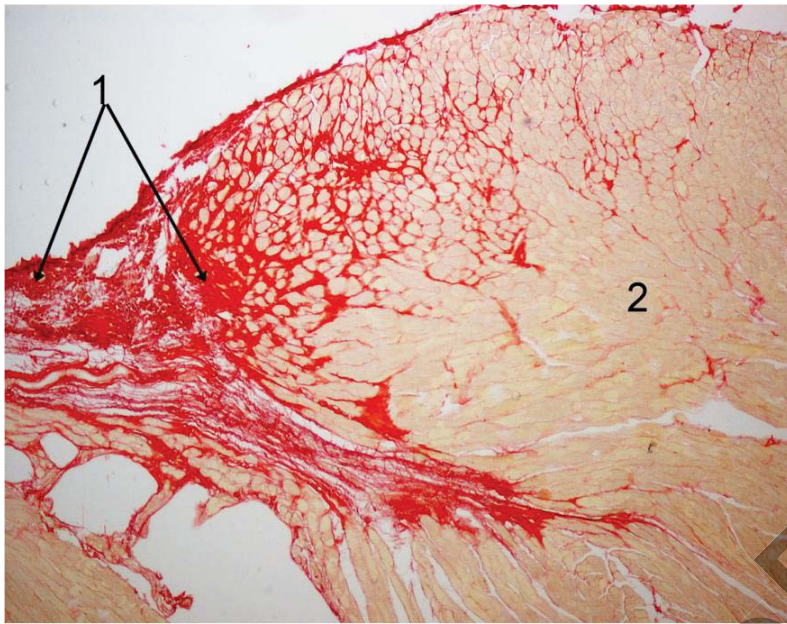
1 – соединительная ткань; 2 – неизменённый миокард

**Рисунок 3.7. – Микроскопическая картина участка ЛЖ сердца на границе между соединительной тканью и неповрежденными кардиомиоцитами. Окраска Гематоксилин-Эозином, х40**



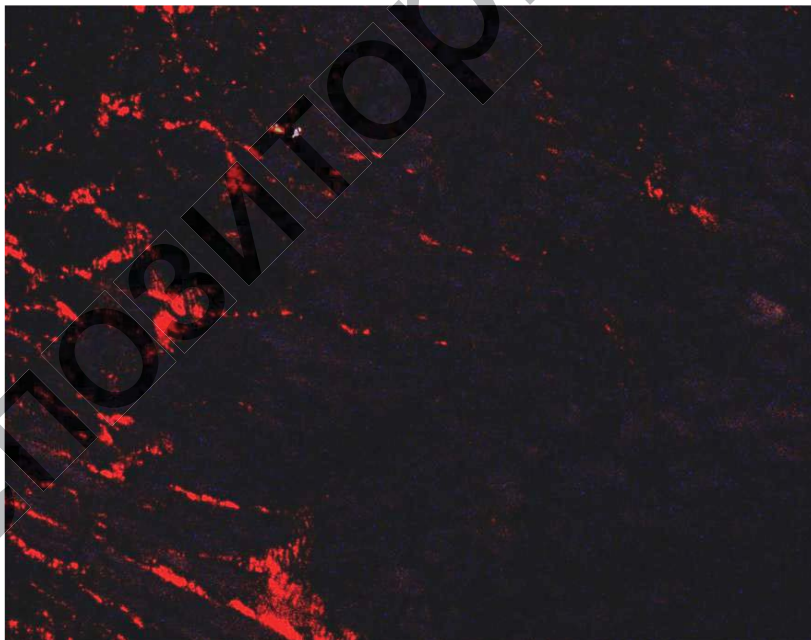
1 – соединительная ткань; 2 – кардиомиоциты

**Рисунок 3.8. – Микроскопическая картина участка ЛЖ сердца на месте инфаркта. Окраска Гематоксилин-Эозином, х40**



1 – соединительная ткань; 2 – неизменённый миокард

**Рисунок 3.9. – Микроскопическая картина участка ЛЖ сердца на границе между зоной инфаркта и неповрежденными кардиомиоцитами. Соединительная ткань окрашена в красный цвет. Окраска Пикросириус Красный x40**



**Рисунок 3.10. – Микроскопическая картина участка ЛЖ сердца. В поляризационном свете красным цветом светится грубоволокнистая соединительная ткань на границе между зоной инфаркта и неповрежденными кардиомиоцитами. Окраска Пикросириус Красный x40**

### ***3.1.5 Оценка активности гена мозгового натрийуретического пептида в миокарде левого желудочка сердца у животных***

Диагностические ограничения неинвазивных тестов стимулируют попытки поиска критериев высокой вероятности наличия ХСН.

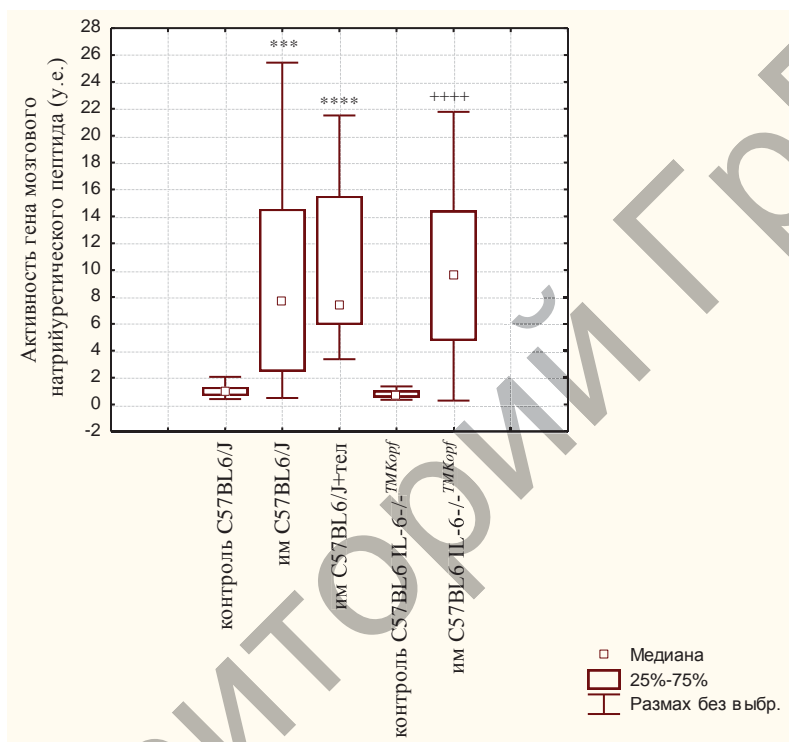
В последнее время для диагностики ХСН всё шире стали использовать биохимические маркёры [70]. В качестве биологических маркеров при диагностике ХСН используются натрийуретические гормоны [205]. В настоящее время известно, что существует несколько натрийуретических гормонов [38]. Но главным кандидатом на роль маркёра для диагностики ХСН является BNP [113]. Значение BNP при ХСН изучалось в многочисленных исследованиях, в связи с чем Европейское и Американское общества кардиологов включили лабораторное определение данного пептида в список необходимых обследований пациентов с ХСН [76].

Уровень данного пептида в плазме крови является наиболее надёжным и показательным в качестве маркера при желудочковой дисфункции, поскольку его содержание в крови повышается в зависимости от степени сердечной недостаточности. Кроме того, высвобождение BNP может происходить даже без повышения диастолического давления в левом желудочке во время коротких эпизодов ишемии миокарда [114].

BNP — гормон белковой природы, синтезируется в виде прогормона миоцитами [230]. Основным триггером для синтеза МНП является повышение напряжения миокарда. Напряжение, развиваемое левым желудочком, определяется нагрузкой на миокард. По закону Лапласа миокардиальный стресс прямо пропорционален внутрисердечному давлению и радиусу ЛЖ и обратно пропорционален толщине стенки миокарда. Это важно для понимания этиопатогенеза возрастания уровня BNP в крови, основным пусковым механизмом повышенного выделения которого является увеличенное конечно-диастолическое давление [69]. При бессимптомной сердечной недостаточности, когда конечно-диастолическое давление в левом желудочке еще не увеличено, повышенная работа миокарда обусловлена

дилатацией полостей сердца [176].

Поскольку определение уровня BNP в крови является необходимым для диагностики и прогноза развития сердечной недостаточности [160], то при помощи полимеразной цепной реакции в режиме реального времени была исследована активность гена BNP в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца. Результаты исследования активности гена BNP в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца представлены на рисунке 3.11.



\*\*\* отличие от группы контроля C57Bl6/J  $p < 0,005$ ;

\*\*\*\* отличие от группы контроля C57Bl6/J  $p < 0,0001$ ;

++++ отличие от группы контроля C57BL6 IL-6-/-<sup>tmkorf</sup>  $p < 0,0005$

**Рисунок 3.11. – Активность гена мозгового натрийуретического пептида в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца у животных исследуемых групп**

Как следует из данных, представленных на рисунке 3.11, активность гена BNP в трёх опытных группах мышей, которым была произведена перевязка передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии, составляла: в опытной группе животных с наличием гена IL-6 (ИМ C57BL6/J) – 7,66 [2,46-14,54] у.е., в опытной группе животных, которые после перевязки

вышеназванной артерии в течение последующих 8 недель получали антагонист рецептора АТ-II 1 типа – телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ) – 7,39 [5,93-15,51] у.е., а в опытной группе мышей, лишённых гена ИЛ-6 (ИМ C57BL6 IL-6-/-<sup>ТМКopf</sup>) – 9,65 [4,75-14,4] у.е. Следовательно, данное исследование не выявило различий в активности гена BNP в кардиомиоцитах между опытными группами животных.

В контрольных группах мышей активность гена исследуемого пептида составляла: с наличием гена ИЛ-6 (КОНТРОЛЬ C57BL6/J) – 0,93 [0,66-1,29] у.е., а с отсутствием гена ИЛ-6 (ИМ C57BL6 IL-6-/-<sup>ТМКopf</sup>) – 0,73 [0,55-1,02] у.е.

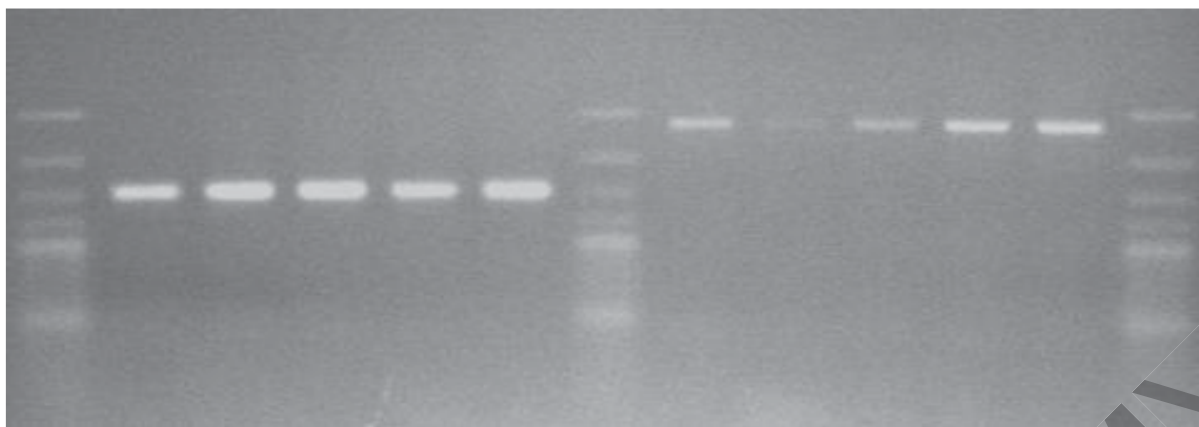
При сравнении опытной группы животных (ИМ C57BL6/J) с контрольной (КОНТРОЛЬ C57BL6/J) выявлено повышение активности гена BNP в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца в 8,2 раза ( $p < 0,0005$ ). В опытной группе животных, получавших телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), исследуемый показатель увеличился в 7,9 раза ( $p < 0,0005$ ) по сравнению с контрольной (КОНТРОЛЬ C57BL6/J) группой.

Значительное повышение активности гена МНП в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца в 13,2 раза ( $p < 0,0005$ ) имело место в опытной группе мышей, лишённых гена ИЛ-6 (ИМ C57BL6 IL-6-/-<sup>ТМКopf</sup>), по сравнению с контрольной группой животных аналогичного генотипа (КОНТРОЛЬ C57BL6 IL-6-/-<sup>ТМКopf</sup>).

Таким образом, при сравнении активности гена МНП в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца между опытными группами животных с произведенной перевязкой передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии и контрольными группами выявлены значительные статистически значимые различия ( $p < 0,0005$ ), что подтверждает наличие сердечной недостаточности в группах животных, у которых был вызван экспериментальный инфаркт миокарда.

### **3.2 Выявление наличия или отсутствия у животных гена интерлейкина-6**

Проведено выборочное генотипирование, которое позволило подтвердить в исследуемых группах животных наличие или отсутствие гена – ИЛ-6. Полученные данные представлены на рисунке 3.12.



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13

Дорожки 1, 7, 13 – маркер.

Дорожки 2, 3, 4, 5, 6 – животные C57BL6/J, у которых присутствует ген IL-6.

Дорожки 8, 9, 10, 11, 12 – животные C57BL6 IL-6<sup>-/-</sup><sup>TMKopf</sup>, у которых отсутствует ген IL-6

**Рисунок 3.12. – Данные о наличии гена ИЛ-6 у животных с трансиллюминатора**

Из данных, представленных на рисунке 3.12, видно, что на левой половине поля имеется 5 ярких светящихся полосок – это величины 1476 нуклеотидных пар, что соответствует животным, у которых присутствует ген IL-6. Справа на данном уровне отсутствует свечение этидия бромидом, а свечение отмечается выше, на уровне 2400 нуклеотидных пар, что свидетельствует об отсутствии у животных гена IL-6.

## Выводы

1. У мышей в эксперименте после истечения 8 недель от момента перевязки передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии удалось смоделировать постинфарктную сердечную недостаточность, что подтверждалось данными ультразвукового, макро- и микроскопического методов исследования, а также определением активности гена BNP в миокарде неповрежденной части левого желудочка сердца. Достоверных различий в площади рубцовой ткани на участке инфаркта миокарда между группами опытных животных не выявлено. По сравнению с контрольными группами животных у

мышей с вызванным экспериментальным инфарктом миокарда и дальнейшим развитием хронической сердечной недостаточности активность гена BNP в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца была достоверно повышена ( $p < 0,005$ ).

2. Выявлено значительное снижение ( $p < 0,005$ ) сократительной способности ЛЖ сердца у животных опытных групп (ИМ C57BL6/J), (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), (ИМ C57BL6 IL-6/-<sup>TMKopf</sup>) с произведенной перевязкой передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии по сравнению с контрольными животными (КОНТРОЛЬ C57BL6/J) и (КОНТРОЛЬ C57BL6 IL-6/-<sup>TMKopf</sup>).

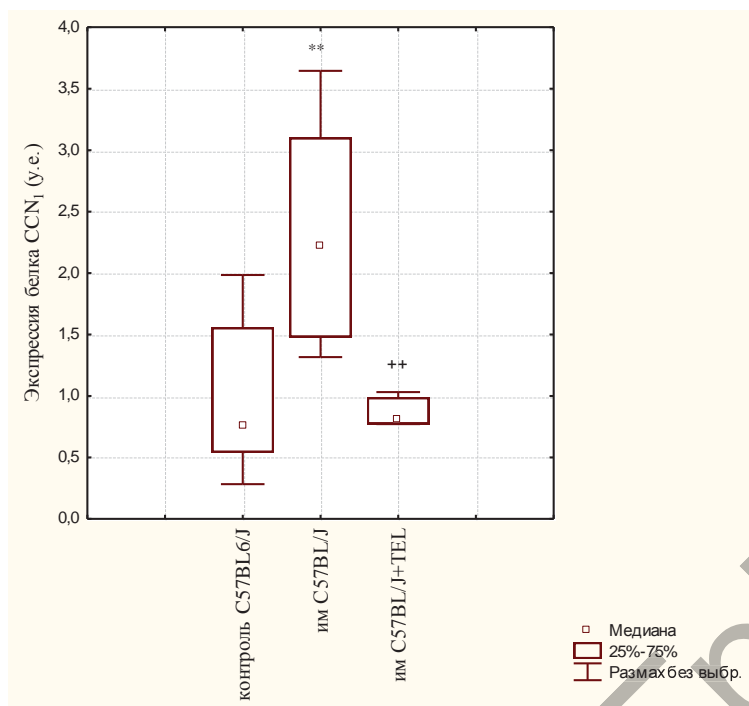
3. Установлено, что у мышей в условиях постинфарктной сердечной недостаточности, действие в организме животных антагониста рецептора АТ-II 1 типа телмисартана приводит к повышению на 26,3% ( $p < 0,05$ ) сократительной способности неповреждённой части миокарда ЛЖ сердца.

4. Применение метода генотипирования позволило подтвердить наличие или отсутствие гена IL-6 в исследуемых группах животных.

#### **4. Участие рецепторов к ангиотензину II 1 типа и интерлейкина-6 в экспрессии белка $CCN_1$ в миокарде левого желудочка сердца у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью**

##### ***4.1. Особенности экспрессии белка $CCN_1$ в миокарде левого желудочка сердца у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью в условиях депрессии рецепторов к ангиотензину II 1 типа***

Методом Вестерн Блоттинга была изучена экспрессия белка  $CCN_1$  в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца у мышей с постинфарктной сердечной недостаточностью (СН) в условиях депрессии рецепторов к АТ-II 1 типа телмисартаном. Результаты данного исследования отражены на рисунке 4.1.



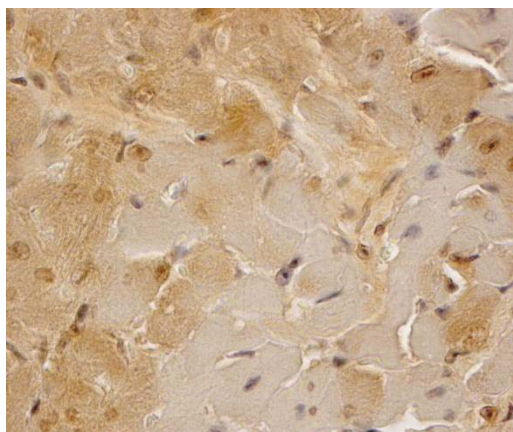
\*\* отличие от группы контроль C57BL6/J  $p < 0,005$ ;

++ отличие от группы ИМ C57BL6/J  $p < 0,005$

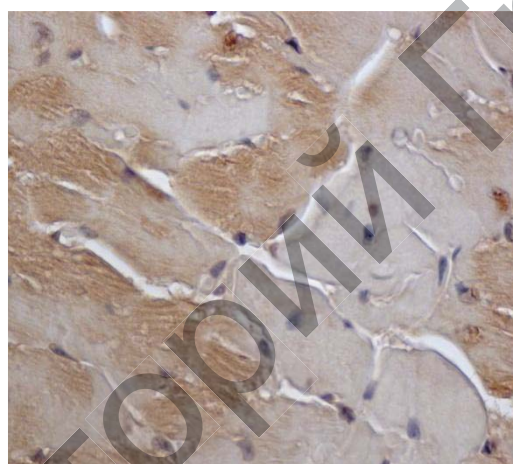
**Рисунок 4.1. – Экспрессия белка  $CCN_1$  в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца в исследуемых группах животных**

Установлено, что максимальное увеличение экспрессии белка  $CCN_1$  в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца имело место в группе опытных животных с постинфарктной СН (ИМ C57BL6/J). В данной группе мышей экспрессия белка  $CCN_1$  составила 2,21 [1,47-3,1] у.е. Так, по сравнению с контрольной группой животных (КОНТРОЛЬ C57BL6/J), где показатель экспрессии белка  $CCN_1$  был 0,75 [0,54-1,55] у.е., показатель экспрессии белка  $CCN_1$  в вышеназванной опытной группе животных возрос в 2,9 раза ( $p < 0,005$ ).

Дополнительным подтверждением служат данные, представленные на рисунках 4.2 и 4.3, на которых отражена экспрессия белка  $CCN_1$  в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца, определённая иммуногистохимическим методом (специфический продукт реакции имел коричневый цвет разной степени интенсивности).



**Рисунок 4.2. – Экспрессия белка  $CCN_1$  в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца в группе животных (ИМ C57 BL6/J). Иммунопероксидазная реакция  $\times 400$**

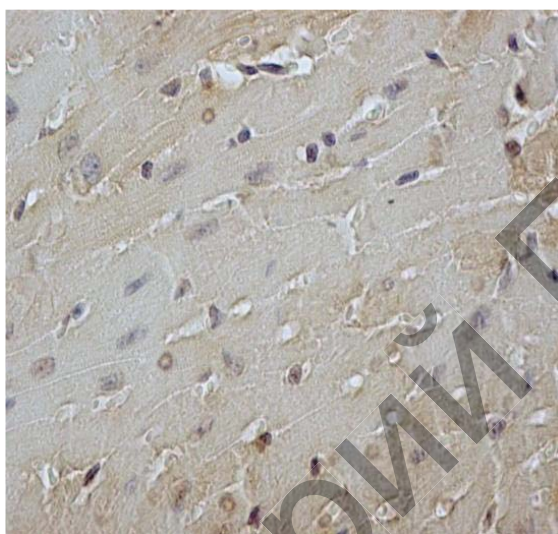


**Рисунок 4.3. – Экспрессия белка  $CCN_1$  в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца в группе животных (КОНТРОЛЬ C57 BL6/J). Иммунопероксидазная реакция  $\times 400$**

Сравнительный анализ иммуногистохимических данных, представленных на рисунках 4.2 и 4.3, даёт основание заключить, что наибольшая интенсивность коричневой окраски имеет место в опытной группе животных с постинфарктной СН (ИМ C57BL6/J), что свидетельствует об увеличенной экспрессии белка  $CCN_1$  в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца по сравнению с контрольной (КОНТРОЛЬ C57BL6/J) группой животных.

В миокарде неповреждённой части левого желудочка сердца у мышей опытной группы с постинфарктной СН, которые в течение 8 недель получали антагонист рецепторов АТ-II 1 типа телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), экспрессия белка  $CCN_1$

составила 0,81 [0,77-0,98] у.е. При сравнении вышеназванной группы с аналогичной опытной группой животных, которые не получали данный препарат (ИМ С57BL6/J), отмечалось снижение в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца экспрессии белка  $CCN_1$  в 2,7 раза ( $p < 0,005$ ). Кроме того, экспрессия белка  $CCN_1$  в опытной группе мышей (ИМ С57BL6/J+ТЕЛ) достигла значения, аналогичного в контрольной (КОНТРОЛЬ С57BL6/J) группе животных. Подтверждением тому служат данные, представленные на рисунках 4.2, 4.3 и 4.4.



**Рисунок 4.4. – Экспрессия белка  $CCN_1$  в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца в группе животных (ИМ С57 BL6/J +ТЕЛ). Иммунопероксидазная реакция  $\times 400$**

Сравнительный анализ иммуногистохимических данных экспрессии белка  $CCN_1$  в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца исследуемых групп животных, даёт основание заключить, что наибольшая интенсивность коричневой окраски имеет место в опытной группе мышей с постинфарктной СН (ИМ С57BL6/J), что свидетельствует о повышенной экспрессии белка  $CCN_1$  в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца у животных данной группы.

Таким образом, результаты выполненных исследований свидетельствуют о том, что в условиях депрессии рецепторов АТ-II 1 типа телмисартаном имеет место снижение в 2,7 раза ( $p < 0,005$ ) экспрессии белка  $CCN_1$  в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца у животных опытной группы с постинфарктной СН при сравнении с аналогичной группой животных, не получавших препарат.

#### 4.2. Характер экспрессии белка $CCN_1$ в миокарде левого желудочка сердца при постинфарктной сердечной недостаточности у животных, лишённых гена интерлейкина-6

Данные исследований по выявлению особенностей экспрессии белка  $CCN_1$  в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца при постинфарктной СН у животных, лишённых гена IL-6, представлены на рисунке 4.5.

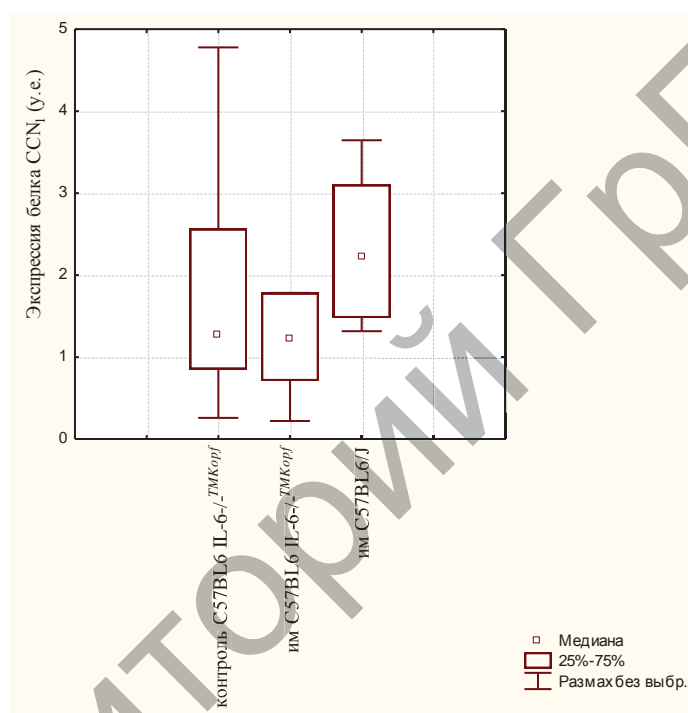
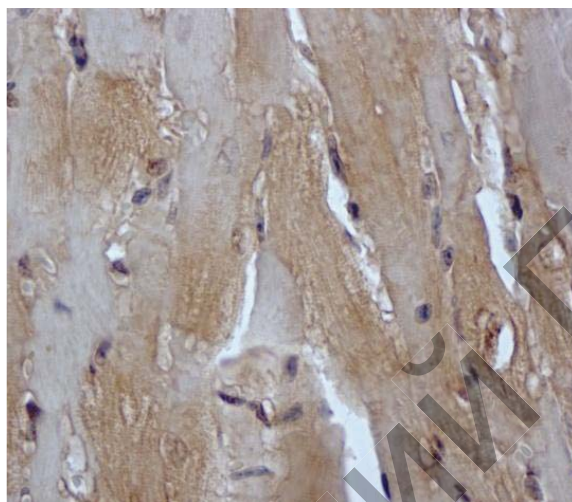


Рисунок 4.5. – Экспрессия белка  $CCN_1$  в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца в исследуемых группах животных

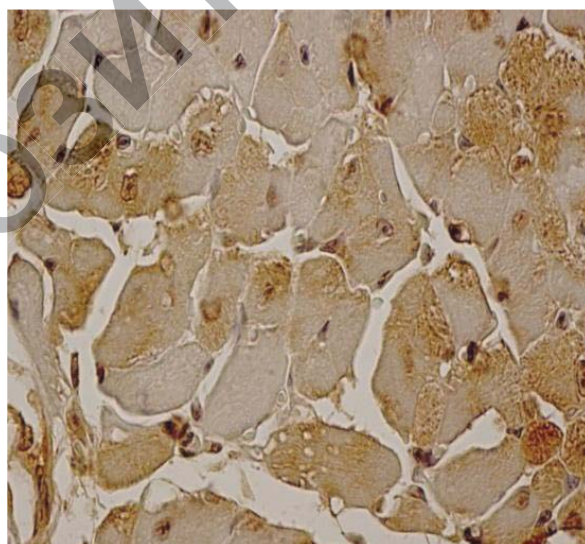
Как показали результаты исследования, в данной группе мышей, лишённых гена IL-6 и развившейся постинфарктной СН (ИМ C57BL/6 IL-6-/-<sup>TMKopf</sup>), экспрессия белка  $CCN_1$  в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца составила 1,21 [0,7-1,78] у.е и практически не отличалась от таковой в контрольной группе животных (КОНТРОЛЬ C57BL/6 IL-6-/-<sup>TMKopf</sup>) с аналогичным генотипом 1,27 [0,85-2,56] у.е. Также выявлена тенденция к наличию статистически не значимого ( $p=0,073$ ) снижения экспрессии белка  $CCN_1$  в опытной группе животных, лишённых гена ИЛ-6 и развившейся постинфарктной СН (ИМ C57BL/6 IL-6-/-<sup>TMKopf</sup>) по сравнению с аналогичной опытной группой животных

с наличием гена ИЛ-6 (ИМ С57BL6/J), где показатель экспрессии белка  $CCN_1$  составил 2,21 [1,47-3,1] у.е.

Дополнительным подтверждением служат данные, представленные на рисунках 4.2, 4.6 и 4.7, на которых представлена экспрессия белка  $CCN_1$  в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца, определённая иммуногистохимическим методом (специфический продукт реакции имеет коричневый цвет разной степени интенсивности).



**Рисунок 4.6. – Экспрессия белка  $CCN_1$  в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца в группе животных ИМ С57BL6 IL-6-/-<sup>TMKopf</sup>. Иммунопероксидазная реакция ×400**



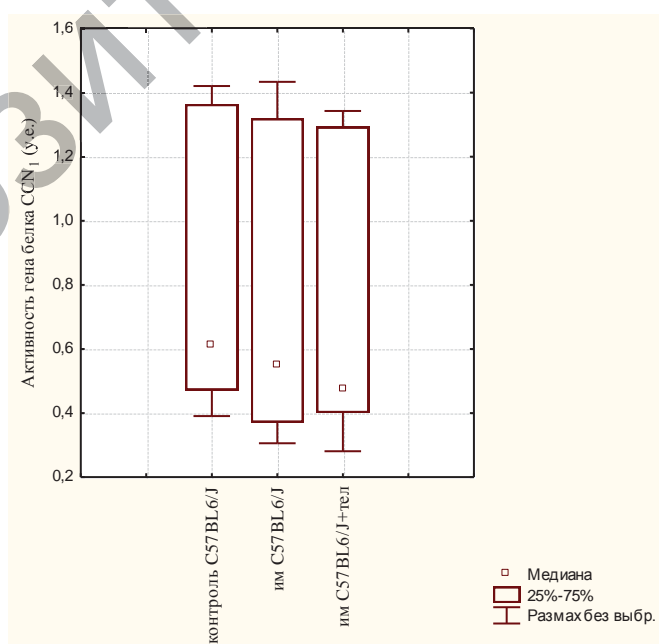
**Рисунок 4.7. – Экспрессия белка  $CCN_1$  в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца в группе животных КОНТРОЛЬ С57BL6 IL-6-/-<sup>TMKopf</sup>. Иммунопероксидазная реакция ×400**

При сопоставлении данных, представленных на рисунках 4.6 и 4.7, отмечается схожая интенсивность коричневой окраски как в контрольной (КОНТРОЛЬ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKopf</sup>), так и в опытной (ИМ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKopf</sup>) группах животных, что свидетельствует об одинаковой экспрессии белка CCN<sub>1</sub> в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца у животных вышеназванных групп.

Сопоставительный анализ данных, представленных на рисунках 4.6 и 4.2, даёт основание заключить, что снижение интенсивности коричневой окраски имеет место в опытной группе мышей, лишённых гена IL-6 и развившейся постинфарктной СН (ИМ C57BL6/J), по сравнению с животными опытной группы, у которых присутствовал ген IL-6 (ИМ C57BL6/J).

#### ***4.3. Активность гена белка CCN<sub>1</sub> в миокарде левого желудочка сердца у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью в условиях депрессии рецепторов к ангиотензину II 1 типа***

Результаты исследований по выявлению активности гена белка CCN<sub>1</sub> в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца у мышей с постинфарктной СН в условиях депрессии рецепторов к АТ-II 1 типа представлены на рисунке 4.8.



**Рисунок 4.8. – Активность гена белка CCN<sub>1</sub> в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца в исследуемых группах животных**

Как показали наши исследования, в контрольной группе животных (КОНТРОЛЬ C57BL6/J) активность гена белка  $CCN_1$  в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца составила 0,61 [0,47–1,36] у.е. и статистически значимо ( $p=0,48$ ) не отличалась от такового показателя в опытной группе животных с постинфарктной СН (ИМ C57BL6/J), с аналогичным генотипом – 0,55 [0,37-1,31] у.е.

В группе животных с постинфарктной СН, которые в течение 8 недель получали телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), имело место статистически не значимое ( $p=0,067$ ) снижение активности гена белка  $CCN_1$  в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца по сравнению с аналогичной группой животных, не получавших данный препарат (ИМ C57BL6/J), а также ( $p=0,42$ ) по сравнению с контрольной группой животных (C57BL6/J). В опытной группе животных (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ) показатель активности гена белка  $CCN_1$  в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца составил 0,47 [0,4-1,29] у.е.

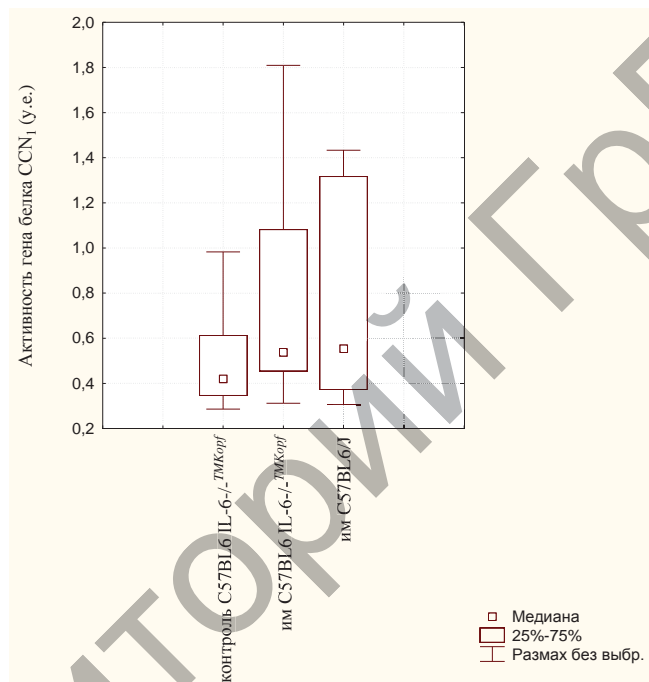
Таким образом, результаты исследования активности гена белка  $CCN_1$  в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца у мышей с постинфарктной СН, которые в течение 8 недель получали антагонист рецепторов АТ-II 1 типа телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), свидетельствуют о том, что депрессия рецепторов АТ-II 1 типа не приводит к достоверно значимому снижению активности гена белка  $CCN_1$  в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца у животных с данной патологией.

#### ***4.4 Активность гена белка $CCN_1$ в миокарде левого желудочка сердца при постинфарктной сердечной недостаточности у животных, лишённых гена интерлейкина-6***

В группе опытных животных лишённых гена  $IL-6$  и развившейся постинфарктной СН (ИМ C57BL6  $IL-6^{-/-}$ <sup>TMKopf</sup>), активность гена белка  $CCN_1$  в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца составила 0,53 [0,45-1,08] у.е., а в контрольной группы животных (КОНТРОЛЬ C57BL6  $IL-6^{-/-}$ <sup>TMKopf</sup>) с аналогичным генотипом – 0,42 [0,34-0,61] у.е. В то же время у мышей с постинфарктной СН (ИМ C57BL6/J) показатель

активности гена белка  $CCN_1$  в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца имел значение 0,55 [0,37-1,31] у.е.

У опытных животных, лишённых гена  $IL-6$  и развившейся постинфарктной СН (ИМ C57BL6  $IL-6^{-/-}$   $TMKopf$ ), отмечалась тенденция к статистически не значимому ( $p=0,15$ ) повышению активности гена белка  $CCN_1$  в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца при сравнении с контрольной группой животных, у которых отсутствовал ген  $IL-6$  (C57BL6  $IL-6^{-/-}$   $TMKopf$ ). Данные результаты исследований представлены на рисунке 4.9.



**Рисунок 4.9.** – Активность гена белка  $CCN_1$  в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца в исследуемых группах животных

При сравнении активности гена белка  $CCN_1$  в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца опытных групп животных с развившейся постинфарктной сердечной недостаточностью как с отсутствием гена  $IL-6$  (ИМ C57BL6  $IL-6^{-/-}$   $TMKopf$ ), так и с его наличием (ИМ C57BL6/J) значимых различий в показателе активности гена белка  $CCN_1$  в неповреждённой части миокарда ЛЖ сердца не выявлено. Поскольку активность гена белка  $CCN_1$  у мышей опытной группы (ИМ C57BL6  $IL-6^{-/-}$   $TMKopf$ ) составила 0,53 [0,45-1,08] у.е., а в группе (ИМ C57BL6/J) – 0,55 [0,37-1,31] у.е., то полученные данные дают основание заключить, что отсутствие гена  $IL-6$  не сказывается на активности гена белка

CCN<sub>1</sub> в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью.

## **Выводы**

1. Развитие постинфарктной сердечной недостаточности у мышей опытной группы (ИМ C57BL6/J) сопровождается увеличением в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца экспрессии белка CCN<sub>1</sub> в 2,9 раза ( $p < 0,005$ ) по сравнению с животными контрольной группы (КОНТРОЛЬ C57BL6/J).

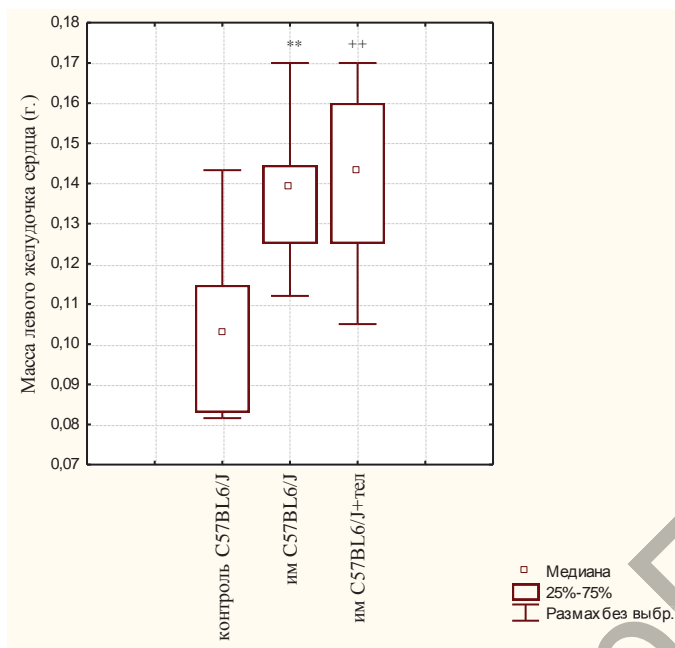
2. В условиях депрессии рецепторов АТ-II 1 типа телмисартаном у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ) снижается экспрессия белка CCN<sub>1</sub> в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца в 2,7 раза ( $p < 0,005$ ) по сравнению с аналогичной опытной группой животных, которые не получали данный препарат (ИМ C57BL6/J).

3. Отсутствие гена IL-6 у животных (ИМ C57BL6 IL-6/-<sup>TMKopf</sup>) с постинфарктной сердечной недостаточностью не отражается на экспрессии белка CCN<sub>1</sub> и активности его гена в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца.

**5. Морфофункциональная характеристика левого желудочка сердца при постинфарктной сердечной недостаточности у животных лишённых гена интерлейкина-6 и в условиях депрессии рецепторов к ангиотензину II 1 типа**

**5.1 Исследование массы левого желудочка сердца у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью в условиях депрессии рецепторов к ангиотензину II 1 типа**

Рядом исследователей в опытах *in vivo* выявлено, что АТ-II, опосредуя своё влияние через рецепторы АТ-II 1 типа, играет важную роль в механизмах возникновения сердечного ремоделирования [49, 158, 169]. Принимая во внимания эти данные и в соответствии с поставленными задачами, нами была определена масса ЛЖ сердца у животных с постинфарктной СН в условиях угнетения рецепторов к АТ-II 1 типа телмисартаном. Данные исследования представлены на рисунке 5.1.



\*\* отличие от группы контроля C57BL6/J  $p < 0,005$ ;

++ отличие от группы контроля C57BL6/J  $p < 0,005$

**Рисунок 5.1. – Масса ЛЖ сердца в исследуемых группах животных**

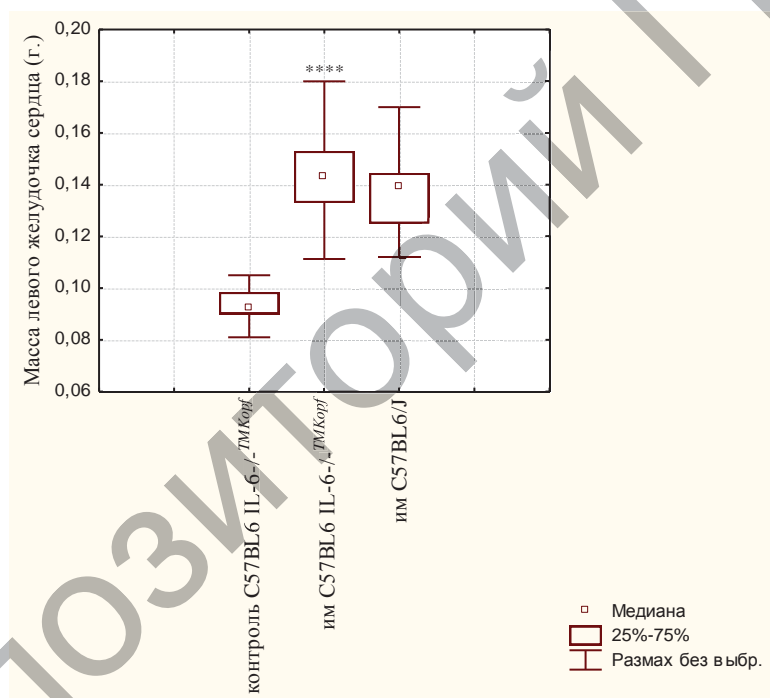
Как следует из данных, представленных на рисунке 5.1, имеет место увеличение массы ЛЖ сердца как в одной опытной группе животных с постинфарктной СН (ИМ C57BL6/J), так и в другой опытной группе животных с постинфарктной СН, но которые в течение 8 недель получали антагонист рецептора АТ-II 1 типа телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), по сравнению с контрольной группой животных (КОНТРОЛЬ C57BL6/J).

У мышей опытной группы с постинфарктной СН (ИМ C57BL6/J) масса ЛЖ сердца составила 0,139 [0,125-0,144] г. Сопоставимые данные получены в опытной группе животных с постинфарктной СН, которые в течение 8 недель получали антагонист рецептора АТ-II 1 типа телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), масса ЛЖ сердца у которых составила 0,143 [0,125-0,16] г. В контрольной группе животных (КОНТРОЛЬ C57BL6/J) масса ЛЖ сердца была равна 0,103 [0,083-0,114] г. Масса ЛЖ сердца у животных опытной группы с постинфарктной СН (ИМ C57BL6/J) увеличилась на 34,9% ( $p < 0,005$ ), а у мышей с постинфарктной СН, которые в течение 8 недель получали антагонист рецептора АТ-II 1 типа телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), на 38,8% ( $p < 0,005$ ) по сравнению с контрольной группой животных (КОНТРОЛЬ C57BL6/J).

При сопоставлении данных опытной группы животных с постинфарктной СН (ИМ C57BL6/J) с полученными данными у животных аналогичной опытной группы, но которые в течение 8 недель получали антагонист рецептора АТ-II 1 типа телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), достоверных различий в массе ЛЖ сердца не выявлено.

## 5.2 Исследование массы левого желудочка сердца при постинфарктной сердечной недостаточности у животных, лишённых гена интерлейкина-6

Данные исследования массы ЛЖ сердца при постинфарктной СН у мышей, лишённых гена IL-6, представлены на рисунке 5.2.



\*\*\*\* отличие от группы контроля C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKorf</sup>  $p < 0,00005$

**Рисунок 5.2. – Масса ЛЖ сердца в исследуемых группах животных**

Анализ данных, представленных на рисунке 5.2, позволяет заключить, что имеет место увеличение массы ЛЖ сердца в группе опытных животных с отсутствием гена IL-6 и развившейся постинфарктной СН (ИМ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKorf</sup>) по сравнению с контрольной группой животных (КОНТРОЛЬ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKorf</sup>). Так, в контрольной группе мышей,

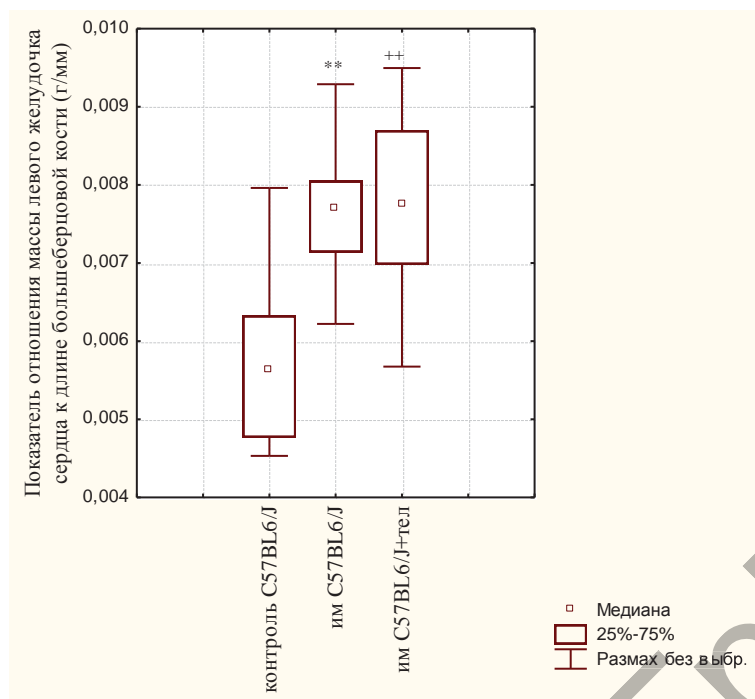
лишённых гена ИЛ-6 (КОНТРОЛЬ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKopf</sup>), масса ЛЖ сердца имела значение 0,092 [0,09-0,098] г. В опытной группе животных с отсутствием гена IL-6 и развившейся постинфарктной СН (ИМ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKopf</sup>) масса ЛЖ сердца составила 0,143 [0,133-0,153] г. В аналогичной опытной группе животных с наличием гена IL-6 (ИМ C57BL6/J) масса ЛЖ сердца была равна 0,139 [0,125-0,144] г. Таким образом, масса ЛЖ сердца у опытной группы животных лишённых гена ИЛ-6 после развившейся СН (ИМ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKopf</sup>) увеличилась на 55,4% ( $p < 0,00005$ ) по сравнению с группой контроля (КОНТРОЛЬ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKopf</sup>).

При сравнении значения массы ЛЖ сердца опытной группы мышей с наличием гена IL-6 и развившейся постинфарктной СН (ИМ C57BL6/J) с данными аналогичной опытной группой животных, у которых отсутствовал ген ИЛ-6 (ИМ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKopf</sup>), не выявлено достоверно значимых различий. Результаты выполненных исследований дают основание заключить, что отсутствие гена IL-6 не сказывается на изменении массы ЛЖ сердца у животных с постинфарктной СН.

### ***5.3 Изучение отношения массы левого желудочка сердца к длине большеберцовой кости у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью в условиях депрессии рецепторов к ангиотензину II 1 типа***

Как известно, длина большеберцовой кости во многом характеризует возраст животного [203]. Учитывая данный факт, нами проведены исследования по изучению соотношения массы ЛЖ сердца к длине большеберцовой кости в изучаемых группах животных, результаты которых представлены на рисунке 5.3.

Как следует из данных, представленных на рисунке 5.3, в опытной группе мышей с постинфарктной СН (ИМ C57BL6/J) показатель отношения массы ЛЖ сердца к длине большеберцовой кости составил 0,0077 [0,0071-0,008] г/мм.



\*\* отличие от группы контроля C57BL6/J  $p < 0,005$ ;

++ отличие от группы контроля C57BL6/J  $p < 0,005$

**Рисунок 5.3. – Показатель отношения массы ЛЖ сердца к длине большеберцовой кости в исследуемых группах животных**

Сопоставимые данные имели место в опытной группе животных с постинфарктной СН, которые в течение 8 недель получали антагонист рецептора АТ-II 1 типа телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ): показатель отношения массы ЛЖ сердца к длине большеберцовой кости составлял 0,0077 [0,0069-0,0086] г/мм. В контрольной группе мышей (КОНТРОЛЬ C57BL6/J) показатель отношения массы ЛЖ сердца к длине большеберцовой кости был равен 0,0056 [0,0047-0,0063] г/мм.

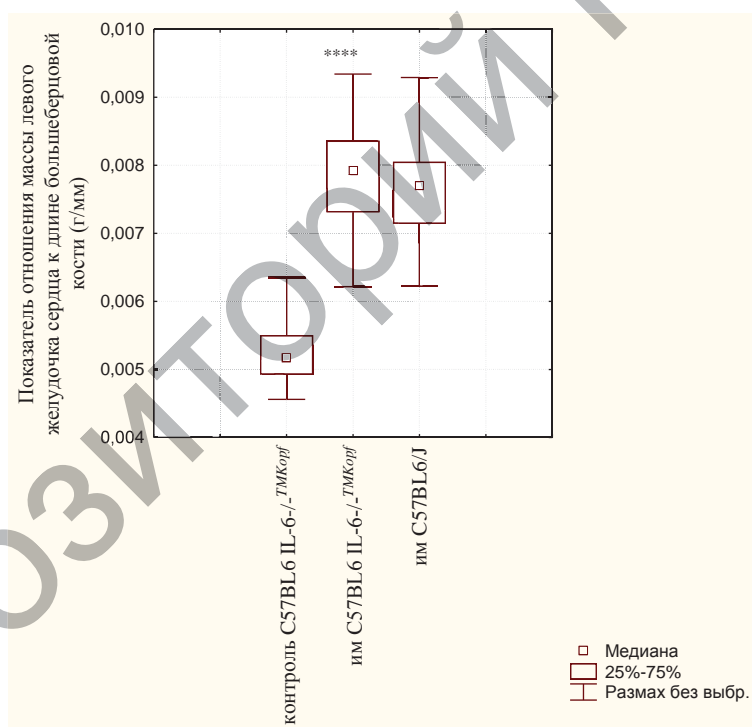
Показатель отношения массы ЛЖ сердца к длине большеберцовой кости у животных обеих опытных групп с постинфарктной СН (ИМ C57BL6/J) и получавших антагонист рецептора АТ-II 1 типа телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ) увеличился по сравнению с контрольной группой (КОНТРОЛЬ C57BL6/J) на 37,5% ( $p < 0,05$ ).

При сравнении опытной группы мышей с постинфарктной СН (ИМ C57BL6/J) с аналогичной опытной группой животных, которые в течение 8 недель получали антагонист рецептора АТ-II 1 типа телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ) не выявлено достоверно значимых различий в показателе отношения массы ЛЖ сердца к

длине большеберцовой кости. Следовательно, результаты выполненных исследований дают основание заключить, что угнетение рецепторов АТ-II 1 типа телмисартаном не сказывается на показателе отношения массы ЛЖ сердца к длине большеберцовой кости у животных с исследуемой патологией.

#### 5.4 Изучение отношения массы левого желудочка сердца к длине большеберцовой кости при постинфарктной сердечной недостаточности у животных, лишённых гена интерлейкина-6

Результаты исследования отношения массы ЛЖ сердца к длине большеберцовой кости при постинфарктной сердечной недостаточности у животных, лишённых гена IL-6, представлены на рисунке 5.4.



\*\*\*\* отличие от группы контроля C57BL/6 IL-6-/-<sup>TMKorf</sup>  $p < 0,00005$

Рисунок 5.4. – Показатель отношения массы ЛЖ сердца к длине большеберцовой кости в исследуемых группах животных

Сравнительный анализ данных, представленных на рисунке 5.4, даёт основание говорить о том, что имеет место повышение показателя отношения массы ЛЖ сердца к длине большеберцовой кости в опытной группе животных, лишённых

гена IL-6 и развившейся постинфарктной СН (ИМ C57BL6 IL-6/-<sup>TMKopf</sup>), по сравнению с контрольной группой животных (КОНТРОЛЬ C57BL6 IL-6/-<sup>TMKopf</sup>) с аналогичным генотипом.

В контрольной группе мышей, лишённых гена IL-6 (КОНТРОЛЬ C57BL6 IL-6/-<sup>TMKopf</sup>), показатель отношения массы ЛЖ сердца к длине большеберцовой кости составил 0,0051 [0,0049-0,0055] г/мм. В опытной группе животных с постинфарктной СН и отсутствием гена IL-6 (ИМ C57BL6 IL-6/-<sup>TMKopf</sup>) данный показатель имел значение 0,0079 [0,0073-0,0083] г/мм.

В аналогичной опытной группе животных с наличием гена IL-6 (ИМ C57BL6/J) показатель отношения массы ЛЖ сердца к длине большеберцовой кости составил 0,0077 [0,0071-0,008] г/мм. У животных, лишённых гена IL-6 после развившейся СН (ИМ C57BL6 IL-6/-<sup>TMKopf</sup>), изучаемый показатель возрос на 54,9% ( $p < 0,00005$ ) по сравнению с группой контроля (КОНТРОЛЬ C57BL6 IL-6/-<sup>TMKopf</sup>).

Таким образом, различий в показателе отношения массы левого желудочка сердца к длине большеберцовой кости между опытными группами животных с постинфарктной СН как с наличием (ИМ C57BL6/J), так и с отсутствием гена IL-6 (ИМ C57BL6 IL-6/-<sup>TMKopf</sup>) не выявлено. Очевидно, что отсутствие у мышей гена IL-6 не сказывается на изменении показателя отношения массы ЛЖ сердца к длине большеберцовой кости у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью.

## Выводы

1. У мышей с постинфарктной сердечной недостаточностью (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ) имеет место увеличение на 38,8% ( $p < 0,005$ ) массы ЛЖ сердца и отношения его массы к длине большеберцовой кости на 37,5% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой животных (КОНТРОЛЬ C57BL6/J).

2. Масса ЛЖ сердца и показатель отношения его массы к длине большеберцовой кости при постинфарктной сердечной недостаточности у животных, лишённых гена IL-6, увеличились на 55,4% ( $p < 0,00005$ ) и на 54,9% ( $p < 0,00005$ ) по сравнению с контрольной группой животных (КОНТРОЛЬ C57BL6 IL-6/-<sup>TMKopf</sup>), соответственно.

3. Депрессия рецепторов к АТ-II 1 типа телмисартаном, как и отсутствие гена ИЛ-6 у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью не сказывается у них на изменении массы ЛЖ сердца и показателе отношения его массы к длине большеберцовой кости.

### **6. Особенности формирования соединительной ткани в миокарде неповреждённой части левого желудочка сердца при постинфарктной сердечной недостаточности у животных, лишённых гена интерлейкина-6 и в условиях депрессии рецепторов к ангиотензину II 1 типа**

Изучению влияния систолической дисфункции ЛЖ сердца на прогноз заболевания у пациентов с ХСН посвящены многочисленные исследования [11-19, 32, 33, 35, 37], а влиянию диастолической дисфункции – единичные исследования [43,49-51]. В то же время рядом исследователей показано, что у 30-40% пациентов с ХСН клиника сердечной недостаточности обусловлена нарушениями не систолической, а диастолической функции ЛЖ сердца [37].

Наиболее частой причиной диастолической дисфункции является нарушение сократительной способности миокарда. Известно, что основными патогенетическими факторами, которые способствуют развитию диастолической дисфункции, являются фиброз миокарда, его гипертрофия, ишемия. В то же время вопросу характера формирования соединительной ткани в миокарде неповреждённой зоны сердца, её значимости в развитии диастолической дисфункции уделяется недостаточно внимания.

Патогенетическое лечение диастолической сердечной недостаточности до сих пор не разработано. В результате чего в последние годы предметом особого внимания учёных стало изучение механизмов и процессов, лежащих в основе развития диастолической дисфункции миокарда.

### 6.1 Исследование площади соединительной ткани в миокарде неповреждённой части левого желудочка сердца у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью в условиях депрессии рецепторов к ангиотензину II 1 типа

Данные исследования площади соединительной ткани в миокарде неповрежденной части ЛЖ сердца у мышей в условиях депрессии рецепторов к АТ-II 1 типа представлены на рисунке 6.1. Как видно из рисунка 6.1, площадь соединительной ткани в неповрежденной части миокарда ЛЖ сердца у животных контрольной группы (КОНТРОЛЬ C57BL6/J) составила 1104,06 [671,04-1208,77] мкм<sup>2</sup>, а в опытной группе животных с постинфарктной СН (ИМ C57BL6/J) – 934,1 [833,29-1199,05] мкм<sup>2</sup>.

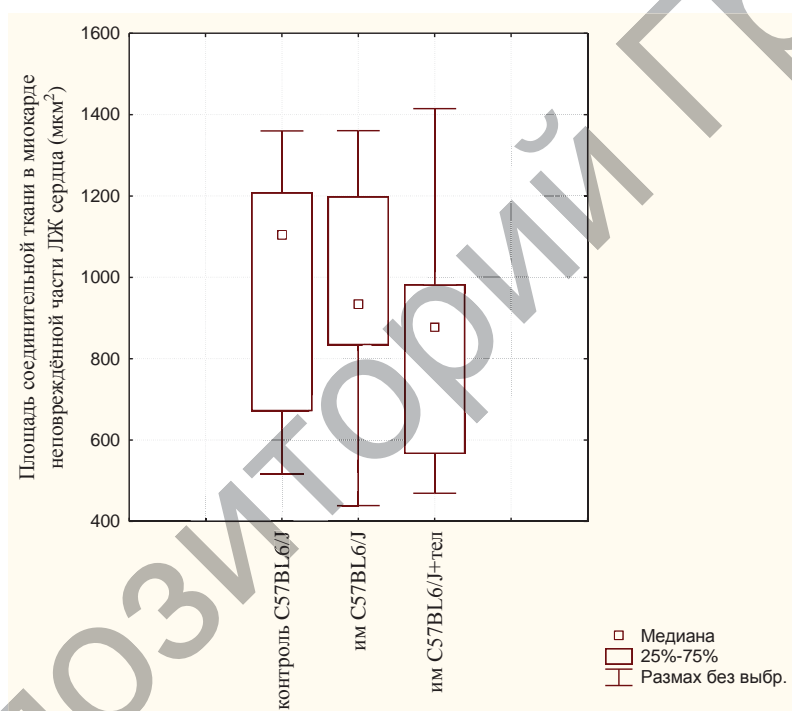


Рисунок 6.1. – Площадь соединительной ткани в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца в исследуемых группах животных

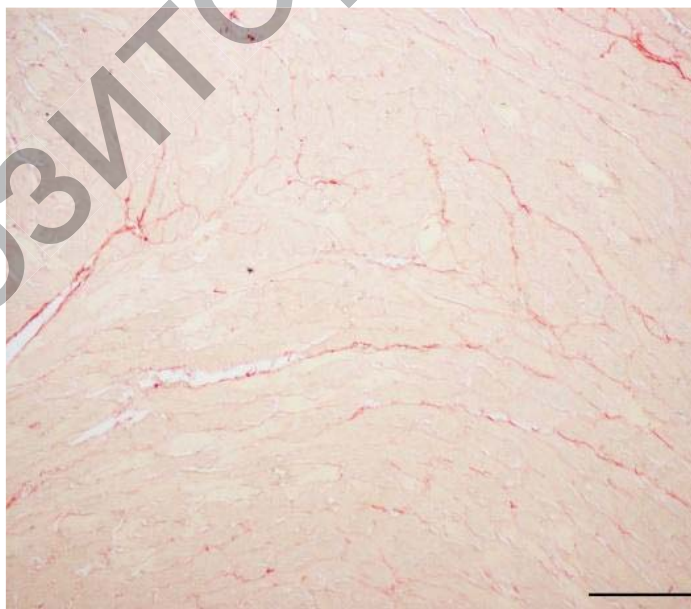
В группе опытных животных с постинфарктной СН, которые в течение 8 недель получали антагонист рецептора АТ-II 1 типа телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), площадь соединительной ткани в неповрежденной части миокарда ЛЖ сердца составила 877,72 [565,99-982,67] мкм<sup>2</sup>.

Выявлена тенденция к наличию статистически не значимого уменьшения площади соединительной ткани в неповрежденной

части миокарда ЛЖ сердца как у опытных животных с постинфарктной СН (ИМ C57BL6/J) ( $p=1,0$ ), так и у животных в условиях действия в организме антагониста рецептора АТ-II 1 типа телмисартана (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ) ( $p=0,11$ ) по сравнению с группой контроля (КОНТРОЛЬ C57BL6/J).

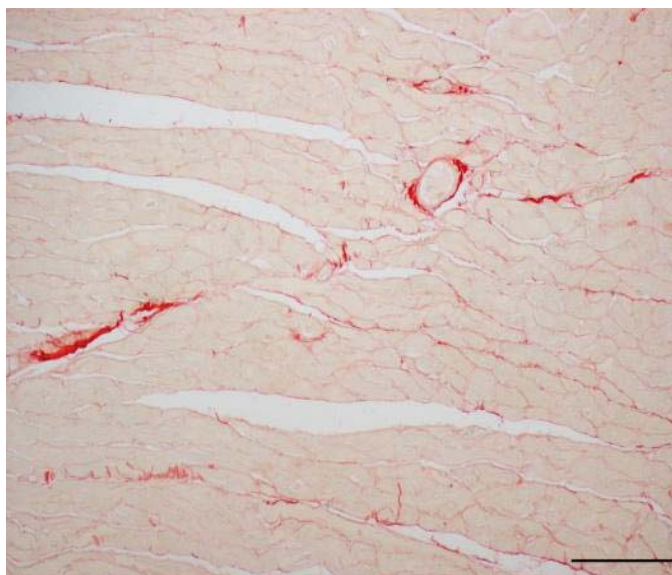
При сравнении изучаемого показателя опытной группы мышей с постинфарктной СН, которые в течение 8 недель получали антагонист рецептора АТ-II 1 типа телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), не выявлено достоверного изменения площади соединительной ткани в неповрежденной части миокарда ЛЖ сердца по сравнению с аналогичной группой животных, не получавших данный препарат (ИМ C57BL6/J). Следовательно, полученные данные свидетельствуют о том, что угнетение рецепторов к АТ-II 1 типа телмисартаном у мышей не сказывается на изменении площади соединительной ткани в неповрежденной части миокарда ЛЖ сердца у животных с постинфарктной СН.

Дополнительным подтверждением тому служат данные гистологических срезов, представленные на рисунках 6.2 и 6.3, где красным цветом отображена соединительная ткань в миокарде неповрежденной части ЛЖ сердца.



Соединительная ткань представлена красным цветом в неповрежденной части ЛЖ сердца. Окраска пикросириус красный  $\times 200$

**Рисунок 6.2. – Соединительная ткань в миокарде неповрежденной части ЛЖ сердца у животных в группе ИМ C57BL6/J+ТЕЛ**



Соединительная ткань представлена красным цветом в неповреждённой части ЛЖ сердца. Окраска пикросириус красный  $\times 200$

**Рисунок 6.3. – Соединительная ткань в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца у животных в группе ИМ C57BL6/J**

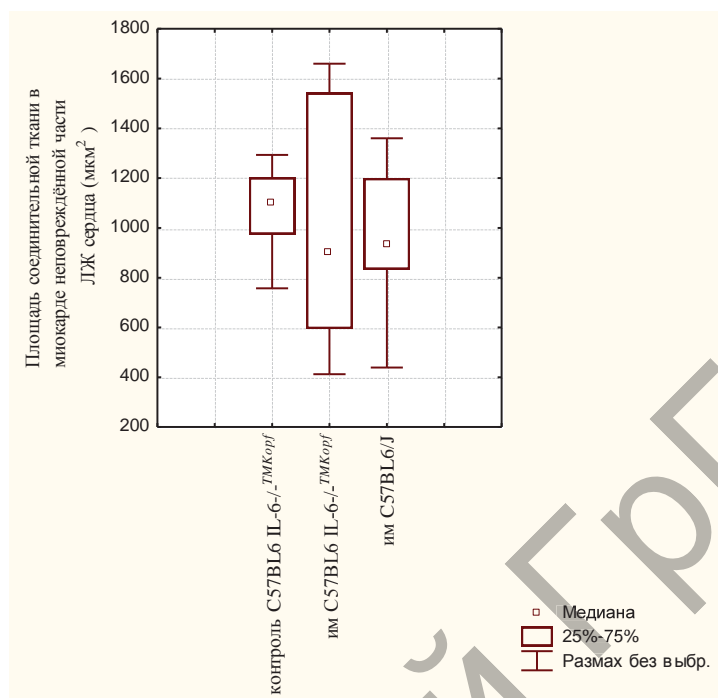
Как видно из данных, представленных на рисунках 6.2 и 6.3, количество соединительной ткани в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца в группе опытных животных с постинфарктной СН (ИМ C57BL6/J) не отличается от её содержания в аналогичной группе опытных животных, которые получали антагонист рецептора АТ-II 1 типа телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ).

### ***6.2 Исследование площади соединительной ткани в миокарде неповреждённой части левого желудочка сердца при постинфарктной сердечной недостаточности у животных, лишённых гена интерлейкина-6***

В группе опытных мышей с постинфарктной СН, у которых отсутствовал ген IL-6 (ИМ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKopf</sup>), площадь соединительной ткани в миокарде неповрежденной части ЛЖ сердца составляла 899,44 [595,42-1542,44] мкм<sup>2</sup>, а у животных с наличием гена IL-6 в условиях постинфарктной СН (ИМ C57BL6/J) – 934,1 [833,29-1199,05] мкм<sup>2</sup>.

Как видно из данных, представленных на рисунке 6.4, в контрольной группе животных лишённых гена IL-6 (КОНТРОЛЬ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKopf</sup>), площадь соединительной ткани в миокарде

неповрежденной части ЛЖ сердца составила 1099,61 [975,02-1201,82] мкм<sup>2</sup>.



**Рисунок 6.4. – Площадь соединительной ткани в миокарде неповрежденной части ЛЖ сердца в исследуемых группах животных**

Следовательно, имеет место тенденция к наличию статистически не значимого уменьшения ( $p=0,63$ ) площади соединительной ткани в миокарде неповрежденной части ЛЖ сердца у животных, лишённых гена  $IL-6$ , в условиях постинфарктной СН (ИМ C57BL6  $IL-6^{-/-}$  TMKopf) по сравнению с контрольной группой животных (КОНТРОЛЬ C57BL6  $IL-6^{-/-}$  TMKopf).

В итоге проведённого анализа полученных данных не было выявлено статистически значимых различий в площади соединительной ткани в миокарде неповрежденной части ЛЖ сердца у животных с наличием гена  $IL-6$  и развившейся постинфарктной СН (ИМ C57BL6/J) по сравнению с аналогичной опытной группой животных, лишённых гена  $IL-6$  (ИМ C57BL6  $IL-6^{-/-}$  TMKopf).

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что отсутствие гена  $IL-6$  у мышей с постинфарктной СН не сказывается на площади соединительной ткани в миокарде неповрежденной части ЛЖ сердца у животных исследуемых групп.

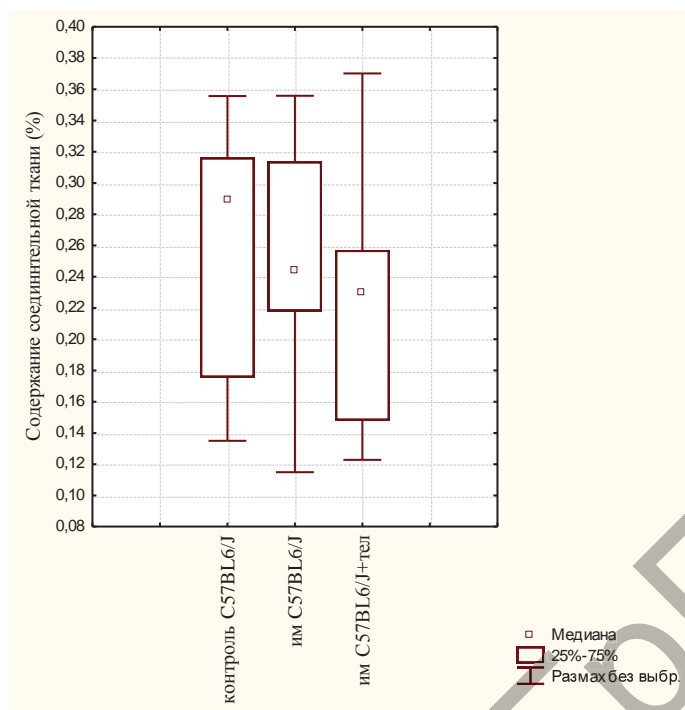
### ***6.3. Изучение содержания соединительной ткани в миокарде неповреждённой части левого желудочка сердца у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью в условиях депрессии рецепторов к ангиотензину II 1 типа***

В контрольной группе мышей (КОНТРОЛЬ C57BL6/J) показатель процентного содержания соединительной ткани в миокарде неповрежденной части ЛЖ сердца составил 0,288 [0,175-0,316]%, а в опытной группе животных с постинфарктной СН (ИМ C57BL6/J) 0,244 [0,217-0,313]%. В группе опытных животных с постинфарктной СН, которые в течение 8 недель получали антагонист рецептора АТ-II 1 типа телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), данный показатель составил 0,229 [0,148-0,257]%.  
3

Выявлена тенденция к наличию статистически не значимого снижения процентного содержания соединительной ткани в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца как у животных после развившейся СН (ИМ C57BL6/J) ( $p=1,0$ ), так и у животных с постинфарктной СН, которые в течение 8 недель получали телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ) ( $p=0,11$ ), по отношению к животным контрольной группы (C57BL6/J).

Данные результаты исследований по изучению процентного содержания соединительной ткани в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца у животных с постинфарктной СН в условиях депрессии рецепторов к АТ-II 1 типа представлены на рисунке 6.5

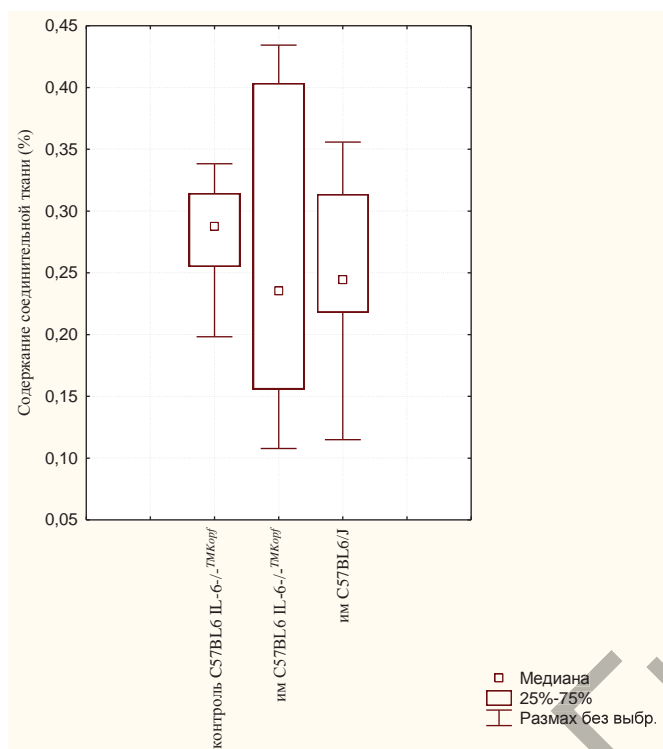
Учитывая, что при сопоставлении данных опытной группы животных с постинфарктной СН (ИМ C57BL6/J) с данными аналогичной опытной группой животных, которые в течение 8 недель получали антагонист рецептора АТ-II 1 типа телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), не выявлено достоверных изменений данного показателя, есть основания заключить, что угнетение рецепторов к АТ-II 1 типа не сказывается на показателе процентного содержания соединительной ткани в миокарде неповрежденной части ЛЖ сердца у мышей с постинфарктной СН.



**Рисунок 6.5. – Процентное содержание соединительной ткани в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца в исследуемых группах животных**

#### ***6.4 Изучение содержания соединительной ткани в миокарде неповреждённой части левого желудочка сердца при постинфарктной сердечной недостаточности у животных, лишённых гена интерлейкина-6***

Результаты изучения содержания соединительной ткани в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца у мышей с постинфарктной СН свидетельствуют о том, что в контрольной группе животных, лишённых гена IL-6 (КОНТРОЛЬ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKopf</sup>), процентное содержание соединительной ткани в миокарде неповрежденной части ЛЖ сердца составляет 0,287 [0,255-0,314]%. В опытной группе мышей с постинфарктной СН, у которых отсутствовал ген IL-6 (ИМ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKopf</sup>), значение данного показателя было равным 0,235 [0,155-0,403]%, а в аналогичной группе животных с наличием гена IL-6 (ИМ C57BL6/J) – 0,244 [0,217-0,313]%. Данные исследований по изучению процентного содержания соединительной ткани в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца при постинфарктной СН у животных, лишённых гена IL-6, представлены на рисунке 6.6.



**Рисунок 6.6. – Процентное содержание соединительной ткани в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца в исследуемых группах животных**

Следовательно, в итоге проведенных исследований выявлена тенденция к статистически не значимому снижению ( $p=0,63$ ) процентного содержания соединительной ткани в миокарде неповрежденной части ЛЖ сердца у мышей, лишённых гена IL-6, в условиях развившейся СН (ИМ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKorf</sup>) по сравнению с группой контроля (КОНТРОЛЬ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKorf</sup>). А поскольку достоверных различий в изучаемом показателе между опытными группами животных с развившейся постинфарктной СН как с наличием (ИМ C57BL6/J), так и с отсутствием гена IL-6 (ИМ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKorf</sup>), не выявлено, следует полагать, что IL-6 не оказывает влияния на данный показатель в условиях изучаемой патологии.

## Выводы

1. У мышей с постинфарктной СН в условиях депрессии рецепторов к АТ-II 1 типа (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ) телмисартаном по сравнению с контрольной группой животных (КОНТРОЛЬ C57BL6/J) не выявлено достоверных изменений как в площади,

так и в процентном содержании соединительной ткани в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца.

2. У животных с наличием гена ИЛ-6 и развившейся постинфарктной СН (ИМ С57BL6/J) по сравнению с аналогичной опытной группой животных, лишённых гена ИЛ-6 (ИМ С57BL6 ИЛ-6-/-<sup>ТМКopf</sup>), не выявлено достоверных различий в изменении площади и процентного содержания соединительной ткани в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца.

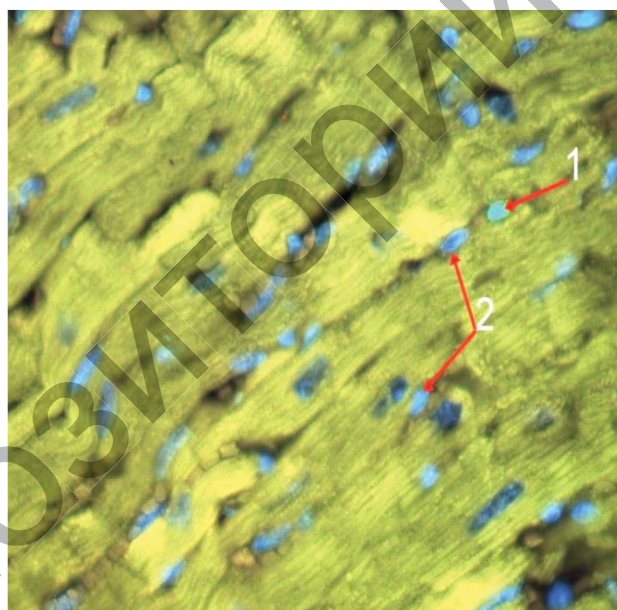
3. Депрессия рецепторов к АТ-II 1 типа телмисартаном у животных с постинфарктной (ИМ С57BL6/J+ТЕЛ) не сказывается на формировании соединительной ткани в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца, а именно на площади и процентном содержании в нём соединительной ткани.

## **7. Характеристика апоптоза кардиомиоцитов левого желудочка сердца при постинфарктной сердечной недостаточности у животных, лишённых гена интерлейкина-6 и в условиях депрессии рецепторов к ангиотензину II 1 типа**

В последнее десятилетие апоптоз привлек к себе внимание кардиологов как потенциальный патогенетический фактор развития различной сердечно-сосудистой патологии. Более того, высказано мнение, что изучение апоптоза при разных патологических состояниях может пролить свет не только на их патогенез, но и будет способствовать разработке способов их целенаправленной коррекции, следовательно, и лечения ряда заболеваний. В последние годы интенсивно исследуются процессы апоптоза при сердечно-сосудистой патологии, их значимость в патогенезе ХСН, дилатационной и ишемической кардиомиопатий, аритмогенной дисплазии правого желудочка, отторжения трансплантата при АКШ [74, 79, 93]. Некоторые исследователи отводят апоптозу ведущую роль в структурных изменениях сердца в результате потери массы мышечных клеток на поздних этапах декомпенсации. Возникло предположение, что утрата функционирующих кардиомиоцитов с последующим нарушением функции миокарда и развитием СН является следствием апоптоза [16, 174].

### ***7.1 Изучение отношения количества апоптозных ядер кардиомиоцитов к площади среза миокарда неповреждённой части левого желудочка сердца у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью в условиях депрессии рецепторов к ангиотензину II 1 типа***

В опытах на мышах проведено морфологическое исследование миокарда неповреждённой части ЛЖ сердца животных с постинфарктной СН на предмет выявления в нем апоптозных ядер кардиомиоцитов. Изучены особенности изменения количества апоптозных ядер кардиомиоцитов к площади среза миокарда неповреждённой части ЛЖ сердца у животных с постинфарктной СН в условиях депрессии рецепторов к АТ-II 1 типа телмисартаном. Данные морфологического исследования среза миокарда ЛЖ сердца у животных представлены на рисунке 7.1. Под цифрой 1 показано апоптозное ядро кардиомиоцита.



1 – апоптозное ядро; 2 – обычное ядро кардиомиоцита.

Апоптозное ядро кардиомиоцита светло-зелёного цвета. Обычные ядра синего цвета. Иммунофлюоресцентный метод  $\times 400$

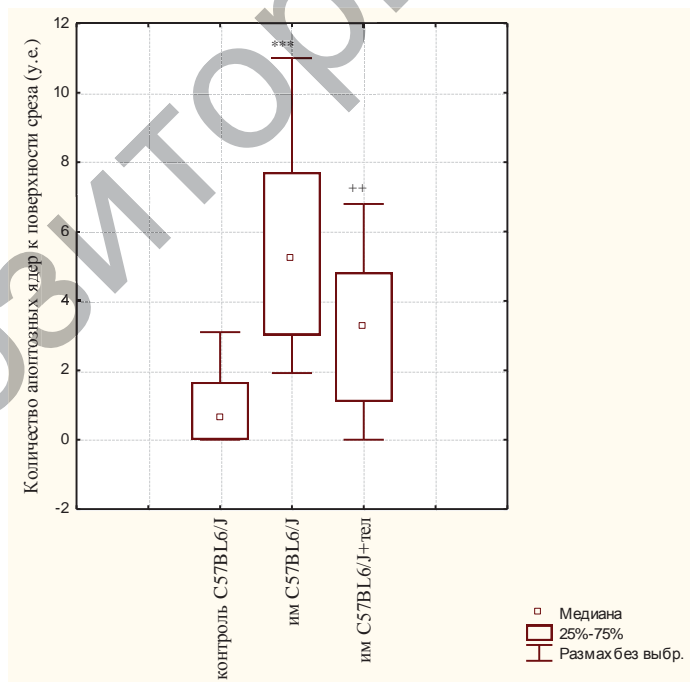
**Рисунок 7.1. – Микроскопическая картина морфологического среза миокарда неповреждённой части ЛЖ сердца у животных**

Как показали выполненные исследования, в группе животных с постинфарктной СН (ИМ C57BL6/J) значение показателя отношения количества апоптозных ядер кардиомиоцитов к

площади среза миокарда неповреждённой части ЛЖ сердца увеличилось в 8,5 раза ( $p < 0,0005$ ) по сравнению с таковым в контрольной группе животных (КОНТРОЛЬ C57BL6/J). У животных с постинфарктной СН (ИМ C57BL6/J) значение искомого показателя составило 5,21 [3,01-7,7] у.е., в контрольной группе животных (КОНТРОЛЬ C57BL6/J) – 0,61 [0,0-1,66] у.е.

Увеличение показателя отношения количества апоптозных ядер кардиомиоцитов к площади среза миокарда неповреждённой части ЛЖ сердца в 5,3 раза ( $p < 0,005$ ) по сравнению с контрольной группой мышей имело место в группе животных с постинфарктной СН, которые в течение 8 недель получали антагонист рецептора АТ-II 1 типа телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ). Значение искомого показателя в вышеназванной группе животных составило 3,25 [1,09-4,82] у.е.

Полученные результаты исследования по изучению отношения количества апоптозных ядер кардиомиоцитов к площади среза миокарда неповреждённой части левого желудочка сердца у животных с постинфарктной СН в условиях депрессии рецепторов к АТ-II 1 типа представлены на рисунке 7.2.



++ отличие от группы контроля C57BL6/J  $p < 0,005$ ;

\*\*\* отличие от группы контроля C57BL6/J  $p < 0,0005$

**Рисунок 7.2. – Показатель отношения количества апоптозных ядер кардиомиоцитов к площади среза миокарда неповреждённой части ЛЖ сердца в исследуемых группах животных**

У мышей с постинфарктной СН, которые в течение 8 недель получали антагонист рецептора АТ-II 1 типа телмисартан (ИМ С57BL6/J+ТЕЛ), имело место снижение, хотя статистически не значимое ( $p=0,08$ ), данного показателя по сравнению с аналогичной экспериментальной группой животных, не получавших телмисартан (ИМ С57BL6/J).

Следовательно, результаты проведённого исследования дают основание заключить, что угнетение рецепторов к АТ-II 1 типа телмисартаном не сказывается на изменениях показателя отношения количества апоптозных ядер к площади среза миокарда неповреждённой части ЛЖ сердца у мышей с постинфарктной СН.

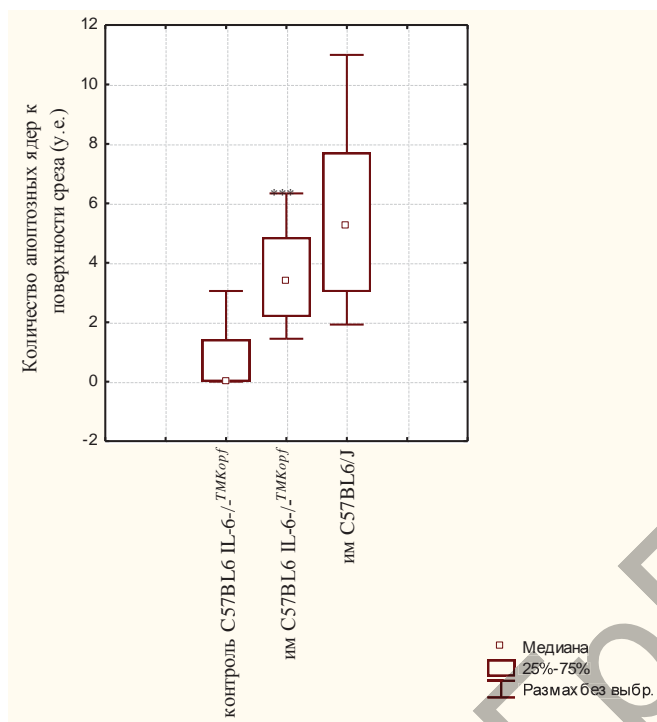
## ***7.2 Изучение отношения количества апоптозных ядер кардиомиоцитов к площади среза миокарда неповреждённой части левого желудочка сердца при постинфарктной сердечной недостаточности у животных, лишённых гена интерлейкина-6***

Результаты исследования по изучению отношения количества апоптозных ядер кардиомиоцитов к площади среза миокарда неповреждённой части ЛЖ сердца при постинфарктной СН у мышей, лишённых гена ИЛ-6, представлен на рисунке 7.3.

Выявлено, что в группе животных, лишённых гена ИЛ-6 и развившейся постинфарктной СН (ИМ С57BL6 ИЛ-6-/-<sup>ТМКopf</sup>), имеет место увеличение показателя отношения количества апоптозных ядер кардиомиоцитов к площади среза миокарда неповреждённой части ЛЖ сердца в 3,3 раза ( $p<0,0005$ ) по сравнению с контрольной группой животных, у которых отсутствовал ген ИЛ-6 (КОНТРОЛЬ С57BL6 ИЛ-6-/-<sup>ТМКopf</sup>).

В контрольной группе мышей, лишённых гена ИЛ-6 (КОНТРОЛЬ С57BL6 ИЛ-6-/-<sup>ТМКopf</sup>), показатель отношения количества апоптозных ядер к площади среза миокарда неповреждённой части ЛЖ сердца составил 0,00 [0,00-1,42] у.е.

У экспериментальных животных с аналогичным генотипом и развившейся постинфарктной СН (ИМ С57BL6 ИЛ-6-/-<sup>ТМКopf</sup>) данный показатель имел значение 3,38 [2,18-4,85] у.е. В опытной группе экспериментальных животных с наличием гена ИЛ-6 (ИМ С57BL6/J) и развившейся СН значение искомого показателя составило 5,21 [3,01-7,7] у.е.



\*\*\* отличие от группы контроля C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKorf</sup>  $p < 0,0005$

**Рисунок 7.3. – Показатель отношения количества апоптозных ядер кардиомиоцитов к площади среза миокарда неповреждённой части ЛЖ сердца в исследуемых группах животных**

У мышей, лишённых гена IL-6 и развившейся постинфарктной СН (ИМ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKorf</sup>), показатель отношения количества апоптозных ядер кардиомиоцитов к площади среза миокарда неповреждённой части ЛЖ сердца имел тенденцию к статистически незначимому снижению ( $p=0,24$ ) по сравнению с таковым в аналогичной группе экспериментальных животных (ИМ C57BL6/J), у которых присутствовал ген IL-6.

Таким образом, полученные данные дают основание заявить, что отсутствие гена IL-6 не сказывается на показателе отношения количества апоптозных ядер кардиомиоцитов к площади среза миокарда неповреждённой части ЛЖ сердца у животных с исследуемой патологией сердца.

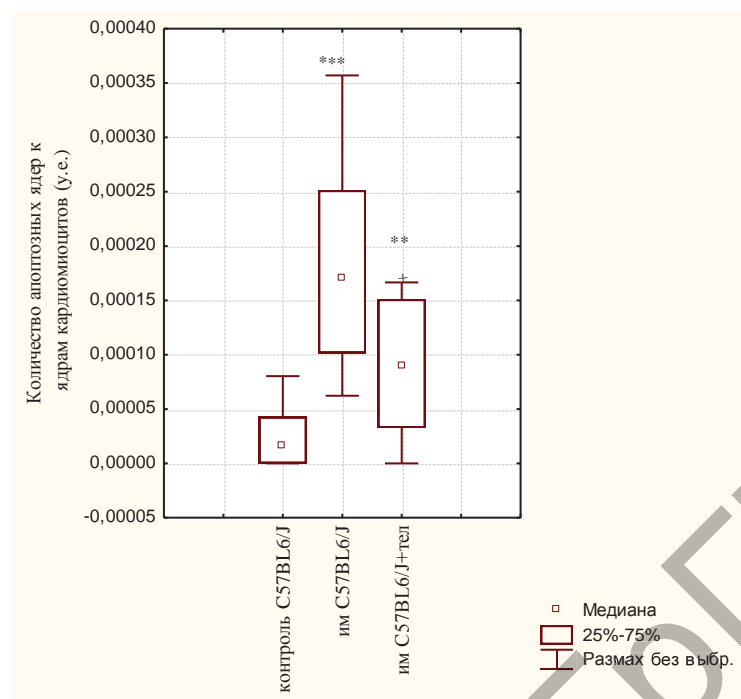
### ***7.3 Особенности изменения отношения количества апоптозных ядер к ядрам кардиомиоцитов в миокарде неповреждённой части левого желудочка сердца у животных с постинфарктной сердечной недостаточностью в условиях депрессии рецепторов к ангиотензину II 1 типа***

В соответствии с задачами исследования изучено отношение количества апоптозных ядер к ядрам кардиомиоцитов в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца у мышей с постинфарктной СН в условиях депрессии рецепторов к АТ-II 1 типа.

В двух группах животных с развившейся постинфарктной СН изменения показателя отношения количества апоптозных ядер к ядрам кардиомиоцитов в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца по сравнению с таковыми в контрольной группе животных носили однонаправленный характер и проявлялись увеличением данного показателя.

Так, в группе мышей с постинфарктной СН (ИМ С57BL6/J) имело место увеличение данного показателя, по сравнению с контрольной группой животных (КОНТРОЛЬ С57BL6/J), в 10 раз ( $p < 0,0005$ ). Значение изучаемого показателя в группе животных (ИМ С57BL6/J) составило 0,000171 [0,000102-0,000251] у.е., а в контрольной группе (КОНТРОЛЬ С57BL6/J) – 0,000017 [0,0000-0,000043] у.е.

Данные проведенного исследования представлены на рисунке 7.4. В то же время, несмотря на увеличение показателя отношения количества апоптозных ядер к ядрам кардиомиоцитов в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца в группе мышей с постинфарктной СН в условиях депрессии рецепторов к АТ-II 1 типа телмисартаном (ИМ С57BL6/J+ТЕЛ) в 5,2 раза ( $p < 0,005$ ) по сравнению с контрольной группой животных (КОНТРОЛЬ С57BL6/J), отмечено уменьшение изучаемого показателя на 47,9% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с таковым показателем в аналогичной группе животных, без депрессии рецепторов к АТ-II 1 типа (ИМ С57BL6/J). В группе животных с постинфарктной СН, которые в течение 8 недель получали антагонист рецептора АТ-II 1 типа телмисартан (ИМ С57BL6/J+ТЕЛ), показатель отношения количества апоптозных ядер к ядрам кардиомиоцитов в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца составил 0,000089 [0,000033-0,000151] у.е.



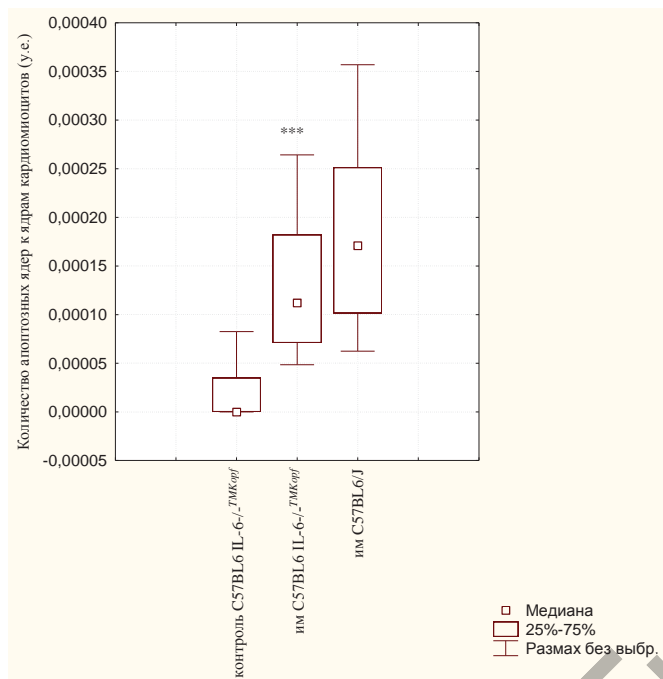
- \*\* отличие от группы контроля C57BL6/J  $p < 0,05$ ;
- \*\*\* отличие от группы контроля C57BL6/J  $p < 0,0005$ ;
- + отличие от группы ИМ C57BL6/J  $p < 0,05$

**Рисунок 7.4. – Показатель отношения количества апоптозных ядер к ядрам кардиомиоцитов в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца в исследуемых группах животных**

Следовательно, результаты исследования дают основание заключить, что действие антагониста рецептора АТ-II 1 типа телмисартана в организме у животных с постинфарктной СН приводит к снижению показателя отношения количества апоптозных ядер к ядрам кардиомиоцитов в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца на 47,9% ( $p < 0,05$ ).

#### ***7.4 Изучение отношения количества апоптозных ядер к ядрам кардиомиоцитов в миокарде неповреждённой части левого желудочка сердца при постинфарктной сердечной недостаточности у животных, лишённых гена интерлейкин-6***

Данные исследования отношения количества апоптозных ядер к ядрам кардиомиоцитов в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца при постинфарктной СН у животных, лишённых гена IL-6, представлены на рисунке 7.5.



\*\*\* отличие от группы контроля C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKopf</sup>  $p < 0,0005$

**Рисунок 7.5. – Показатель отношения количества апоптозных ядер к ядрам кардиомиоцитов в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца в исследуемых группах животных**

Как это видно из представленных данных, наиболее значительное (в 11,2 раза  $p < 0,0005$ ) увеличение показателя отношения количества апоптозных ядер к ядрам кардиомиоцитов в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца имеет место у животных, лишённых гена IL-6 и развившейся постинфарктной СН (ИМ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKopf</sup>), по сравнению с таковым показателем в контрольной группе животных (КОНТРОЛЬ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKopf</sup>).

У мышей, лишённых гена IL-6 и развившейся постинфарктной СН (ИМ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKopf</sup>), искомый показатель составил 0,000112 [0,000071-0,000182] у.е., а в контрольной группе животных с аналогичным генотипом (КОНТРОЛЬ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKopf</sup>) – 0,0000 [0,0000-0,000035] у.е. В то же время у мышей с постинфарктной СН (ИМ C57BL6/J) и наличием гена IL-6 показатель отношения количества апоптозных ядер к ядрам кардиомиоцитов в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца составлял 0,000171 [0,000102-0,000251] у.е.

Показатель отношения количества апоптозных ядер к ядрам кардиомиоцитов в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца в

группе животных, лишённых гена IL-6 и развившейся постинфарктной СН (ИМ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKopf</sup>), по сравнению с таковым показателем аналогичной группы животных, у которых имелся ген IL-6 (ИМ C57BL6/J), имел тенденцию к статистически не значимому снижению ( $p=0,3$ ).

## Выводы

1. Развитие постинфарктной СН у мышей (ИМ C57BL6/J) сопровождается увеличением показателей как отношения количества апоптозных ядер к площади среза миокарда неповреждённой части ЛЖ сердца в 8,5 раза ( $p<0,0005$ ), так и количества апоптозных ядер к ядрам кардиомиоцитов в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца в 10 раз ( $p<0,0005$ ) по сравнению с таковыми в контрольной группе животных (КОНТРОЛЬ C57BL6/J).

2. У животных, лишённых гена IL-6 и развившейся постинфарктной СН (ИМ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKopf</sup>), имеет место увеличение показателя отношения количества апоптозных ядер к площади среза миокарда неповреждённой части ЛЖ сердца в 3,3 раза ( $p<0,0005$ ), а показателя отношения количества апоптозных ядер к ядрам кардиомиоцитов в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца в 11,2 раза ( $p<0,0005$ ) по сравнению с таковым в контрольной группе животных, у которых отсутствовал ген IL-6 (КОНТРОЛЬ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKopf</sup>).

3. Отсутствие гена IL-6 у животных с постинфарктной СН (ИМ C57BL6 IL-6-/-<sup>TMKopf</sup>) не сказывается как на показателе отношения количества апоптозных ядер к площади среза миокарда неповреждённой части ЛЖ сердца, так и на показателе отношения количества апоптозных ядер к ядрам кардиомиоцитов в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца по сравнению с указанными показателями в аналогичной группе животных с наличием гена IL-6 (ИМ C57BL6/J).

4. У животных с постинфарктной СН, которые в течение 8 недель получали антагонист рецептора АТ-II 1 типа телмисартан (ИМ C57BL6/J+ТЕЛ), показатель отношения количества апоптозных ядер к ядрам кардиомиоцитов в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца снижался на 47,9% ( $p<0,05$ ) по отношению к группе животных, не получавших данный препарат.

## 8. Анализ и обобщение результатов исследования

В настоящее время нейрогуморальная теория ХСН достаточно широко признана и подтверждена результатами многочисленных экспериментальных и клинических исследований. В многочисленных исследованиях показана значимость РАС, активности рецепторов к АГ-II в структурно-функциональных изменениях сердечной мышцы у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [231]. Убедительно доказано увеличение выживаемости пациентов с ХСН в результате нейрогуморальной разгрузки сердца с помощью иАПФ) [40, 54, 100, 120, 145, 151]. Сегодня ни у кого не вызывает сомнения целесообразность использования иАПФ при ХСН. Однако ни в качестве средств монотерапии, ни в комбинации с традиционной терапией они не позволяют решить все проблемы фармакотерапии ХСН [75]. Это интерпретируется в ключе невозможности достижения полной нейрогуморальной блокады [40], поскольку имеются разные пути образования АГ-II, в том числе без участия ангиотензинпревращающего фермента и ренина. Показано, что депрессия ангиотензиновых рецепторов даёт возможность воздействовать на эффекты как циркулирующего, так и тканевого АГ-II [39, 182].

Ещё одной предпосылкой к постановке задач настоящего исследования послужили существующие представления о том, что важная роль в прогрессировании ХСН принадлежит не только активации нейрогуморальных систем, но и иммуновоспалительным реакциям с повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов [10].

Установлено, что повышение содержания IL-6 в крови у пациентов с ОКС, ИМ усугубляет тяжесть патологии, т.е. имеет неблагоприятное значение. Показано цитокининдуцирующее нарушение сократительной способности и ремоделирования миокарда [185]. Кроме того, в последние годы с целью оценки характера особенностей клинического течения постинфарктной дисфункции сердца, ассоциированной с левожелудочковой СН, наряду с клинико-функциональной диагностикой стали использовать анализ состояния системы иммунитета, в частности определять уровень цитокиновых маркёров в крови, к которым относятся IL-1 $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-8. Вместе с тем клиническое

значение этих лабораторных показателей у пациентов с ХСН пока не вполне ясно, опубликованные данные малочисленны и противоречивы, а потому нередко несопоставимы [36]. Более того, рядом исследователей показано, что гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов у пациентов ИМ далеко не всегда имеет место [11].

В экспериментальных исследованиях было установлено, что восстановление функции миокарда может быть достигнуто путем повышения функционального резерва кардиомиоцитов за счет стимуляции в них процессов гипертрофии и неоангиогенеза [58]. Благодаря стимуляции ангиогенеза с развитием коллатерального кровообращения и микроциркуляторного русла происходит увеличение перфузии ишемизированных тканей миокарда [9]. Таким образом, одним из перспективных научных направлений стало изучение возможности регуляции роста сосудов в сердце воздействием извне. В частности, в литературных источниках появилась информация о том, что целенаправленное повышение концентрации проангиогенных факторов может запустить каскад процессов, обеспечивающих рост новых сосудов, в том числе в ишемизированных тканях. Однако в экспериментах попытки введения в ишемизированные зоны непосредственно белковых факторов роста не привели к желаемому результату: они быстро разрушались или «вымывались» из участков тканей, что не позволяло поддерживать на высоких значениях их концентрацию в течение достаточно длительного периода времени [7]. В связи с этим возникла идея стимулировать звенья ангиогенеза.

К настоящему времени накопилось достаточное количество данных, свидетельствующих о значимости белка  $CCN_1$  в процессах жизнедеятельности в норме и при патологии [88, 99, 101, 104]. Рядом исследователей показано, что белок  $CCN_1$  оказывает значительное влияние на функциональную активность многих типов клеток, среди которых эндотелиоциты, фибробласты, кардиомиоциты, клетки гладких мышц [73, 139]. А, как известно, перечисленные клетки, их функциональная активность во многом определяют деятельность сердечно-сосудистой системы. Показано значение этого белка в ангио- и артериогенезе во время зародышевого развития, в патологическом ангиогенезе новообразованных опухолей, в восстанавливающем ангиогенезе во время заживления ран [102,

104, 122, 163, 211]. Получены доказательства значимости белка  $CCN_1$  в формировании коллатералей в тканях с недостаточным кровообращением, в развитии структурно-функциональных изменений компенсаторно-приспособительного характера [123]. Общеизвестно, что ген белка  $CCN_1$  подвергается сильной экспрессии как в период органогенеза [87, 172], так и в образующихся сосудах во время заживления ран, в тканях с недостаточным кровообращением [88, 190]. Однако, несмотря на имеющиеся, хотя и не столь многочисленные, публикации, посвященные выяснению биологической роли белка  $CCN_1$ , его значимости в процессах жизнедеятельности, остаётся не выясненной его роль и механизмы его регуляции в сердце – одном из органов с самой высокой экспрессией гена данного белка [83]. Исследования с целью выяснения значимости белка  $CCN_1$  в патогенезе постинфарктной СН вообще не проводились.

В связи с этим при планировании работы основной целью исследования было выяснение роли IL-6 и функциональной активности рецепторов к АТ-II 1 типа в экспрессии белка  $CCN_1$  в миокарде ЛЖ сердца при постинфарктной СН в эксперименте.

На первом этапе исследования в задачи работы входило смоделировать и верифицировать СН, развившуюся после ИМ, что и было успешно реализовано. В дальнейшем в задачи исследования входило выяснение значимости IL-6 и функциональной активности рецепторов к АТ-II 1 типа в экспрессии белка  $CCN_1$ , а также активности его гена в миокарде ЛЖ сердца при постинфарктной СН.

Известно, что компенсаторно-приспособительные процессы при перегрузке сердца и его непосредственном повреждении могут реализовываться разными путями, с включением различных генетических программ и дополнительных трансляционных механизмов. Однако оценить их роль в патогенезе ХСН, а также их первичность или вторичность очень сложно. В то же время известно, что изменение содержания различных физиологически активных веществ белковой природы в циркулирующей крови или в месте их активного действия у пациентов с ХСН обусловлено изменением экспрессии соответствующего гена [18].

Как показали выполненные нами исследования, развитие постинфарктной СН у мышей сопровождается структурно-

функциональными изменениями в миокарде непоражённой части ЛЖ сердца, проявляющимися увеличением экспрессии белка  $CCN_1$ , без изменения активности гена исследуемого белка. Можно было предположить, что рост экспрессии белка  $CCN_1$  в кардиомиоцитах у животных при постинфарктной СН обусловлен активацией протеинкиназы C и фосфатидилинозитол 3 киназы. Важность этих ферментов в экспрессии белка  $CCN_1$  подтверждена данными экспериментальных исследований ряда авторов [217]. Так, В. Latinkic [163] показал стимуляцию экспрессии белка  $CCN_1$  веществами, активирующими протеинкиназу C, а I. Tamura выявил, что ингибиторы фосфатидилинозитол 3 киназы полностью устраняют экспрессию белка  $CCN_1$  [193].

Выявлено, что депрессия рецепторов к АТ-II 1 типа телмисартаном у животных с постинфарктной СН сопровождается снижением экспрессии белка  $CCN_1$  в миокарде ЛЖ сердца и не оказывает влияния на активность его гена. Также было установлено, что отсутствие гена  $IL-6$  у животных с постинфарктной СН не сказывается как на экспрессии белка  $CCN_1$ , так и на активности его гена в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца.

Полученные данные дали основание предположить, что в условиях ХСН происходит активация компенсаторно-приспособительных процессов, направленных на поддержание сократительной способности миокарда, в которых важная роль принадлежит белку  $CCN_1$ . Учитывая полученные нами данные и имеющиеся в литературе сведения о значимости РАС в патогенезе ХСН, были основания предположить, что механизмы, обуславливающие высокую экспрессию белка  $CCN_1$  при данной патологии, могут зависеть от активности рецепторов к АТ-II 1 типа.

Как известно, в условиях развившейся сердечной недостаточности, после перенесённого инфаркта миокарда происходят структурно-функциональные изменения в сердце, обеспечивающие его деятельность в новых условиях функционирования. Формируются морфофункциональные основы для адаптивного реагирования сердца на утрату части жизнеспособных кардиомиоцитов. Установлено, что морфологические изменения ЛЖ сердца, возникающие при ИМ,

являются результатом его архитектурной перестройки и что они в свою очередь могут серьёзно влиять на сократительную функцию сердца и прогноз заболевания. Показано, что постинфарктное ремоделирование ЛЖ сердца характеризуется вовлечением в патологический процесс преимущественно оставшегося неповреждённым миокарда и формированием эксцентрической гипертрофии [49], которая закономерно приводит к падению фракции выброса. При этом полость ЛЖ значительно расширяется, а толщина стенок уменьшается. Тем не менее, масса миокарда ЛЖ сердца остается существенно выше нормы. Следует отметить, что масса миокарда ЛЖ сердца, а не толщина задней стенки ЛЖ или межжелудочковой перегородки, является наиболее точным показателем гипертрофии [5].

Имеются в литературе данные, свидетельствующие о том, что структурно-функциональные изменения сердечной мышцы, затрагивающие одновременно поражённые и интактные участки миокарда, характеризуются фазовым течением компенсаторно-приспособительных, а в дальнейшем и дезадаптивных процессов. Адаптация сердца к новым условиям функционирования происходит по пути расширения полости ЛЖ, сопровождаясь при этом изменением формы и толщины его стенок [32, 43, 44]. В связи с этим процесс ремоделирования ассоциируется с дилатацией ЛЖ [4, 32, 47, 48]. Вместе с тем расширение полости ЛЖ приводит к усугублению миокардиального стресса с возрастанием потребления миокардом кислорода [36, 51, 56]. Но поскольку повышающемуся напряжению стенки ЛЖ может противостоять увеличение массы миокарда в результате гипертрофии, логично, что гипертрофия является компенсаторной реакцией, предохраняющей сердечную мышцу от перегрузки давлением и уменьшающей напряжение стенки ЛЖ сердца [4, 68, 75].

Как показали наши исследования, развитие постинфарктной СН независимо от генотипа животных сопровождается увеличением как массы ЛЖ сердца, так и показателя отношения массы ЛЖ сердца к длине большеберцовой кости [11, 23, 25].

Во многом это можно объяснить тем, что в течение первых нескольких суток после развития ИМ непропорционально истончается и «растягивается» инфарктная зона, которая уже не в силах противостоять внутрижелудочковому давлению, что в

последующем приводит к выпячиванию некротизированного участка миокарда, «экспансии инфаркта», вплоть до образования аневризмы или разрыва сердца [46]. Постинфарктная дилатация ЛЖ связана не только с экспансией зоны инфаркта, но и с удлинением сокращающегося сегмента и изменением геометрии желудочка за счет феномена «соскальзывания» мышечных волокон непораженных участков миокарда, приводящего к уменьшению количества слоев кардиомиоцитов и истончению миокардиальной стенки [46]. Некоторые авторы полагают, что постинфарктное ремоделирование ЛЖ развивается больше в результате удлинения миоцитов, чем вследствие их «соскальзывания» [41]. Тем не менее, на начальном этапе ремоделирования растяжение непораженных участков миокарда направлено на поддержание адекватной насосной функции сердца и компенсирует отсутствие активного сокращения «выбывших» мышечных регионов. Неповрежденные участки миокарда вынуждены брать на себя функции поврежденных отделов, где приспособление к создавшимся условиям идет по пути компенсаторной гипертрофии [46]. Мышечная масса ЛЖ нарастает без увеличения числа миокардиальных клеток, то есть без их гиперплазии [6].

Однако в последующем, согласно имеющимся литературным данным, несмотря на увеличение мышечной массы, противостоящей дилатационному процессу, происходит срыв сердечной компенсации, поскольку гипертрофия миокарда сама по себе является одним из факторов, нарушающих миокардиальный кровоток, а гипертрофированное сердце располагает ограниченным коронарным вазодилататорным резервом [79, 80]. Этим можно объяснить тот факт, что депрессия рецепторов к АТ-II 1 типа не сказывается на изменении массы миокарда ЛЖ сердца и показателе отношения массы миокарда ЛЖ сердца к длине большеберцовой кости у животных с постинфарктной СН.

В свою очередь повышение напряжения стенки ЛЖ в процессе ремоделирования приводит к увеличенному потреблению миокардом кислорода, что провоцирует ишемическую контрактильную дисфункцию в неинфарцированных сегментах сердца [50, 81]. В дополнение к этому «гиперактивация» тканевых нейрогормонов, возникающая

после ИМ, поддерживая процесс ремоделирования ЛЖ, приводит к прогрессированию его сократительной дисфункции, которая в свою очередь провоцирует процесс ремоделирования ЛЖ с дилатацией его полости [3, 32, 33, 43, 82].

Традиционно считается, что снижение сократительной функции миокарда – это следствие нарушений контрактильного аппарата, т.е. функции кардиомиоцитов. Вместе с тем в последние два десятилетия внимание исследователей всё больше стало привлекать состояние стромы миокарда, играющей не последнюю роль в формировании геометрии сердечной мышцы, особенно ЛЖ [231]. Кроме того, E. Braunwald предположил, что повышение конечно-диастолического давления ЛЖ у с ХСН во время приступа стенокардии может быть обусловлено изменениями диастолических свойств миокарда независимо от его сократительной функции [72]. Установлено, что диастолическая дисфункция часто предшествует нарушению систолической функции и может приводить к появлению ХСН даже в тех случаях, когда показатели центральной гемодинамики (ФВ, ударный объем, минутный объем крови, сердечный индекс) еще не изменены. Основной причиной повышения давления в ЛЖ является снижение податливости миокарда, в основе которого лежит увеличение числа волокон коллагена.

Таким образом, скорость прогрессирования ремоделирования ЛЖ сердца сопряжена с нарастанием гипертрофии кардиомиоцитов и зависит не только от содержания в нем жизнеспособного миокарда, но и от степени выраженности интерстициального фиброза [71, 84].

Согласно существующим представлениям, интерстиций миокарда состоит из сети коллагеновых волокон, преимущественно I и II типов. Жесткость мышцы сердца определяется коллагеном I типа (80% коллагена миокарда), а эластичность – коллагеном III типа (10% коллагена сердца), остальные типы коллагена (II, IV-VI) в норме представлены в незначительном количестве [94].

В последние годы активно исследуются процессы, определяющие прогрессирование ишемической систолической и диастолической дисфункций ЛЖ сердца после ИМ, включающие депозицию коллагена, дезинтеграцию коллагенового матрикса, коллагеназную активацию. Вместо тонких нитей коллагена

I типа, помогающих кардиомиоцитам объединять свои усилия в общий вектор сократимости, образуются толстые скрученные нити коллагена III типа, которые мешают клеткам миокарда эффективно объединять свои усилия [154].

Кардиоваскулярный фиброз является в основном гуморальнозависимым событием, центральную роль в котором играют ангиотензин II, эндотелин-1 и минералокортикоиды [154]. В пользу участия данных гуморальных факторов в продукции экстрацеллюлярного матрикса свидетельствует факт снижения уровня коллагена под влиянием иАПФ, антагонистов альдостерона и эндотелиновых рецепторов [201]. AT-II стимулирует продукцию коллагена I типа по MAP-киназному сигнальному пути [231] и вызывает пассивное вовлечение пептидных ростовых факторов, модифицирующих ответ AT-II. Основным пептидным ростовым фактором, регулирующим продукцию соединительной ткани, является  $\beta_1$ -трансформирующий ростовой фактор [166].

Согласно имеющимся в научной литературе сведениям, ремоделирование кардиомиоцитов не всегда протекает параллельно с изменением интерстициальных элементов сердца. Так, гипертрофия кардиомиоцитов далеко не в каждом случае ассоциируется с одновременным ростом массы интерстициального компонента. Считается, что как только рост немиоцитарного компонента принимает избыточный характер, гипертрофия становится патологической [1]. Объясняется подобная асинхрония различиями в трофических стимулах, действующих на миоцитарный и интерстициальный компоненты миокарда. Если при патологических состояниях, связанных с перегрузкой сердца объемом крови, гипертрофия кардиомиоцитов обычно не сопровождается увеличением количества фибробластов и концентрация коллагена долгое время остается в пределах нормы, то в случаях с перегрузкой давлением гипертрофия миоцитов сопряжена с реактивным фиброзом и повышением концентрации коллагена. Таким образом, в зависимости от того, сопровождается миоцитарная гипертрофия пропорциональным или диспропорциональным ростом немиоцитарных структур сердца, гипертрофия миокарда может быть как гомогенным, так и гетерогенным процессом.

С целью подтверждения данного предположения были

проведены исследования по изучению формирования соединительной ткани в неповреждённой части миокарда ЛЖ сердца при постинфарктной СН. Установлено, что у животных с развившейся постинфарктной СН отсутствуют различия как в площади, так и в процентном содержании соединительной ткани в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца по сравнению с интактными животными [11, 14, 26, 9-А, 31]. Отсутствие статистически значимого влияния антагониста рецептора АТ<sub>1</sub> телмисартана на синтез коллагена можно объяснить тем, что АТ-II и альдостерон способны усиливать синтез коллагена как за счет прямого воздействия на фибробласты, так и опосредованно, через влияние на ростовые факторы [40, 41], а поэтому применение только одного антагониста ангиотензиновых рецепторов, по-видимому, недостаточно для достижения реверсии фиброза миокарда.

Опыты показали, что у животных в условиях постинфарктной СН отсутствие гена  $\beta$ -6 также не оказывает влияния на формирование соединительнотканного компонента в миокарде неповреждённой части ЛЖ сердца.

Как известно, апоптоз является фундаментальным процессом гибели и элиминации отдельных клеток, который происходит в нормальных и патологически измененных тканях под воздействием внутри- и внеклеточных стимулов [73]. Основное биологическое значение апоптоза сводится к поддержанию оптимального количества клеток в тканях и органах путем удаления «избыточных» или функционально аномальных. Следует отметить, что апоптоз может иметь прямое или опосредованное отношение к патогенезу различных заболеваний человека [3, 19, 33, 35, 40, 51, 54]. Особый интерес исследования апоптоза вызывают у кардиологов, так как длительное время считалось, что такие высоко и окончательно дифференцированные клетки, как кардиомиоциты, не подвержены апоптозу. Только в течение последних нескольких лет установлено, что апоптоз кардиомиоцитов имеет место при остром и хроническом миокардите [109].

Выраженность апоптоза во многом определяет вариант ремоделирования миокарда и в конечном итоге – темп прогрессирования ХСН. Нарушение баланса регуляторных белков и активация эффекторных апоптотических механизмов в миокарде приводят к утрате сократительных (рабочих)

кардиомиоцитов, их дислокации и «соскальзыванию» друг относительно друга, что сопряжено с непосредственным формированием прогностически неблагоприятной эксцентрической гипертрофии миокарда [79, 93].

Сравнительно недавно получила распространение концепция, согласно которой индукцию апоптоза кардиомиоцитов предлагается расценивать в качестве одного из факторов, опосредующих переход от первичной альтерации миокарда к развитию ХСН при некоторых заболеваниях сердца. Подобное видение проблемы во многом определило дальнейший вектор научных исследований, направленных на разработку методов лечения ХСН. Так, в ряде публикаций появились сведения о том, что апоптоз кардиомиоцитов успешно поддаётся медикаментозной коррекции [16].

С целью подтверждения данного предположения были проведены исследования по выяснению особенностей апоптоза кардиомиоцитов ЛЖ сердца при постинфарктной СН. Было установлено, что развитие постинфарктной СН приводит к увеличению показателя отношения количества апоптозных ядер как к площади среза миокарда неповреждённой части ЛЖ сердца, так и к ядрам кардиомиоцитов [22, 20, 25]. Такое увеличение имело место у животных независимо от наличия или отсутствия у них гена IL-6. По-видимому, индуцирование процессов апоптоза при данной кардиологической патологии не связано с наличием гена IL-6, а, вероятно, обусловлено гипоксическим поражением миокарда. О возможности усиления апоптотических процессов в миокарде в условиях ишемии свидетельствуют данные целого ряда авторов [6, 154, 174].

Многочисленные исследования роли AT-II в механизмах окислительного стресса и эндотелальной дисфункции привели к необходимости выяснения значимости этого пептида в индукции апоптоза кардиальных, васкулярных и эндотелиальных клеток [231]. Было выявлено, что степень апоптозных изменений в миокарде ЛЖ сердца хорошо коррелирует с тяжестью миокардиальной дисфункции [16].

Как показали наши исследования, депрессия рецепторов к AT-II 1 типа телмисартаном у животных с постинфарктной СН сопровождается снижением показателя отношения количества апоптозных ядер к ядрам кардиомиоцитов неповреждённой части

ЛЖ сердца [12-А, 13-А, 15-А].

Учитывая, что АТ-II активирует проводящий путь JAK/STAT, можно предположить, что активированная JAK катализирует фосфорилирование STAT белков, после чего они транслоцируются в ядро, где стимулируют экспрессию специфических генов, индуцирующих апоптоз [112]. Следовательно, есть основание полагать, что в основе выявленного снижения отношения количества апоптозных ядер к ядрам кардиомиоцитов лежит угнетение сигнального пути JAK/STAT, а это приводит к уменьшению апоптоза кардиомиоцитов при постинфарктной СН у животных.

В настоящее время имеются фармакологические агенты, способные эффективно ингибировать апоптоз кардиомиоцитов, индуцированный различными стимулами: ишемией/реперфузией, TNF- $\alpha$  и др. Однако эти вещества (ZVAD-fmk, SB 203580, PD 98059, инсулиноподобный ростовой фактор, N-ацетил-цистеин) применяются в основном в экспериментальных исследованиях [66]. Очевидно, что экспериментальные данные являются не только подтверждением выдвинутого нами представления о патогенетической роли функциональной активности рецепторов АТ-II 1 типа в развитии СН при ИМ, но и научным обоснованием необходимости и важности дальнейшего клинического исследования их значимости в патогенезе постинфарктной СН.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что повышенная нагрузка на миокард ЛЖ сердца при постинфарктной СН сопровождается усилением апоптоза его кардиомиоцитов. Рядом исследователей показано, что гипоксия, ишемия, перегрузка клетки кальцием могут инициировать апоптоз кардиомиоцитов. В последующем процесс апоптоза инициируется внешними сигналами, которые одна клетка передает другой. Эти сигналы подаются рецептор-специфическими лигандами, которые могут быть сцеплены с мембраной или находиться в растворимой форме. Взаимодействие лиганд-рецептор мгновенно приводит к мобилизации цитоплазмического белка FADD (Fas-associated death domain), который в дальнейшем активизирует каскад каспаз, что в конечном счете приводит к гибели клетки [174].

В последние годы начинает развиваться цитокиновая гипотеза СН. В то же время многие звенья в цепи

взаимосвязанных патогенетических механизмов её развития пока остаются «белыми пятнами». Это касается и такого важного вопроса, как причины активации системы цитокинов при СН. Согласно имеющимся в научной литературе сведениям, повышение концентрации IL-6 в сыворотке пациентов, как и TNF- $\alpha$ , коррелирует с функциональным классом ХСН [185]. По данным G. Torre-Amione и соавт. [188], увеличение концентрации TNF- $\alpha$ , но не IL-6 коррелирует с уменьшением выживаемости пациентов с ХСН. Полагают, что активация системы цитокинов при СН может быть обусловлена повышенным содержанием нейрого르몬ов, изменением активности РАС и калликреин-кининовой системы [161].

Однако отсутствие гена IL-6 у животных с постинфарктной СН, как показали наши исследования, не сказывалось как на показателе отношения количества апоптотических ядер к поверхности среза, так и на показателе отношения количества апоптотических ядер к ядрам кардиомиоцитов в неповреждённой части миокарда ЛЖ сердца. По всей видимости, это обусловлено тем, что IL-6 не влияет на механизмы индукции и ингибирования апоптоза кардиомиоцитов при постинфарктной СН.

Завершая анализ выполненного исследования, необходимо отметить, что нами впервые получены данные, свидетельствующие о значимости функциональной активности рецепторов к АТ-II 1 типа, но не IL-6, в экспрессии белка  $CCN_1$  и механизмах поддержания сократительной способности миокарда ЛЖ сердца при постинфарктной СН. Впервые установлено, что депрессия рецепторов к АТ-II 1 типа телмисартаном у животных с постинфарктной СН приводит к снижению экспрессии белка  $CCN_1$  в кардиомиоцитах и повышению сократительной способности неповреждённой части миокарда ЛЖ сердца [11, 21, 24, 28, 30, 158].

Таким образом, есть основание заключить, что в патогенезе постинфарктной СН, в механизмах снижения сократительной способности миокарда ЛЖ сердца у животных при этой патологии важная роль принадлежит повышению в нём экспрессии белка  $CCN_1$  и активности рецепторов к АТ-II 1 типа. Очевидно, что в механизмах ускорения апоптоза кардиомиоцитов в неповреждённой части миокарда ЛЖ сердца у животных с постинфарктной СН важное значение имеет повышение

активности рецепторов к АТ-II 1 типа. Отсутствие гена IL-6 у животных с постинфарктной СН не сказывается на сократительной способности неповрежденной части миокарда ЛЖ сердца, апоптозе кардиомиоцитов, экспрессии белка CCN<sub>1</sub> и активности его гена в кардиомиоцитах неповрежденной части ЛЖ сердца, массе ЛЖ, показателе отношения его массы к длине большеберцовой кости, размере площади и процентном содержании в нем соединительной ткани.

Полученные данные позволяют диверсифицировать значимость IL-6 как важного медиатора в прогрессировании СН.

Есть основание полагать, что полученные данные, свидетельствующие о компенсаторно-приспособительной значимости снижения активности рецепторов к АТ-II 1 типа послужат научным обоснованием для разработки новых эффективных способов повышения сократительной способности миокарда при постинфарктной СН.

Результаты экспериментов, свидетельствующие о том, что в патогенезе постинфарктной СН, в механизмах снижения сократительной способности миокарда ЛЖ сердца у экспериментальных животных в условиях этой патологии важная роль принадлежит повышению в кардиомиоцитах экспрессии белка CCN<sub>1</sub> и активности рецепторов к АТ-II 1 типа, расширяют и углубляют существующие представления о механизмах нарушения сократительной способности миокарда и развитии защитно-приспособительных реакций при постинфарктной СН. Дальнейшее исследование роли функциональной активности рецепторов к АТ-II 1 типа в патогенезе ХСН составит одно из перспективных направлений в изучении механизмов регуляции и поддержании процессов жизнедеятельности, повышения сократительной способности миокарда при патологии ССС.

## **Заключение части II**

Основные научные результаты сформулированы в виде следующих выводов:

1. Развитие постинфарктной СН у мышей сопровождается структурно-функциональными изменениями в миокарде неповрежденной части ЛЖ, которые проявляются в нем увеличением в 2,9 раза ( $p < 0,005$ ) экспрессии белка CCN<sub>1</sub>, массы

миокарда – на 34,9% ( $p < 0,005$ ), показателя отношения его массы к длине большеберцовой кости – на 37,5% ( $p < 0,05$ ), отношения количества апоптозных ядер к площади среза миокарда сердца – в 8,5 раза ( $p < 0,0005$ ) и количества апоптозных ядер к ядрам кардиомиоцитов – в 10 раз ( $p < 0,0005$ ) [11, 23-26, 158].

2. Активность рецепторов к АТ-II 1 типа у мышей имеет важное значение в экспрессии белка  $CCN_1$  в неповреждённой части миокарда ЛЖ сердца при постинфарктной СН. В условиях действия в организме антагониста рецепторов к АТ-II 1 типа телмисартана (1 мг/кг) у животных с постинфарктной СН снижается экспрессия белка  $CCN_1$  в миокарде неповреждённой части левого желудочка сердца в 2,7 раза ( $p < 0,005$ ) без изменения в ней активности гена исследуемого белка [11, 24-26, 28].

3. Отсутствие гена  $IL-6$ , как и депрессия рецепторов к АТ-II 1 типа телмисартаном, у животных с постинфарктной СН не сказываются на изменении массы ЛЖ сердца, показателя отношения его массы к длине большеберцовой кости и на формировании соединительной ткани в неповреждённой части миокарда ЛЖ сердца. У животных, лишённых гена  $IL-6$ , развитие постинфарктной СН не сопровождалось характерными изменениями апоптоза кардиомиоцитов, экспрессии белка  $CCN_1$  и активности его гена в неповреждённой части миокарда ЛЖ сердца [11, 14, 13, 23, 25, 26, 28, 31, 158].

4. Активность рецепторов к АТ-II 1 типа у животных с постинфарктной СН имеет важное значение для протекания апоптотических процессов в миокарде ЛЖ сердца. При постинфарктной СН у животных в условиях депрессии рецепторов к АТ-II 1 типа телмисартаном имеет место снижение в нем отношения количества апоптозных ядер к ядрам кардиомиоцитов на 47,9% ( $p < 0,05$ ) [12, 20, 21, 25, 27].

5. Снижение активности рецепторов к АТ-II 1 типа, но не отсутствие гена  $IL-6$ , у животных с постинфарктной СН играет компенсаторно-приспособительную роль в поддержании сократительной способности миокарда ЛЖ сердца. Депрессия рецепторов к АТ-II 1 типа телмисартаном у животных с постинфарктной СН приводит к повышению сократительной способности миокарда ЛЖ сердца на 26,3% ( $p < 0,05$ ) [28, 30, 31].

## Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Результаты проведённого экспериментального исследования, свидетельствующие о компенсаторно-приспособительной значимости снижения активности рецепторов к АГ-II 1 типа, приводящего к понижению экспрессии белка  $CCN_1$  и повышению сократительной способности миокарда при постинфарктной СН, имеют важное значение для практической медицины, так как служат научным обоснованием для разработки новых эффективных способов повышения сократительной способности миокарда в терапии сердечно-сосудистой патологии антагонистами рецепторов АГ-II 1 типа.

2. Результаты исследования могут иметь прикладное значение в патоморфологической диагностике. Выявленные сдвиги в процессах апоптоза кардиомиоцитов при постинфарктной СН (снижение отношения количества апоптозных ядер к ядрам кардиомиоцитов) могут быть использованы в качестве дополнительного критерия, свидетельствующего о тяжести поражения миокарда, нарушении его сократительной способности.

3. Основные результаты исследования и выводы, сделанные на их основе, используются в практической деятельности УЗ «Гродненская областная клиническая больница», УЗ «Гродненское областное патологоанатомическое бюро» и в учебном процессе на кафедре патологической физиологии ГрГМУ и БГМУ, а также могут быть использованы в научно-исследовательской работе и учебном процессе других вузов медицинского и биологического профиля.

# БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

## Список использованных источников

1. Агеев, Ф. Т., Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца / Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников // Сердечная недостаточность. – 2002. – № 4. – С. 190–195
2. Атрощенко, Е.С. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности / Е.С. Атрощенко, Е.К. Курлянская. – Минск 2010. – 62 с.
3. Беленков, Ю.Н. Нейрогормоны и цитокины при сердечной недостаточности: новая теория старого заболевания? / Ю.Н. Беленков, Ф.Т. Агеев, В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. – 2000. – № 4. – С. 135–138.
4. Беленков, Ю.Н. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев. – Москва: Медиа Медика, 2000. – 173 с.
5. Беленков, Ю.Н. Сердечно-сосудистый континуум / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. – 2002. – № 1. – С. 7–11.
6. Белов, Ю.В. Структурно-геометрические изменения миокарда и особенности центральной гемодинамики при постинфарктном ремоделировании левого желудочка / Ю.Н. Белов, В.А. Вараксин // Кардиология. – 2003. – № 1. – С. 19–23.
7. Бочков, Н.П. Генотерапия в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: фундаментальные основы, терапевтический потенциал, современное состояние и перспективы / Н.П. Бочков, Д.А. Воронов // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. – № 3. – С. 4–11.
8. Визир, В.А. Иммуновоспалительная активация как концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности / В.А. Визир, А.Е. Березин // Терапевтический архив. – 2000. – № 4. – С. 77–80.
9. Влияние пересадки эмбриональных кардиомиоцитов и мезенхимальных клеток костного мозга на сократительную функцию сердца при экспериментальном инфаркте миокарда / И.В. Потапов [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2002. – № 3. – С. 88–89.
10. Влияние терапии  $\beta$ -блокаторами на клинико-гемодинамические показатели, маркёры воспаления и уровень фактора Виллебранда у больных с хронической сердечной недостаточностью / Ю.Н. Беленков [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2009. – № 6. – С. 58–64.
11. Воздействие ангиотензина II и интерлейкина-6 на морфологические и молекулярные показатели кардиомиоцитов при постинфарктной сердечной недостаточности / С.Н. Литвинович [и др.] // Медицинские новости. – 2010. – № 10. – С. 106–112.
12. Воздействие ангиотензина-II на показатель отношения количества апоптозных ядер к ядрам кардиомиоцитов при постинфарктной сердечной недостаточности у экспериментальных животных / С.Н. Литвинович [и др.]

// Кардиология в Беларуси. – 2011. – № 5. – С. 255.

13. Воздействие ангиотензина-II на формирование соединительной ткани в неповреждённой части миокарда при постинфарктной сердечной недостаточности у экспериментальных животных / С.Н. Литвинович [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2011. – № 5. – С. 256–257.

14. Воздействие интерлейкина-6 на формирование соединительной ткани в неповреждённой части миокарда при постинфарктной сердечной недостаточности у экспериментальных животных / С.Н. Литвинович [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2011. – № 5. – С. 254.

15. Динамика уровней провоспалительных цитокинов у больных в зависимости от различных форм ИБС / В.И. Мазуров [и др.] // Клиническая медицина. – 1999. – № 11. – С. 23–27.

16. Залесский, В.Н. Апоптоз кардиомиоцитов, сердечная недостаточность и постинфарктное ремоделирование (проблемы и перспективы) / В.Н. Залесский, С.Н. Поливода // Запорожский медицинский журнал. – 2003. – № 5. – С. 55–58.

17. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность / Ю.Н. Беленков [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2000. – № 2. – С. 40–44.

18. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов / Е.Л. Насонов [и др.] // Кардиология. – 1999. – № 3. – С. 66–73.

19. Клинико-гемодинамическая эффективность карведилола у больных с застойной сердечной недостаточностью / С.Н. Терещенко [и др.] // Кардиология. – 1998. – № 2. – С. 43–46.

20. Литвинович, С.Н. Апоптоз и сердечная недостаточность / С.Н. Литвинович, И.Р. Ёрш, И.С. Цыдик // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой науч. конф., Гродно, 22 декабря, 2010 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; ред. кол. В.М. Шейбак [и др.]. – Гродно, 2010. – С. 21–24.

21. Литвинович, С.Н. Белок  $CCN_1$  (CYR61): современные данные о строении и функциях / С.Н. Литвинович // Медицинские новости. – 2009. – № 12. – С. 12–15.

22. Литвинович, С.Н. Влияние ангиотензина II и интерлейкина-6 на апоптоз кардиомиоцитов при постинфарктной сердечной недостаточности / С.Н. Литвинович // Медицинские новости. – 2010. – № 8. – С. 76–79.

23. Литвинович, С.Н. Влияние ангиотензина II и интерлейкина-6 на массу миокарда левого желудочка сердца при постинфарктной сердечной недостаточности у экспериментальных животных / С.Н. Литвинович, И.С. Цыдик, И.Р. Ёрш // Студенческая медицинская наука XXI века: материалы X Респ. науч.-практ. конф., Витебск, 4-5 ноября 2010 г. / Витеб. гос. мед. ун-т; ред. кол.: В.П. Дейкало, А.П. Солодков, И.В. Самсонова. – Витебск, 2010. – С. 137–138.

24. Литвинович, С.Н. Воздействие ангиотензина II и интерлейкина-6 на экспрессию белка  $CCN_1$  в кардиомиоцитах при постинфарктной сердечной

недостаточности / С.Н. Литвинович // Кардиология в Беларуси. – 2010. – № 4. – С. 58–67.

25. Литвинович, С.Н. Воздействие блокатора рецептора АТ<sub>1</sub> на морфологические и молекулярные показатели при постинфарктной сердечной недостаточности / С.Н. Литвинович, И.Р. Ёрш, И.С. Цыдик // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2010. – № 4. – С. 38–41.

26. Литвинович, С.Н. Морфологические и молекулярные показатели кардиомиоцитов у экспериментальных животных при постинфарктной сердечной недостаточности / С.Н. Литвинович, И.Р. Ёрш, А.В. Раков // Ars medica. – 2011. – № 2. – С. 155–162.

27. Литвинович, С.Н. Морфологические и молекулярные показатели при постинфарктной сердечной недостаточности / С.Н. Литвинович, И.С. Цыдик // Научные стремления-2010: материалы Респ. науч.-практ. молодёжной конф. с междунар. участием, Минск, 1–3 ноября 2010 г.: в 2 ч. / Нац. акад. наук Беларуси, Совет молодых ученых НАН Беларуси; редкол.: В. В. Казбанов [и др.]. – Минск, 2010. – Ч. 2 – С. 519–522.

28. Литвинович, С.Н. Особенность влияния при постинфарктной сердечной недостаточности ангиотензина II и интерлейкина-6 на экспрессию белка CCN<sub>1</sub> и активность его гена в миокарде левого желудочка сердца в эксперименте / С.Н. Литвинович // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2012. – № 1. – С. 37–42.

29. Литвинович, С.Н. Способ моделирования постинфарктной сердечной недостаточности у мелких лабораторных животных / С.Н. Литвинович, А.В. Раков, И.Р. Ёрш // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2011. – № 2. – С. 23–25.

30. Литвинович, С.Н. Телмисартан: Новые экспериментальные данные о влиянии на постинфарктную сердечную недостаточность / С.Н. Литвинович, И.Р. Ёрш, А.В. Раков // Актуальные вопросы медикаментозной терапии внутренних заболеваний: материалы Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию 1-й кафедры внутренних болезней. Гродно, 2012 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; ред. кол. В.А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2012. – С. 135–139.

31. Литвинович, С.Н. Формирование соединительной ткани при постинфарктной сердечной недостаточности в неповреждённой части миокарда у экспериментальных животных / С.Н. Литвинович, И.Р. Ёрш, А.В. Раков // Журн. Гомельск. гос. мед. ун-та. – 2011. – № 4. – С. 101–110.

32. Мареев, В.Ю. Изменение стратегии лечения хронической сердечной недостаточности. Время β-адреноблокаторов / В.Ю. Мареев // Кардиология. – 1998. – № 12. – С. 4–11.

33. Мареев, В.Ю. Новые идеи в лечении сердечной недостаточности. Инотропная стимуляция в эру ингибиторов АПФ и β-адреноблокаторов / В.Ю. Мареев // Кардиология. – 2001. – № 12. – С. 4–13.

34. Методика экспериментального инфаркта миокарда и частота осложнений у мелких лабораторных животных (мышей) / С.Н. Литвинович

[и др.] // Актуальные проблемы патологической анатомии: материалы Респ. науч.-практ. конф., Гродно, 26 ноября, 2010 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; ред. кол. В.А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2010. – С. 79–80.

35. Модулирование активности системы нейрогуморальной регуляции при хронической сердечной недостаточности / А.А. Скворцов [и др.] // Рус. Мед. Журн. – 2000. – № 8. – С. 87–93.

36. Модулирующее влияние карведилола на активацию цитокинов и регресс сердечной недостаточности у больных с постинфарктной дисфункцией сердца / А.Т. Тепляко [и др.] // Кардиология. – 2004. – № 9. – С. 50–57.

37. Моисеев, В.С. Сердечная недостаточность и достижения генетики / В.С. Моисеев // Сердечная недостаточность. – 2000. – № 4. – С. 121–130.

38. Натрийуретические пептиды: физиологическая и клиническая роль / Н.Т. Ватугин [и др.] // Украинский кардиологический журнал. – 2005. – № 5. – С. 115–121.

39. Новые перспективы применения блокаторов рецепторов ангиотензина II / В.И. Маколкин [и др.] // Кардиология. – 2003. – № 6. – С. 88–96.

40. Ольбинская, Л.И. Патогенез хронической сердечной недостаточности / Л.И. Ольбинская // Врач. – 2002. – № 12. – С. 11–15.

41. Ольбинская, Л.И. Роль системы цитокинов в патогенезе хронической сердечной недостаточности / Л.И. Ольбинская, С.Б. Игнатенко // Терапевтический архив. – 2001. – № 12. – С. 82–84.

42. Павликова, Е.П. Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  при ишемической болезни сердца / Е.П. Павликова, И.А. Мерай // Кардиология. – 2003. – № 8. – С. 68–71.

43. Ребров, А.П. Эндотелиальная дисфункция и особенности изменения уровня цитокинов и С реактивного белка у больных хронической сердечной недостаточностью / А.П. Ребров, Е.Ю. Сажина, М.И. Тома // Рос. Кардиол. Журн. – 2005. – № 2. – С. 26–31.

44. Роль активации провоспалительных цитокинов и продукции иммунных комплексов в патогенезе сердечной недостаточности у больных с постинфарктной дисфункцией сердца / А.Т. Тепляков [и др.] // Клин. Мед. – 2004. – № 8. – С. 15–20.

45. Сенников, С.В. Методы определения цитокинов / С.В. Сенников, А.Н. Силков // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 5. – С. 22–27.

46. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения / Ф.Т. Агеев [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2000. – № 15–16. – С. 622–626.

47. Серик, С.А. Про- и противовоспалительные цитокины у больных с ишемической болезнью сердца при прогрессировании хронической сердечной недостаточности / С.А. Серик, С.В. Степанова, В.И. Волков // Укр. Кард. Журн. – 2004. – № 4. – С. 77–80.

48. Сорока, Н.Ф. Роль активации цитокинов в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности / Н.Ф. Сорока, Т.С. Зыбалова // Медицинские новости. – 2003. – № 1. – С. 12–15.
49. Флоря, В.Г. Роль ремоделирования левого желудочка в патогенезе хронической сердечной недостаточности / В.Г. Флоря // Кардиология. – 1997. – № 5. – С. 63–67.
50. Чазов, Е.И. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний / Е.И. Чазов. – Москва: Литера, 2004. – 972 с.
51. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса [Электронный ресурс] / Ю.Н. Беленков [и др.] // CONSILIUM MEDICUM. – 2002. – Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/medicum/article/12154/>. – Дата доступа: 25.05.2011.
52. Эпидемиологические исследования сердечной-сосудистых заболеваний [Электронный ресурс] / Мировой отчёт по не инфекционным заболеваниям // ВОЗ. – 2010. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/index.html>. – Дата доступа: 21.03.2012.
53. Эпидемиология и прогноз хронической сердечной недостаточности / Ю.Н. Беленков [и др.] // Русский медицинский журнал. – 1999. – № 2. – С. 51–56.
54. Absence of host plasminogen activator inhibitor 1 prevents cancer invasion and vascularization / K. Bajou [et al.] // Nat. Med. – 1998. – Vol. 4. – P. 923–928.
55. Activation-dependent adhesion of human platelets to Cyr61 and Fisp12/mouse connective tissue growth factor is mediated through integrin alpha(IIb)beta(3) / A. Jedsadayamata [et al.] // J. Biol. Chem. – 1999. – Vol. 272. – P. 24321–24327.
56. Adhesion of human skin fibroblasts to Cyr61 is mediated through integrin alpha 6 beta 1 and cell surface heparan sulfate proteoglycans / N. Chen [et al.] // J. Biol. Chem. – 2000. – Vol. 275. – P. 24953–24961.
57. Ahmed, A. Evaluation and Management guidelines: relevance to the geriatric practice / A. Ahmed // Amer. Geriatr. Soc. – 2003. – № 51. – P. 123–126.
58. Anand, I.S. Isolated myocyte contractile function is normal in postinfarct remodeled rat heart with systolic dysfunction / I.C. Anand, D. Liu, S.S. Chugh // Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 3974–3984.
59. Angiogenesis and G-protein-coupled receptors: signals that bridge the gap / D.E. Richard [et al.] // Oncogene. – 2001. – Vol. 20. – P. 1556–1562.
60. }Angiogenesis but not collateral growth is associated with ischemia after femoral artery occlusion / W.D. Ito [et al.] // Am. J. Physiol. – 1997. – Vol. 273. – P. H1255–H1265.
61. Angiogenic protein Cyr61 is expressed by podocytes in anti-Thy-1 glomerulonephritis / K. Sawai [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2003. – Vol. 14. – P. 1154–1163.
62. Angiopoietin-1 protects the adult vasculature against plasma leakage / G. Thurston [et al.] // Nat. Med. – 2000. – Vol. 6. – P. 460–463.

63. Angiopoietin-2 a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis / P.C. Maisonpierre [et al.] // *Science*. – 1997. – Vol. 277. – P. 55–60.

64. Angiostatin inhibits coronary angiogenesis during impaired production of nitric oxide / T. Matsunaga [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 2185–2191.

65. Apoptosis in skeletal myocytes of patients with chronic heart failure is associated with exercise intolerance / V. Adams [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 33. – P. 959–965.

66. Attenuation of ischemia/reperfused injury in rats by caspase inhibitors / H. Yaoita [et al.] // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97. – P. 276–281.

67. A cardiac myocyte vascular endothelial growth factor paracrine pathway is required to maintain cardiac function / F.J. Giordano [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2001. – Vol. 98. – P. 5780–5785.

68. A requirement for Flkl in primitive and definitive hematopoiesis and vasculogenesis / F. Shalaby [et al.] // *Cell*. – 1997. – Vol. 89. – P. 981–990.

69. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with filling wedge pressure in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study / R. Kazanegra [et al.] // *J Car Fail.* – 2001. – Vol. 7. – P. 21–29.

70. Biochemical detection of left ventricular systolic dysfunction / T. McDonagh [et al.] // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351. – P. 131–134.

71. Bonner, A. E. Gene expression signatures identify novel regulatory pathways during murine lung development: implications for lung tumorigenesis / A.E. Bonner, W.J. Lemon, M. You // *J. Med. Genet.* – 2003. – Vol. 40. – P. 408–417.

72. Braunwald, E. The ventricular end-diastolic pressure / E. Braunwald, J. Ross // *Am J Med.* – 1963. – Vol. 64. – P. 147–150.

73. Breast cancer. Cyr61 is overexpressed, estrogen-inducible, and associated with more advanced disease / D. Xie [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 14187–14194.

74. Bristow, M.R. Tumor necrosis factor and cardiomyopathy / M.R. Bristow // *Circulation*. – 1999. – Vol. 97. – P. 1340–1341.

75. Brose, K. Slit proteins: key regulators of axon guidance, axonal branching, and cell migration / K. Brose, M. Tessier-Lavigne // *Curr. Opin. Neurobiol.* – 2000. – Vol. 10. – P. 95–102.

76. Brugger-Andersen, T. Ponitz V, Satines H, et al. B-type natriuretic peptide is a long-term predictor of all-cause mortality, whereas hsCRP predicts short-term ischemic events in coronary chest pain patients: a prognostic study / T. Brugger-Andersen [et al.] // *Cardiovasc Disord.* – 2008. – Vol. 8 №1. – P. 34

77. Califf, R.M. Cardiac protection: evolving role of angiotensin receptor blockers / R.M. Califf, J.N. Cohn // *Am. Heart J.* – 2000. – Vol. 139 – P. S15–S22.

78. Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction / F.J. Neumann [et al.] // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92. – P. 748–756.

79. Cardiomyocyte apoptotic cell death in arterial hypertension mechanisms and potential management / M.A. Fortuno [et al.] // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 38. – P. 1406–1412.
80. Carg, R. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure / R. Carg, S. Yusuf // *Jama*. – 1995. – Vol. 273. – P. 1450–1456.
81. Carmeliet, P. Biomedicine. Clotting factors build blood vessels / P. Carmeliet // *Science*. – 2001. – Vol. 293. – P. 1602–1604.
82. Carmeliet, P. Cardiovascular biology. Creating unique blood vessels / P. Carmeliet // *Nature*. – 2001. – Vol. 412 – P. 868–869.
83. Carmeliet, P. Growing better blood vessels / P. Carmeliet, E. Conway // *Nat. Biotechnol.* – 2001. – Vol. 19. – P. 1019–1020.
84. Carmeliet, P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis / P. Carmeliet // *Nat. Med.* – 2000. – Vol. 6 – P. 389–395.
85. Carmeliet, P. VEGF gene therapy: stimulating angiogenesis or angioma-genesis? / P. Carmeliet // *Nat. Med.* – 2000. – Vol. 6. – P. 1102–1103.
86. Carvedilol protects better against vascular events than metoprolol in heart failure: results from COMET / W.J. Remme [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 963–971.
87. Characterization of differential gene expression in monkey arterial neointima following balloon catheter injury / K.J. Wu [et al.] // *Int. J. Mol. Med.* – 2000. – Vol. 6. – P. 433–440.
88. Chen, C.C. The angiogenic factor Cyr61 activates a genetic program for wound healing in human skin fibroblasts / C.C. Chen, F.E. Mo, L.F. Lau // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 47329–47337.
89. Chen, C.C. The angiogenic factors Cyr61 and connective tissue growth factor induce adhesive signaling in primary human skin fibroblasts / C.C. Chen, N.C. Chen, L.F. Lau // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 10443–10452.
90. Cheng, J. A review of heart failure management in the elderly population / J. Cheng, M. Nayar // *Am J Geriatr Pharmacother.* – 2009. – Vol. 7. – P. 233–249.
91. Chromosomal mapping and expression of the human *cyr61* gene in tumour cells from the nervous system / C. Martinerie [et al.] // *Mol. Pathol.* – 1987. – Vol. 50. – P. 310–316.
92. Clinical implications of apoptosis in hypertensive heart disease / M.A. Fortuno [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2003. – Vol. 284. – P. H1495–H1506.
93. Clinician guide to angiogenesis / N.P. Fam [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 2613–2618.
94. Collagen network of the myocardium: function, structural remodeling and regulatory mechanisms / K. T. Weber [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1994. – Vol. 26. – P. 279–292.

95. Conditional switching of VEGF provides new insights into adult neovascularization and proangiogenic therapy / Y. Dor [et al.] // *Embo. J.* – 2002. – Vol. 21. – P. 1939–1947.
96. Connective-tissue growth factor (CTGF) modulates cell signalling by BMP and TGF-beta / J.G. Abreu [et al.] // *Nat.Cell.Biol.* – 2002. – Vol. 4. – P. 599–604.
97. Conway, E. Molecular mechanisms of blood vessel growth / E. Conway, D. Collen, P. Carmeliet // *Cardiovasc Res.* – 2001. – Vol. 49. – P. 507–521.
98. Coordinate induction of fibronectin, fibronectin receptor, tropomyosin, and actin genes in serum-stimulated fibroblasts / R.P. Ryseck [et al.] // *Exp. Cell. Res.* – 1989. – Vol. 180. – P. 537–545.
99. Cyr61 and CTGF are molecular markers of bladder wall remodeling after outlet obstruction / B. Chaqour [et al.] // *Am. J. Physiol Endocr. Metab.* – 2002. – Vol. 283. – P. E765–E774.
100. Cyr61 and Fisp12 are both ECM-associated signaling molecules: activities, metabolism, and localization during development / M.L. Kireeva [et al.] // *Exp. Cell. Res.* – 1997. – Vol. 233. – P. 63–77.
101. Cyr61 promotes breast tumorigenesis and cancer progression / M.S. Tsai [et al.] // *Oncogene.* – 2002. – Vol. 21. – P. 8178–8185.
102. Cyr61, a product of a growth factor-inducible immediate early gene, promotes angiogenesis and tumor growth / A. M. Babic [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1998. – Vol. 95. – P. 6355–6360.
103. Cyr61, a product of a growth factor-inducible immediate-early gene, promotes cell proliferation, migration, and adhesion / M.L. Kireeva [et al.] // *Mol. Cell. Biol.* – 1996. – Vol. 16. – P. 1326–1334.
104. Cyr61 (CCN<sub>1</sub>) is essential for placental development and vascular integrity / F.E. Mo [et al.] // *Mol. Cell Biol.* – 2002. – Vol. 22. – P. 8709–8720.
105. Cyr61 is overexpressed in gliomas and involved in integrin-linked kinase-mediated Akt and beta-catenin-TCF/Lef signaling pathways / D. Xie [et al.] // *Cancer Res.* – 2004. – Vol. 64. – P. 1987–1996.
106. Cyr61, product of a growth factor-inducible immediate-early gene, regulates chondrogenesis in mouse limb bud mesenchymal cells / M. Wong [et al.] // *Dev. Biol.* – 1997. – Vol. 192. – P. 492–508.
107. Cyr61 suppresses the growth of non-small-cell lung cancer cells via the beta-catenin-c-myc-p53 pathway / X. Tong [et al.] // *Oncogene.* – 2004. – Vol. 23. – P. 4847–4855.
108. Cysteine-rich 61 (CCN<sub>1</sub>) enhances chemotactic migration, transendothelial cell migration, and intravasation by concomitantly up-regulating chemokine receptor 1 and 2. / B. Lin [et al.] // *Mol. Cancer Res.* – 2007. – Vol. 5. – P. 1111–1123.
109. Das, A. Phosphodiesterase-5 Inhibitor sildenafil preconditions adult cardiac myocytes against necrosis and apoptosis / A. Das, L. Xi, R. Kukreja // *Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 280. – P. 12944–12955.

110. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the vesnarinone trial / A. Deswal [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 2055–2059.
111. Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction / R. Martos [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 888–895.
112. {95}Direct stimulation of Jak/STAT pathway by the angiotensin II AT1 receptor / M. Marrero [et al.] // *Nature*. – 1995. – Vol. 375. – P. 247–250.
113. Doust, J. The role of BNP testing in Heart Failure / J. Doust, R. Lehman, P. Glaszion // *Am. Family Physician*. – 2006. – Vol. 74. – P. 1893–1898.
114. D'Souza, S.P. B-type natriuretic peptide: a good omen in myocardial ischaemia? / S.P. D'Souza, G.F. Baxter // *Heart*. – 2003. – Vol. 89. – P. 707–709.
115. Early detection of cysteine rich protein 61 (CYR61, CCN<sub>1</sub>) in urine following renal ischemic reperfusion injury / Y. Muramatsu [et al.] // *Kidney Int*. – 2002. – Vol. 62. – P. 1601–1610.
116. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators / S. Yusuf [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2000. – Vol. 342. – P. 145–153.
117. Elevated cardiac tissue level of aldosterone and mineralocorticoid receptor in diastolic heart failure: beneficial effects of mineralocorticoid receptor blocker / T. Ohtani [et al.] // *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol*. – 2007. – Vol. 292. – P. R946–R954.
118. Elevated soluble CD 14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure / S.D. Anker [et al.] // *Am. J. Cardiol*. – 1997. – Vol. 79. – P. 1426–1430.
119. Endotoxemia in congestive heart failure: highest levels in hepatic veins suggestive of intestinal bacterial and/or endotoxin translocation / T. Peschel [et al.] // *Eur. J. Heart failure*. – 2000. – Vol. 2. – P. 88.
120. Endotoxin and immune activation in heart failure: a prospective cohort study / J. Neibauer [et al.] // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 1838–1842.
121. Estrogen-induced genes in the uterus of ovariectomized rats and their regulation by droloxifene and tamoxifen / R. Rivera-Gonzalez [et al.] // *J. Ster. Bioch. Mol. Biol*. – 1998. – Vol. 64. – P. 13–24.
122. Expression of CYR61, a growth factor-inducible immediate-early gene / T.P. O'Brien [et al.] // *Mol. Cell. Biol*. – 1990. – Vol. 10. – P. 3569–3577.
123. Expression of CYR61, an angiogenic immediate early gene, in arteriosclerosis and its regulation by angiotensin II / A. Hilfiker [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 254–260.
124. Fisp12/mouse connective tissue growth factor mediates endothelial cell adhesion and migration through integrin alphavbeta3, promotes endothelial cell survival, and induces angiogenesis in vivo / A.M. Babic [et al.] // *Mol. Cell. Biol*. – 1999. – Vol. 19. – P. 2958–2966.
125. Folkman, J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications / J. Folkman // *N. Engl. J. Med*. – 1971. – Vol. 285 – P. 1182–1186.

126.Furchgott, R.F. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine / R.F. Furchgott, J.V. Zawadzki // *Nature*. – 1980. – Vol. 288 – P. 373–376.

127.Gavras, H. Role of angiotensin and its inhibition in hypertension, ischemic heart disease, and heart failure / H. Gavras, H. Brunner // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 37 – P. 342–345.

128.Genomic response to growth factors / D. Nathans [et al.] // *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* – 1988. – Vol. 53. – P. 893–900.

129.Glucocorticoid-attenuated response genes encode intercellular mediators, including a new C-X-C chemokine / J.B. Smith [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1995. – Vol. 270. – P. 16756–16765.

130.Greenberg, M.E. Stimulation of 3T3 cells induces transcription of the c-fos proto-oncogene / M.E. Greenberg, E.B. Ziff // *Nature*. – 1984. – Vol. 311. – P. 433–438.

131.Heinisch, R.H. Inflammatory cytokines predicts one-year outcome of patients with acute coronary syndromes but not in stable angina / R.H. Heinisch // *Eur Heart J.* – 2001. – Vol. 22. – P. 234–242.

132.Hodges, P. Heart failure: epidemiologic update / P. Hodges // *Crit Care Nurs.* – 2009. – Vol. 32. – P. 24–32.

133.Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham study / W.B. Kannel [et al.] // *Am Heart J.* – 1987. – Vol. 113. – P. 1489–1494.

134.Helisch, A. Arteriogenesis: the development and growth of collateral arteries / A. Helisch, W. Schaper // *Microcirculation*. – 2003. – Vol. 10 – P. 83–97.

135.Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor- $\alpha$  gene and protein expression in adult feline myocardium / S. R. Kapadia [et al.] // *Blood*. – 1997. – Vol. 81. – P. 187–195.

136.Hongbao, M. Western blotting method / M. Hongbao // *The J.of Am. Sc.* – 2006. – Vol. 2. – P. 23–27.

137.Id1 and Id3 are required for neurogenesis, angiogenesis and vascularization of tumour xenografts / D. Lyden [et al.] // *Nature*. – 1999. – Vol. 401. – P. 670–677.

138.Identification of a novel integrin  $\alpha$ M $\beta$ 2 binding site in CCN<sub>1</sub> (CYR61), a matricellular protein expressed in healing wounds and atherosclerotic lesions / J.M. Schober [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278. – P. 25808–25815.

139.Identification of differentially expressed genes induced by transient ischemic stroke / D.A. Schwarz [et al.] // *Brain Res. Mol. Brain Res.* – 2002. – Vol. 101. – P. 12–22.

140.Identification of eukaryotic mRNAs that are translated at reduced cap binding complex eIF4F concentrations using a cDNA microarray / G. Johannes [et al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1999. – Vol. – P. 13118–13123.

141.Identification of integrin  $\alpha$ (M) $\beta$ (2) as an adhesion receptor on peripheral blood monocytes for Cyr61 (CCN<sub>1</sub>) and connective tissue growth factor (CCN<sub>2</sub>): immediate-early gene products expressed in atherosclerotic lesions

/ J.M. Schober [et al.] // *Blood*. – 2002. – Vol. 99. – P. 4457–4465.

142. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury / J. Mishra [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 2534–2543.

143. Id genes are direct targets of bone morphogenetic protein induction in embryonic stem cells / A. Hollnagel [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1999. – Vol. 274. – P. 19838–19845.

144. Iloprost down-regulates the expression of the growth regulatory gene Cyr61 in human vascular smooth muscle cells / S. Debey [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 474. – P. 161–164.

145. Impaired myocardial angiogenesis and ischemic cardiomyopathy in mice lacking the vascular endothelial growth factor isoforms VEGF164 and VEGF188 / P. Carmeliet [et al.] // *Nat. Med.* – 1999. – Vol. 5. – P. 495–502.

146. Importance of DNA fragmentation in apoptosis with regard to TUNEL specificity / A. Negoescu [et al.] // *Biomedicine and Pharmacotherapy*. – 1998. – Vol. 52. – P. 252–258.

147. Increased expression of connective tissue growth factor in the infarct zone of experimentally induced myocardial infarction in rats / H. Ohnishi [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1998. – Vol. 30. – P. 2411–2422.

148. Increasing levels of interleukin (IL)-1 and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events / L.M. Biasucci [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. – P. 2079–2084.

149. Increased interleukin-6 receptor expression in the paraventricular nucleus of rats with heart failure / B.G. Helwig [et al.] // *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.* – 2007. – Vol. 292. – P. R1165–R1173.

150. Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure / M. Keith [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol. 31. – P. 1352–1356.

151. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy / A. Matsumori [et al.] // *Br Heart J*. – 1994. – Vol. 72. – P. 561–566.

152. Influence of plasminogen activator inhibitor type 1 on choroidal neovascularization / V. Lambert [et al.] // *Faseb J*. – 2001. – Vol. 15. – P. 1021–1027.

153. Inhibition of plasminogen activators or matrix metalloproteinases prevents cardiac rupture but impairs therapeutic angiogenesis and causes cardiac failure / S. Heymans [et al.] // *Nat. Med.* – 1999. – Vol. 5. – P. 1135–1142.

154. Interleukin-6 family of cytokines and gp130 / T. Kishimoto [et al.] // *Blood*. – 1995. – Vol. 86. – P. 1243–1254.

155. Intengan, H.D. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis / H.D. Intengan, E.L. Schiffrin // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 38. – P. 581–587.

156. Ischemia and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization / T. Takahashi [et al.]

// Nat. Med. – 1999. – Vol. 5. – P. 434–438.

157. Jortani, S.A. Strategies for developing biomarkers of heart failure / S.A. Jortani, S.D. Prabhu, R.N. Valdes R // Clin Chem. – 2004. – Vol. 50. – P. 265–278.

158. Kaminski, K. Involvement of IL-6 and angiotensin II in transcriptional and posttranscriptional mechanisms regulating CCN genes expression in heart failure / K. Kaminski, T. Bonda, S. Litvinowich // XV Miedzynarodowy Kongres Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Wroclaw 6-8 pazdziernika, 2011 – P.105

159. Kelland, N. F. Clinical trials of endothelin antagonists in heart failure: publication is good for the public health / N.F. Kelland, D.J. Webb // Heart. – 2007. – Vol. 93 – P. 2–4.

160. Kim, S. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II – mediated cardiovascular and renal diseases / S. Kim, H. Imao // Pharmacol Rev. – 2000. – Vol. 52. – P. 11–34.

161. Kishimoto, T. Cytokine signal transduction / T. Kishimoto, T. Taga, S. Akira // Cell. – 1994. – Vol. 76. – P. 253–262.

162. Kishimoto, T. Natriuretic Peptide Signaling via Guanylyl Cyclase (GC)-A: An Endogenous Protective Mechanism of the Heart / I. Kishimoto, T. Tokudome // Curr. Cardiol. Rev. – 2009. – Vol. 5 – P. 45–51.

163. Kleber, F. The peripheral syndrome of heart failure: the overlooked aspects / F. Kleber, S. Petersen // Eur Heart J. – 1998. – Vol. 19. – P. L10–L14.

164. Kockx, M. The role of apoptosis in vascular disease / M. Kockx, M. Knaapen // J. Pathol. – 2000. – Vol. 190. – P. 267–280.

165. Kolesnikova, T.V. Human CYR61-mediated enhancement of bFGF-induced DNA synthesis in human umbilical vein endothelial cells / T.V. Kolesnikova, L.F. Lau // Oncogene. – 1998. – Vol. 16. – P. 747–754.

166. Latinkic, B.V. Promoter function and structure of the growth factor-inducible immediate early gene *cyr61* / B.V. Latinkic, T.P. O'Brien, L.F. Lau // Nuc. Ac. Res. – 1991. – Vol. 19. – P. 3261–3267.

167. Lau, L.F. Expression of a set of growth-related immediate early genes in BALB/c 3T3 cells: coordinate regulation with *c-fos* or *c-myc* / L.F. Lau, D. Nathans // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1987. – Vol. 84. – P. 1182–1186.

168. Lau, L.F. Identification of a set of genes expressed during the G0/G1 transition of cultured mouse cells / L.F. Lau, D. Nathans // Embo. J. – 1985. – Vol. 4. – P. 3145–3151.

169. Laviades, C. Transforming growth factor- $\beta$  in hypertensives with cardiorenal damage / C. Laviades, N. Varo, J. Diez // Hypertension. – 2000. – Vol. 36. – P. 517–522.

170. Luttun, A. Placental growth factor (PlGF) and its receptor Flt-1 (VEGFR-1): novel therapeutic targets for angiogenic disorders / A. Luttun, M. Tjwa, P. Carmeliet // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2002. – Vol. 979. – P. 80–93.

171. Maisch, B. Ventricular remodelling / B. Maisch // Cardiology. – 1996. – Vol. 87. – P. 2–10.

172. Matrix metalloproteinases cleave connective tissue growth factor and reactivate angiogenic activity of vascular endothelial growth factor 165 / G. Hashimoto [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 36288–36295.

173. Mechanisms of hypoxic gene regulation of angiogenesis factor Cyr61 in melanoma cells / M. Kunz [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278. – P. 45651–45660.

174. Mice lacking the vascular endothelial growth factor-B gene (*Vegfb*) have smaller hearts, dysfunctional coronary vasculature, and impaired recovery from cardiac ischemia / D. Bellomo [et al.] // *Circ. Res.* – 2000. – Vol. 86. – P. E29–E35.

175. Muscarinic acetylcholine receptors induce the expression of the immediate early growth regulatory gene *CYR61* / C. Albrecht [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 28929–28936.

176. Muscarinic acetylcholine receptor stimulation induces expression of the activity-regulated cytoskeleton-associated gene (*ARC*) / I. Teber [et al.] // *Brain Res. Mol. Brain Res.* – 2004. – Vol. 121. – P. 131–136.

177. Nagata, S. Apoptosis by death factor / S. Nagata // *Cell.* – 1997. – Vol. 88. – P. 355–365.

178. Neutrophilia and congestive heart failure after acute myocardial infarction / L. Libe [et al.] // *Am. Heart J.* – 2000. – Vol. 139. – P. 94–100.

179. Normalisation of left ventricular mass and associated changes in neurohormones and atrial natriuretic peptide after 1 year of sustained nifedipine therapy for severe hypertension / R. Phillips [et al.] // *JACC.* – 1991. – Vol. 17. – P. 1595–1602.

180. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease / M. Vasa [et al.] // *Circ. Res.* – 1991. – Vol. 89. – P. E1–E7.

181. Organization and expression of the *Cyr61* gene in normal human fibroblasts / E. Leng [et al.] // *J. Biomed. Sci.* – 2002. – Vol. 9. – P. 59–67.

182. Packer, M. How should physician view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease / M. Packer // *Am. J. Cardiol.* – 1993. – Vol. 71 – P. 3C–11C.

183. Perbal, B. CCN proteins: multifunctional signalling regulators / B. Perbal // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363. – P. 62–64.

184. Pfeffer, M.A. Enhancing cardiac protection after myocardial infarction: rationale for newer clinical trials of angiotensin receptor blockers / M.A. Pfeffer // *Am. Heart J.* – 2000. – Vol. 139 – P. S23–S28.

185. Planque, N. A structural approach to the role of CCN (*CYR61/CTGF/NOV*) proteins in tumourigenesis / N. Planque, B. Perbal // *Cancer. Cell. Int.* – 2003. – Vol. 3. – P. 15–19.

186. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP multicenter study / P. Jourdain [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 1733–1739.

187. Plasma concentration of interleukin-6 as a marker of prognosis in

patients with chronic heart failure / T. Tsutamoto [et al.] // *Circulation*. – 1994. – Vol. 90. – P. 381–388.

188. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis / I.A. Nasr [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 457–462.

189. Prevoit, D. Conducting the initiation of protein synthesis: the role of eIF4G / D. Prevoit, J. Darlix, T. Ohlmann // *Biol. Cell*. – 2003. – Vol. 95. – P. 141–156.

190. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from of SOLVD / G. Torre-Amione [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1996. – Vol. 27. – P. 1201–1206.

191. Prolonged stability of endogenous cardiotrophin-1 in whole blood / P.F. Downie [et al.] // *Metabolism*. – 2001. – Vol. 50. – P. 237–240.

192. Promoter function of the angiogenic inducer Cyr61 gene in transgenic mice: tissue specificity, inducibility during wound healing, and role of the serum response element / B.V. Latinkic [et al.] // *Endoc.* – 2001. – Vol. 142. – P. 2549–2557.

193. Proposal for a unified CCN nomenclature / D.R. Brigstock [et al.] // *Mol. Pathol.* – 2003. – Vol. 56. – P. 127–128.

194. Redfield, M. M. Heart failure – an epidemic of uncertain proportions / M. M. Redfield // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347. – P. 1442–1444.

195. Regulation of Cyr61 gene expression by mechanical stretch through multiple signaling pathways / I. Tamura [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2001. – Vol. 281. – P. 1524–1532.

196. Regulation of Cyr61/CCN<sub>1</sub> gene expression through RhoA GTPase and p38MAPK signaling pathways / J.S. Han [et al.] // *Eur. J. Bioch.* – 2003. – Vol. 270. – P. 3408–3421.

197. Renin-expressing cells are associated with branching of the developing kidney vasculature / V. Reddi [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1998. – Vol. 9. – P. 63–71.

198. Requirement of the MADS-box transcription factor MEF2C for vascular development / Q. Lin [et al.] // *Development*. – 1998. – Vol. 125. – P. 4565–4574.

199. Rodriguez, M. Apoptosis in myocardial infarction / M. Rodriguez, B. Lucchesi, J. Schaper // *Ann Med.* – 2002. – Vol. 34. – P. 470–479.

200. Role of Endothelin-1/Endothelin-A receptor-mediated signaling pathway in the aortic arch patterning in mice / H. Yanagisawa [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 102. – P. 22–33.

201. Sampath, D. The angiogenic factor Cyr61 is induced by the progestin R5020 and is necessary for mammary adenocarcinoma cell growth / D. Sampath, R. Winneker, Z. Zhang // *Endocr.* – 2002. – Vol. 18. – P. 147–159.

202. Schaper, W. Molecular mechanisms of coronary collateral vessel growth / W. Schaper, W. Ito // *Circ. Res.* – 1996. – Vol. 79 – P. 911–919.

203. Schild, C. Three members of the connective tissue growth factor

family CCN are differentially regulated by mechanical stress / C. Schild, B. Trueb // *Bioch. Bioph. Acta.* – 2004. – Vol. 1691. – P. 33–40.

204. Schiffrin, E.L. Effects of antihypertensive drugs on vascular remodeling: do they predict outcome in response to antihypertensive therapy? / E. L. Schiffrin // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* – 2001. – Vol. 10. – P. 617–624.

205. Schlunegger, M.P. Refined crystal structure of human transforming growth factor beta 2 at 1.95 Å resolution / M.P. Schlunegger, M.G. Grutter // *J. Mol. Biol.* – 1993. – Vol. 231. – P. 445–448.

206. Secretory sphingomyelinase is upregulated in chronic heart failure: a second messenger system of immune activation relates to body composition, muscular functional capacity, and peripheral blood flow / W. Doehner [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 821–828.

207. Sehgal, P.B. Regulation of IL-6 gene expression / P.B. Sehgal // *Res. Im.* – 1992. – Vol. 143. – P. 724–734.

208. Serial biomarker measurements in ambulatory patients with chronic heart failure: the Importance of change over time / W.L. Miller [et al.] // *Circulation.* – 2007. – Vol. 166. – P. 249–257.

209. Serum from patients with severe heart failure downregulates eNOS and is proapoptotic: role of tumor necrosis factor- $\alpha$  / L. Agnoletti [et al.] // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100. – P. 1983–1991.

210. Signal transducer and activator of transcription 3 is required for myocardial capillary growth, control of interstitial matrix deposition, and heart protection from ischemic injury / D. Hilfiker-Kleiner [et al.] // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 95. – P. 187–195.

211. Simons, M. Therapeutic angiogenesis in cardiovascular disease / M. Simons, J. Ware // *Nat. Rev. D. D.* – 2003. – Vol. 2 – P. 863–871.

212. Stanl, N. The alphas, betas, and kinases of cytokine receptor complexes / N. Stanl, G. Yancopoulos // *Cell.* – 1993. – № 74. – C. 587–590.

213. Stimulation of angiogenesis by Cyr61 gene: a new therapeutic candidate / V. Fataccioli [et al.] // *Hum. Gene Ther.* – 2002. – Vol. 13. – P. 1461–1470.

214. Structure of the IGF-binding domain of the insulin-like growth factor-binding protein-5 (IGFBP-5): implications for IGF and IGF-I receptor interactions / W. Kalus [et al.] // *Embo. J.* – 1998. – Vol. 17. – P. 6558–65728.

215. Stypmann, J. Doppler ultrasound in mice / J. Stypmann // *Echocardiography.* – 2007. – Vol. 24 – P. 97–112.

216. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions / P. Carmeliet [et al.] // *Nat. Med.* – 2001. – Vol. 7. – P. 575–583.

217. Thomas, S. Epidemiology, pathophysiology, and prognosis of heart failure in the elderly / S. Thomas, M. Rich // *Heart Fail. Clin.* – 2007. – Vol. 3. – P. 381–387.

218. Temporal expression of the chondrogenic and angiogenic growth factor CYR61 during fracture repair / M. Hadjiargyrou [et al.] // *J. Bone. Miner. Res.* – 2000. – Vol. 15. – P. 1014–1023.

219. The angiogenic factor CYR61 in breast cancer: molecular pathology and therapeutic perspectives / J.A. Menendez [et al.] // *End. Relat Cancer.* – 2003. – Vol. 10. – P. 141–152.

220. The angiogenic factor cysteine-rich 61 (CYR61, CCN1) supports vascular smooth muscle cell adhesion and stimulates chemotaxis through integrin alpha(6)beta(1) and cell surface heparan sulfate proteoglycans / T.M. Grzeszkiewicz [et al.] // *Endoc.* – 2002. – Vol. 143. – P. 1441–1450.

221. The effects of moderate physical exercise on cardiac hypertrophy in interleukin 6 deficient mice / K. Kaminski // *Adv Med Sci.* – 2007. – Vol. 52 – P. 164–168.

222. The EPHEBUS trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study / B. Pitt [et al.] // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2001. – Vol. 15. – P. 79–87.

223. The human analog of murine cystein rich protein 61 [correction of 16] is a 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 responsive immediate early gene in human fetal osteoblasts: regulation by cytokines, growth factors, and serum / N. Schutze [et al.] // *Endocr.* – 1998. – Vol. 139. – P. 1761–1770.

224. The impact of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on the extracellular collagen matrix during left ventricular assist device support in patients with end-stage heart failure / S. Klotz [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 1166–1174.

225. The plasminogen activator inhibitor PAI-1 controls in vivo tumor vascularization by interaction with proteases, not vitronectin. Implications for antiangiogenic strategies / K. Bajou [et al.] // *J. Cell. Biol.* – 2001. – Vol. 152. – P. 777–784.

226. The transcriptional co-activators CBP and p300 are activated via phenylephrine through the p42/p44 MAPK cascade / R. Gusterson [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 2517–2524.

227. Transcription factors NF-IL-6 and NF-kappa B synergistically activate transcription of the inflammatory cytokines, interleukin-6 and interleukin-8 / T. Matsusaka [et al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1993. – Vol. 90. – P. 10193–10197.

228. Tumor necrosis factor-alpha in diastolic heart failure / A. Gurlek [et al.] // *Eur. J. Heart failure.* – 2000. – Vol. 2. – P. 9.

229. Unger, T. Neurohormonal modulation in cardiovascular disease / T. Unger // *Am. Heart J.* – 2000. – Vol. 139 – P. S2–S8.

230. Wilkins, M. The natriuretic-peptide family / M. Wilkins, J. Redondo, L. Brown // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349. – P. 1307–1310.

231. Williams, B. Angiotensin II and the pathophysiology of cardiovascular remodeling / B. Williams // *Am J Cardiol.* – 2001. – Vol. 87. – P. 10–17 c.

232. Within-patient variability of hormone and cytokine concentrations in heart failure / S. Masson [et al.] // *Pharmacol Res.* – 1998. – Vol. 37. – P. 213–217.

233. Xenopus chordin: a novel dorsalizing factor activated by organizer-specific homeobox genes / Y. Sasai [et al.] // *Cell.* – 1994. – Vol. 79. – P. 779–790.

234. Xenopus Cyr61 regulates gastrulation movements and modulates Wnt signalling / B.V. Latinkic [et al.] // *Development.* – 2003. – Vol. 130. – P. 2429–2441.

235. Yang, G.P. Cyr61, product of a growth factor-inducible immediate early gene, is associated with the extracellular matrix and the cell surface / G.P. Yang, L.F. Lau // *Cell Growth Differ.* – 1991. – Vol. 2. – P. 351–357.

236. Zhenshan, W. Extraction of DNA from mouse tails / W. Zhenshan, D. Storm // *BioTechniques.* – 2006. – Vol. 41. – P. 410–412.

# ЧАСТЬ III

## ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ АУТОГЕМОМАГНИТОТЕРАПИИ И КЛИНИКО- ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ И ПРОГНОЗ У ПАЦИЕНТОВ С ОТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

### 1. Обзор литературы

#### *1.1 Роль воспалительных и противовоспалительных цитокинов в развитии ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда*

В современной кардиологии достигнут значительный прогресс в изучении патогенеза и клинических проявлений атеросклероза. Одним из важных направлений научных исследований стало изучение роли воспалительных и инфекционных факторов в развитии и прогрессировании коронарного атеросклероза [13, 38, 51, 182, 219, 221].

Воспалительный процесс характеризуется активацией и пролиферацией эндотелиальных и гладкомышечных клеток (ГМК), образованием цитокинов и факторов роста, активацией и отложением компонентов комплемента, образованием других провоспалительных маркеров [12], играя важную роль в развитии прогрессирования атеросклеротического поражения коронарных артерий [44, 52, 59, 87, 171, 271].

Полагают, что наличие воспалительного компонента имеет большое значение в процессе перехода стабильной атеросклеротической бляшки в нестабильное состояние, характеризующееся ее разрывом и образованием тромбов в просвете коронарных сосудов [40, 276, 281]. При этом сама атеросклеротическая бляшка способна инициировать развитие локальных и системных воспалительных реакций [5].

Установлено, что при стабильной стенокардии и при острых коронарных состояниях развитие осложнений связано с исходными уровнями маркеров воспаления в крови [55, 95, 131, 147]. И действительно, признаки локального неспецифического воспалительного процесса при атеросклерозе прослеживаются с самых ранних стадий развития поражения стенки сосуда до

момента дестабилизации и повреждения атеросклеротической бляшки [38, 51, 255, 276]. При атеросклерозе в воспалительный процесс вовлекается несколько типов иммунокомпетентных клеток, прежде всего моноциты, Т- и В-лимфоциты [57, 67, 185].

Цитокиновая активация при атерогенезе, как кардиологическая проблема, приобретает в последние годы стремительное развитие. Имеющиеся и постоянно пополняющиеся данные указывают на необходимость исследований в этом направлении [37, 96, 182, 200, 272].

В процесс иммунного воспаления при атеросклерозе вовлекаются все группы цитокинов [5]. Цитокины делят в зависимости от выполнения функций на провоспалительные и противовоспалительные [33, 74].

Цитокины вырабатываются лимфоцитами, нейтрофилами, моноцитами, макрофагами. Из медиаторов воспаления наибольшее значение при атеросклеротическом поражении коронарных артерий придается IL-6, IL-1 $\beta$  [33, 81].

IL-6 относится к многофункциональным цитокинам и стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов, макрофагов, эндотелиальных клеток [116, 120]. С помощью IL-6 активируются клетки эндотелия, моноциты и происходят прокоагулятивные реакции [33, 34, 37, 40, 127]. Среди множества функций IL-6 следует отметить его роль в системном воспалении как регулятора синтеза острофазовых белков – фибриногена, С-реактивного белка (СРБ) и других медиаторов воспаления [51, 74].

К основным функциям IL-6 относят стимуляцию синтеза антител и гипертермию [229, 264]. Относительно недавно установлено, что высокие функциональные классы стенокардии сопровождаются гиперэкскрецией цитокина. Это свидетельствует о наличии уже на этапе стабильной стенокардии персистирующего воспаления, которое в свою очередь повышает риск развития тромботических осложнений при ОКС [5]. В настоящее время активно исследуется роль IL-6 в механизмах развития ИМ [56, 181, 281], так как установлено, что кардиомиоциты в условиях ишемического повреждения сами способны к синтезу и экспрессии IL-6 [106].

В ряде эпидемиологических исследований продемонстрировано прогностическое значение уровня IL-6 в сыворотке крови [115, 163,

164] у пациентов с ОКС. Риск развития ИМ и коронарной смерти имел прямую корреляционную зависимость с уровнем как IL-6, так и TNF-а при наблюдении в течение года [55, 200]. По утверждению Т. Kanda и соавт. [116], уровень IL-6 достоверно выше у пациентов с ИМ по сравнению с таковым у пациентов со стабильной стенокардией и у здоровых лиц [30]. M.V. Ezhov и соавт. [190] приводят данные о связи между уровнем IL-6 в сыворотке крови и развитием рестенозов у пациентов, подвергавшихся чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ) при стабильной стенокардии.

IL-1 $\beta$  представляет собой секреторный цитокин, осуществляющий свое действие как местно, так и на системном уровне [31]. Неотъемлемой составной частью биологического действия IL-1 $\beta$  является его стимулирующее влияние на пролиферацию фибробластов и увеличение продукции ими простагландинов, ростовых факторов и ряда цитокинов [62].

Основные продуценты IL-1 $\beta$  – моноциты и макрофаги, IL-1 $\beta$  образуется также В-лимфоцитами. Цитокин может индуцировать большую часть местных и общих проявлений воспалительной реакции при атеросклеротическом поражении коронарных сосудов. Это достигается через повышение адгезивности эндотелия сосудов к клеткам крови, увеличение прокоагулятивной активности крови. IL-1 $\beta$  повышает подвижность нейтрофилов, является хемоаттрактантом, способствует активации клеток в очаге воспаления, усиливает продукцию ими других цитокинов. Все это способствует развитию экссудативной и пролиферативной составляющих воспаления [281].

IL-1 $\beta$  является главным медиатором, ответственным за развитие местной воспалительной реакции и острофазового ответа на уровне организма. Предполагается, что IL-1 $\beta$  участвует в нескольких механизмах при эволюции атеросклероза [38, 281]. Нарушение коронарного кровотока с ишемией миокарда ведет к повышению содержания данного цитокина в крови и, напротив, комплексная терапия ИБС, улучшающая кровоснабжение и метаболизм в миокарде, способствует снижению его уровня [51].

IL-18 – относительно недавно обнаруженный цитокин, структурно подобный IL-1 $\beta$ , играющий важную роль в иммунной реакции Th1 типа. Активность IL-18 также тесно связана с

активностью IL-1 $\beta$ . IL-18 является плейотропным провоспалительным цитокином, общеизвестно его определяющее значение в запуске воспалительного каскада [196]. Недавно в экспериментальных исследованиях было установлено, что экспрессия IL-18 тесно связана с прогрессированием и нестабильностью атеросклеротической бляшки. Согласно данным AtheroGene Study, повышенная концентрация циркулирующего IL-18 является предвестником будущих острых состояний у пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией [161]. IL-18 стимулирует экспрессию IL-6, межклеточной молекулы адгезии-1 (ICAM-1), моноклеарных фагоцитов и ряда других хемокинов. IL-18 может вызвать повышение продукции моноклеарными клетками периферической крови фактора некроза опухолей- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и IL-1 $\beta$ , в дополнение к таким хемокинам, как моноцитарный хемоаттрактантный пептид (MCP-1). Согласно нескольким последним исследованиям, повышение выработки IL-18 напрямую связано с ростом атеросклеротических бляшек [197, 198]. Однако его роль как предиктора возникновения кардиоваскулярных событий продолжает активно изучаться. Так, в испытании AtheroGene study содержание IL-18 в плазме крови позитивно коррелировало с риском наступления смерти от кардиоваскулярных причин у пациентов с документированной ИБС [196]. Более того, в исследовании PRIME (Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction) получены данные о существовании независимой взаимосвязи между концентрацией IL-18 в плазме крови и риском развития ИМ в мужской популяции [195]. Эти данные свидетельствуют о принципиальной возможности оценки IL-18 для получения дополнительной информации о величине кардиоваскулярного риска у пациентов.

TNF- $\alpha$  – один из наиболее активных цитокинов, который считается ключевым в процессе воспаления. Синтезируется моноцитами – макрофагами, нейтрофилами. Так же как и IL-1 $\beta$ , опосредует воспалительные реакции: симптомы токсемии, лихорадку, лейкоцитоз, миграцию нейтрофилов [33]. Необходимым условием для направленной миграции нейтрофилов является способность их адгезии к эндотелию. В реализации этого процесса IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  принадлежит важнейшая роль, поскольку они вызывают экспрессию молекул

адгезии на нейтрофилах и клетках эндотелия, в свою очередь активированные нейтрофилы стимулируют экспрессию рецепторов адгезии на клетках эндотелия [60]. Продукция TNF- $\alpha$  активированными лейкоцитами может быть причастна к возникновению ИМ, поскольку цитокин усиливает протромбогенную и вазоконстрикторную активность эндотелия, стимулируя экспрессию адгезивных молекул для активации лейкоцитов и тромбоцитов, вызывает инфильтрацию сосудистой стенки воспалительными клетками [51]. Особо большое значение придается способности TNF- $\alpha$  вызывать некроз клеток и ускорять пристеночное тромбообразование. Доказано, что TNF- $\alpha$  индуцирует процесс запрограммированной гибели кардиомиоцитов и вызывает геометрическое ремоделирование сердца [105, 234, 282].

Провоспалительные цитокины, такие как TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, играют важную роль в реализации процессов гиперкоагуляции крови [239, 240] нарушении регулирования сосудистого тонуса [267], развитии ИМ [55], формировании дисфункции эндотелия [74].

А. Messery и соавт. выявили более высокую продукцию моноцитами крови TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  у пациентов с ИС по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией и лицами контрольной группы [219].

В то же время у пациентов с ИМ установлено снижение в крови уровня TNF- $\alpha$  и повышение содержания IL-6, IL-1 $\beta$  [44, 55]. Низкое содержание цитокинов у пациентов с ИМ авторы объясняют повышенной экспрессией рецепторов эндотелиальными клетками, что способствует быстрой элиминации цитокинов и снижению их уровня в кровотоке.

Нарушение метаболизма TNF- $\alpha$ , несомненно, играет определенную роль в развитии ССЗ [266, 306]. Установлено, что постишемическая реперфузия миокарда сопровождается увеличением уровня цитокина. По некоторым данным, уровень TNF- $\alpha$  в сыворотке повышается как у лиц с нестабильной, так и у пациентов со стабильной стенокардией III-IV функционального класса [38]. Продукция TNF- $\alpha$  в остром постинфарктном периоде запускается главным образом ишемией. В ранней постинфарктной фазе определенная степень продукции медиатора является физиологичной, потому что в этот период цитокины играют протективную роль в уменьшении клеточного

апоптоза [240]. TNF- $\alpha$  вызывает ответный гипертрофический рост кардиомиоцитов, который является адаптацией к гемодинамическим нарушениям [149, 282]. Установлено, что уровень TNF- $\alpha$  в сыворотке крови достоверно выше у пациентов с ОКС, чем у пациентов со стабильной стенокардией и у здоровых лиц. Экспрессия гена TNF- $\alpha$  происходит быстро, максимум секреции достигается через несколько часов [240, 266].

Цитокины играют основную роль в патогенезе атеросклероза. Некоторые из них могут проявлять антиатерогенный и противовоспалительный эффекты, ингибируя TNF- $\alpha$  и IL-6. Таким цитокином является интерлейкин-10 (IL-10). Данные о наличии и действии IL-10 в ишемизированном миокарде были получены при исследовании экспериментальных моделей ИМ [175, 245, 305]. В ходе работ получены прямые доказательства того, что IL-10 образуется в миокарде во время ишемии и реперфузии [155, 305]. Авторы особо подчеркивают значительное усиление экспрессии IL-10 при возобновлении кровообращения миокарда и предполагают, что это, вероятно, является следствием повышенного доступа лимфоцитов к зоне ишемии, вызванной реперфузией. В восстанавливаемом миокарде основными источниками синтеза IL-10 являются Т-лимфоциты. Выработанный цитокин играет особую роль в формировании рубца в зоне повреждения. При отсутствии у экспериментального животного гена, ответственного за продукцию IL-10, воспалительная реакция после ИМ была более выражена, чем у обычных животных. У экспериментальных животных в данной группе определялось увеличение размеров зоны ИМ, повышение уровня TNF- $\alpha$  и экспрессии MCP-1 [176].

Доказано, что IL-10 уменьшает тяжесть воспалительного ответа и приводит к улучшению функции левого желудочка (ЛЖ) и процессов ремоделирования [174]. Впервые в 1996 г. были опубликованы результаты исследования японских врачей, которые определяли уровень IL-10 в плазме крови пациентов в острой стадии ИМ и его взаимосвязь с параметрами гемодинамики. Максимальные уровни IL-10 были достоверно выше при осложненном течении ИМ. У этих пациентов установлена положительная корреляционная связь между максимальным уровнем IL-10 и сердечным индексом; между нарушениями параметров гемодинамики и клиническим

состоянием пациентов. На основе анализа полученных результатов предложено изучать в дальнейшем динамику уровней IL-10 в плазме пациентов как прогностический фактор осложненного течения острого ИМ [146].

Подобно клеткам других тканей, ткани ССС являются не только продуцентами, но и мишенями действия еще одного медиатора воспаления – трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Установлено, что TGF- $\beta$  стимулирует рост кардиомиоцитов и способствует увеличению времени переносимости ими гипоксии [222], а также способствует пролиферации миофибробластов [212, 250]. Введение TGF- $\beta$  животным перед индукцией ишемии или непосредственно после нее снижало скорость патологических изменений миокарда [256]. Авторы считают, что такое цитопротективное действие TGF- $\beta$  обусловлено ингибированием высвобождения TNF- $\alpha$  в систему кровообращения. TGF- $\beta$  оказывает регуляторное влияние на гомеостаз и функциональную активность клеток кровеносных сосудов, и таким образом влияет на образование новых капилляров [279]. Этот цитокин обладает сильным противовоспалительным действием на клетки сосудов [275]. В экспериментах на животных было показано, что TGF- $\beta$ , присутствующий в норме в сосудистой стенке, уменьшает их чувствительность к атеросклеротическим изменениям [85, 125, 222, 250, 287]. В эксперименте также было установлено значительное снижение концентрации TGF- $\beta$  в кардиомиоцитах через 1 ч после развития ИМ в эксперименте и увеличение содержания TGF- $\beta$  через 24–48 ч [285]. При введении TGF- $\beta$  животным перед индукцией ишемии или непосредственно после нее наблюдали замедление патологических изменений миокарда, что может быть связано с ингибированием высвобождения TNF- $\alpha$  в системе кровообращения [212]. Однако другие исследователи это действие связывают с тем, что TGF- $\beta$  стабилизирует функции эндотелиальных клеток и блокирует адгезию нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов к эндотелию [156, 219, 283, 286].

Важную роль в межклеточном взаимодействии и запуске цитокиновых каскадов играют специальные молекулы – интегрины [27, 71]. Роль молекул межклеточной адгезии (ICAM) наиболее существенна при миграции лейкоцитов в очаг воспаления. ICAM-1 экспрессируется под влиянием активации

такими цитокинами, как IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ . Выявлено увеличение концентрации ICAM-1 в плазме крови у пациентов с ОКС, а также после эпизодов ангинозных болей при нестабильной стенокардии или ИМ без зубца Q [267]. Высокий уровень ICAM-1 сохранялся на протяжении 6 мес. у пациентов группы ИМ.

В свою очередь N.H. Wallen с соавт. [147] полагают, что ICAM-1 является независимым предиктором ИМ у пациентов со стабильной стенокардией, и что ишемия при ИМ запускает процесс адгезии с последующей миграцией активных нейтрофилов в очаг повреждения и повышает уровень данного хемокина в крови пациентов [45, 46]. Установлено, что у пациентов с ИМ уровень ICAM-1 в крови существенно увеличивался в острый период заболевания (первые 72 ч), сохранялся повышенным в течение 3-6 месяцев, а затем постепенно снижался к концу 12-го месяца наблюдения [98, 128, 253]. Полученные результаты свидетельствуют о наличии персистирующего воспаления, отражающего процесс накопления воспалительных клеток в местах сосудистого повреждения, продолжающегося после клинической стабилизации [40, 52, 117, 209].

Показано, что запуск внешнего пути коагуляционного каскада может приводить к превращению связанного с ICAM-1 фибриногена в фибрин, указывая также на потенциальную роль этой молекулы в процессах гемостаза и тромбоза [74]. Такая взаимосвязь процессов воспаления и тромбообразования позволяет объяснить механизм противовоспалительного эффекта тромболитической терапии у пациентов с ОКС. Исследуя концентрацию ICAM-1 у пациентов с ИМ, подвергшихся ЧКВ, Y.C. Doo и соавт. [95] отметили, что сохраняющийся повышенным уровень ICAM-1 может быть предиктором рестеноза.

Повышение уровня МСР-1 в плазме крови отмечается у пациентов с ИБС, причем наибольшие значения определяются во время ОКС [93, 185]. Повышение уровней циркулирующего МСР-1 имеют положительную корреляцию с большинством факторов риска развития ССЗ [258, 272]. В ходе исследования пациентов, перенесших ИМ, было установлено, что повышение уровня МСР-1 более 23,8 пг/мл является прогностическим фактором смертности так же, как СРБ и натрийуретического пептида (BNP). Установлено, что МСР-1 через активацию

макрофагов может вызывать дестабилизацию атеросклеротической бляшки и тем самым быть причиной эпизода ишемии миокарда [274]. В эксперименте на крысах с моделированием ИМ назначение антител к MCP-1 приводило к уменьшению размеров зоны инфаркта, что объяснялось уменьшением экспрессии молекул адгезии и инфильтрации макрофагами, а также способствовало уменьшению дилатации желудочка и сохранению сократительной функции [274].

Классическим вариантом лечения ИБС является восстановление коронарного кровотока. Открытие особых молекул, способных стимулировать образование новых сосудов в миокарде, способствовало росту интереса к внедрению этих знаний в практику. Усиление образования сосудов объясняют активацией факторов роста, главным образом, семейства фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [33, 295].

Ранее показана экспрессия VEGF перикардальными мезотелиальными клетками, полученными во время повреждения сердечной мышцы сердца, которая усиливается под действием IL-1 $\beta$  и гипоксии [191]. Авторы отмечают, что эндогенный VEGF является аутокринным ростовым механизмом. W. Zheng и соавторы [221] в эксперименте показали экспрессию VEGF в коронарной микроциркуляторной сети в ответ на растяжение кардиомиоцитов.

Уровень экспрессии VEGF в сыворотке человека прогрессивно уменьшается после рождения и минимален в большинстве тканей у взрослых. Однако экспрессия VEGF реиндуцируется во время патологического сосудобразования (ишемия миокарда, сетчатки, воспаление, прогрессирование атеросклеротических бляшек) [262, 297]. Общее влияние этих внешних факторов заключается в опосредованной через VEGF стимуляции важных для сосудобразования факторов, включая антиапоптотические белки, молекулы клеточной адгезии [291]. VEGF действует селективно на сосудистый эндотелий, обеспечивая его стабильность, способствуя пролиферации, миграции и формированию тубул эндотелиальных клеток [213, 263]. Помимо этого, исследователями Н. Kamihata и соавторами [179] в эксперименте на крысах с моделированным ИМ было показано, что усиление секреции ростовых факторов, таких как VEGF в сердечной мышце, улучшает сократительную функцию и

уменьшает размер инфаркта. В стимуляции процессов сосудодообразования также участвуют цитокины IL-1 и TNF- $\alpha$  – как непосредственно, так и через стимуляцию экспрессии VEGF. Отдельные авторы отмечают участие VEGF в выживании эндотелия. Снижение уровня VEGF обуславливает апоптоз эндотелия, ведущий к обструкции просвета сосудов [291]. Ключевым компонентом сосудистой протекции посредством VEGF-индуцированной продукции оксида азота (NO) является способность NO ингибировать подвижность и адгезию лейкоцитов к эндотелию, а также регулировать экспрессию молекул адгезии ICAM [295, 300, 301]. При этом следует подчеркнуть, что физиологические функции VEGF зависят от определенных уровней данного ростового фактора [296, 298].

В работе Giurgea A.G и соавторов [265] представлены клинические разработки по изучению уровня VEGF у пациентов с ИМ. Авторы показали, что VEGF у таких пациентов постепенно растет после приступа и достигает максимума на 14-й день, а VEGF, секретируемый мононуклеарами периферической крови – на 7-й день после приступа. Максимальный уровень сывороточного VEGF показал высокую корреляционную связь с максимальным уровнем креатинфосфокиназы (+0,7) [158]. Уровень VEGF в мононуклеарах увеличивался у пациентов, у которых отмечено улучшение левожелудочковой систолической функции, в отличие от пациентов, у которых такого улучшения не наблюдали. Авторы считают, что VEGF, продуцируемый мононуклеарами периферической крови, играет важную роль в течении ИМ, способствуя образованию сосудов и реэндартализации [158].

Установлено, что VEGF, действуя в комплексе с другими факторами роста и клеточными рецепторами, стимулирует пролиферацию мезенхимальных клеток [97, 277, 299], что может способствовать развитию фиброза и атеросклероза. Кроме того, VEGF может усиливать васкуляризацию атеросклеротических бляшек, способствуя их нестабильности [90, 226], что подтверждает двойственность функций VEGF.

За последние годы вышло несколько больших обзоров, посвященных иммуновоспалительной активации при формировании прогрессирования атеросклероза [5, 30, 37, 51, 271, 281, 306], – свидетельств о многочисленных работах по

изучению роли цитокинов при атеросклерозе и его острых проявлениях как в нашей стране, так и за рубежом. Однако изучению цитокинов при ИМ посвящено значительно меньше исследований и результаты их достаточно противоречивы.

Таким образом, повышенная продукция цитокинов может приводить к прогрессированию коронарного атеросклероза, так как она является неспецифическим воспалительным ответом на ишемию миокарда и способна вызывать повреждение эндотелия, активацию и адгезию клеточных элементов. Учитывая важную роль цитокинов в патогенезе воспаления при атерогенезе, определение их в биологических жидкостях является важным диагностическим тестом. Их повышение при различных ССЗ, в том числе и при ИМ, как остром проявлении ИБС, свидетельствует о необходимости проведения ряда крупных исследований с целью более глубокого изучения роли воспаления в патогенезе данной патологии и в выработке в дальнейшем новых подходов к терапии заболевания.

### ***1.2 Полиморфизмы генов цитокиновой сети – маркеры развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда***

В настоящее время значительная роль в этиологии, патогенезе и клинике мультифакторных заболеваний отводится не только факторам внешней среды, но и генетическим факторам.

Среди основных стратегий борьбы с такой медицинской и социальной проблемой, как ИМ, справедливо рассматривается разработка как новых высокоэффективных лечебных технологий, так и разработка новых способов профилактики данного заболевания. Причем сразу возникает вопрос о максимально раннем начале профилактических мероприятий и, следовательно, об индивидуальных критериях повышенного риска развития процессов, приводящих к атеросклеротическим изменениям коронарных сосудов и ИМ.

Один из подходов к профилактике ИМ – изучение генов, обуславливающих предрасположенность к заболеванию. Генетические ассоциативные исследования и анализ генов-кандидатов позволили выявить ряд полиморфизмов, предрасполагающих к развитию острых коронарных событий [92, 94, 167, 168, 192]. Результаты этих исследований

противоречивы, отсутствует консенсус относительно их применения. Кроме того, существуют расовые и этнические различия полиморфизма генов, что определяет актуальность исследования в белорусской популяции.

Гены цитокинов обладают чрезвычайно высокой степенью полиморфизма, причем количество его участков в одном гене нередко достигает нескольких десятков и располагаться они могут как в кодирующих экзонах, так и в интронах, и что особенно важно, – в промоторных регуляторных зонах структуры гена. Эти участки ДНК содержат зоны связывания регуляторных факторов, которые определяют интенсивность наработки клеткой конечного белкового продукта, т.е. самих молекул цитокинов. Другими словами, наличие аллельного полиморфизма в промоторных участках генов обеспечивает разнообразие индивидов по степени продукции цитокинов при антигенной стимуляции, т.е. при формировании клеточных реакций, в том числе и при остром ИМ [1, 160, 218].

Для исследования выбраны 2 гена-кандидата, которые, согласно международным базам данных, ассоциируются с ИБС и ИМ. Эти гены принимают участие в различных патогенетических механизмах развития коронарного атеросклероза, в числе которых – фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и противовоспалительный интерлейкин-10 (IL-10) [122, 152, 205].

### ***1.2.1 Полиморфизм G-308A гена TNF- $\alpha$***

TNF- $\alpha$  пептид низкой молекулярной массой 17000 кДа в норме играет важную физиологическую роль в процессах иммунорегуляции [33, 105].

TNF- $\alpha$  является ключевым медиатором формирования и прогрессирования атеросклеротических поражений сосудов и одним из главных факторов ИБС, а повышение его системной продукции рассматривается как одна из важных причин дестабилизации ИБС [252, 304]. Концентрация в плазме TNF- $\alpha$  ассоциирована со степенью развития раннего атеросклероза и коррелирует с метаболическими и клеточными изменениями, считающимися важными для васкулярных процессов. Повышение продукции TNF- $\alpha$  – раннее и центральное событие в атерогенезе [240].

Ген TNF- $\alpha$  расположен на 6-й хромосоме в позиции

бр21.1-21.3 внутри кластера генов III класса главного комплекса гистосовместимости и между генами HLA-D и HLA-DR, состоит из 4 экзонов и 3 интронов [104]. Описано несколько полиморфизмов в промоторе гена TNF- $\alpha$  [19]. Несмотря на множество известных полиморфизмов гена TNF- $\alpha$ , лишь замена в позиции G-308A влияет на изменение транскрипции и продукции TNF- $\alpha$ . В ряде исследований показано, что более редко встречающийся аллель -308AA ассоциирован с увеличением продукции данного цитокина [132].

Учитывая множественность эффектов TNF- $\alpha$ , изучение полиморфизма G-308A гена TNF- $\alpha$  проводилось при многих заболеваниях. Увеличение частоты редкого аллеля -308AA отмечалось также при ряде воспалительных заболеваний: ревматоидном артрите, системной красной волчанке [135]. Mira J.P. с соавторами сообщили о строгой зависимости между наличием аллеля -308AA и предрасположенностью к септическому шоку и смертности от него [94]. В независимо проведенных исследованиях анализа SPN-полиморфизма в позициях -238, -308, -863 выявлена корреляция с уровнем активности промотора гена TNF- $\alpha$ , а, следовательно, и с уровнем продукции TNF- $\alpha$  [168]. По данным литературы, изучение ассоциации полиморфизма G-308A гена TNF- $\alpha$  с ССЗ в некоторых популяциях мирового населения показало отсутствие взаимосвязи с развитием ИМ [145], ИБС [242], застойной сердечной недостаточности (СН) [136].

В ряде исследований выявлена ассоциация аллеля -308AA с такими факторами ССЗ, как наследственная предрасположенность к ИБС. Однако даже при большом объеме данных сделать однозначные заключения представляется затруднительным, так как, по выводам ряда исследователей, замена дикого аллельного варианта на мутантный является ассоциированной с ССЗ, по другим – нет [168]. Так, австралийскими и английскими учеными не выявлено предрасположенности к развитию атеросклеротического процесса при анализе полиморфизма в позиции -308 гена TNF- $\alpha$  [206]. При исследовании бельгийскими учеными группы пациентов с ИМ выявлено, что смертность от кардиогенного шока значительно ниже у носителей -308AA аллельного варианта и имеет смысл определять тип пациентов для прогнозирования

течения патологии и коррекции терапии [91]. В исследованиях R. Antonicelli и др. выявлена ассоциация не только -308AA аллельного варианта с развитием ИМ, но и с высоким уровнем биохимических маркеров ишемии в плазме [89]. В ряде исследований показано повышение транскрипционной активности промотора с TNF- $\alpha$  с аллелем -308AA как в исследованиях *in vivo*, так и *in vitro* за счет изменения факторов транскрипции [166, 293].

Необходимо отметить, что определение генетических маркеров, в частности полиморфизма G-308A гена TNF- $\alpha$ , может отражать подверженность предполагаемому фактору риска в течение всей жизни пациента в большей степени, чем определение его концентрации в плазме, которая может изменяться со временем. Подобных исследований, согласно анализу литературных источников, в популяции белорусского населения ранее не проводилось. Поэтому проверка гипотезы о значимости влияния полиморфизмов данного гена на выраженность воспалительного ответа при ИМ, и в определении риска клинических проявлений ИБС в выборке населения г. Гродно является актуальной.

### ***1.2.2 Полиморфизм G-1082A IL-10***

Другой ген-кандидат в нашем исследовании – ген IL-10, кодирующий интерлейкин, который относится к противовоспалительным цитокинам [33]. Противовоспалительный цитокин IL-10 представляет собой протеин, состоящий из 178 аминокислот, с молекулярной массой 36 кДа.

В ряде исследований сообщалось об ассоциации между определенными генетическими вариантами гена IL-10 и повышенным синтезом мРНК гена IL-10, а также и собственно цитокина [179, 188]. На основании этих данных нами был выбран полиморфный маркер G-1082A гена IL-10, который расположен в промоторе гена и, возможно, ассоциирован с уровнем синтеза интерлейкина [241].

Ген IL-10 расположен на 1-й хромосоме в позиции 1q31-q32 и состоит из 5 экзонов [150, 202]. Для гена IL-10 установлено несколько полиморфизмов, большая часть из них локализована в промоторной зоне: G-1082A, C-592A, C-627A [124, 206].

Несмотря на множество известных полиморфизмов гена IL-10, вероятно, лишь полиморфный маркер G-1082A гена ассоциирован с регуляцией экспрессии гена IL-10, так как нуклеотид в положении -1082 входит в состав участка связывания фактора PU.1 – репрессора транскрипции гена IL-10. При этом у носителей аллеля А уровень связывания фактора PU.1 выше, чем у носителей аллеля G [129]. Таким образом, у носителей аллеля А синтез IL-10, возможно, понижен. Это приводит к более выраженной воспалительной реакции, которая, в свою очередь, повышает риск неблагоприятного течения ИБС [248].

Сделать однозначные выводы достаточно сложно, так как анализ литературы указал на противоречивые результаты ассоциации полиморфизмов гена IL-10 и ССЗ [126, 207, 292]. В исследовании W. Koch и соавт. [204,205] сообщается, что частота аллелей, генетическое распределение комбинаций для полиморфизмов IL-10 (G-1082A) были схожи у пациентов с ИМ, со стабильной формой ИБС и у здоровых обследованных лиц. С. Donger и соавт. [130] исследовали распределение генотипов полиморфизма IL-10 в позиции G-1082A, установили степень ассоциации с уровнем продукции данного противовоспалительного цитокина у пациентов с ИМ. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии взаимосвязи между полиморфизмами IL-10 и повышенным риском развития ИМ. В другом исследовании McGlinchey и соавт. изучали связь [220] между полиморфизмами промоторных регионов генов провоспалительного цитокина IL-6 (G-174C) и противовоспалительных цитокинов IL-10 (G-1082A) и TGF- $\beta$ 1 (C-509C) по предрасположенности к ИБС в популяции ирландского населения. Результаты показали, что генотипы этих полиморфизмов и частот аллелей не были связаны с ИБС [220]. С другой стороны, при изучении мужской популяции финского населения установлено, что генотип GG полиморфизма IL-10 (G-1082A) связан со снижением индекса эластичности сонной артерии и прогрессированием атеросклероза [241]. Еще одно исследование показало связь между ИБС и IL-6 (G-174C) полиморфизмом, но никакой связи с полиморфизмами генов IL-10 (G-1082A), IL-10 (C-592C), TGF- $\beta$ 1 – кодон 10 T/C и TGF- $\beta$ 1 – кодон 25 G/C, TNF- $\alpha$  (G-308A) не установлено [211]. В исследовании S. Trompet и др. [290] выявлена ассоциация

четырёх одиночных нуклеотидных полиморфизмов G-4259A, G-1082A, C-592A и G-2849A гена IL-10 с риском развития острых коронарных и цереброваскулярных событий. Большинство исследований, которые проводились в западных странах, не выявили никакой связи между полиморфизмами IL-10 и ИБС. Это касается и взаимосвязи между числом сосудов, пораженных атеросклерозом при ИБС, и различиями в генотипе и частоте аллелей IL-10 (G-1082A). Так, у пациентов с поражением одного сосуда по сравнению с пациентами с мультисосудистым поражением различий не выявлено [204].

Высказано предположение, что противоречивые результаты получены из-за возможного различия в регулировании генетическими маркерами гена IL-10 экспрессии данного цитокина разными типами клеток продуцентов [249]. В пользу этого утверждения выступают авторы многочисленных экспериментальных работ [103, 217, 292]. Например, D.M. Turner и др. [292] показали, что при стимуляции конканавалином клеточной популяции лимфоцитов с наличием аллеля-1082AA происходит снижение продукции IL-10 по сравнению с клеточным пулом, негативным по носительству данного аллеля.

С другой стороны, наличие противоречивых результатов может быть связано с разным этническим происхождением исследованных популяций.

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует о том, что изучение полиморфизма генов цитокиновой сети как генов кандидатов ИБС и, возможно, маркеров течения острых коронарных событий представляет значительный интерес, но остается малоизученным. Опубликованные результаты фрагментарны и достаточно противоречивы, а этноспецифические аспекты изучены не в достаточной мере. Данных о влиянии полиморфизма гена IL-10 (G-1082A) на продукцию рассматриваемого цитокина у населения г. Гродно ранее получено не было. Кроме того, не исследовался вопрос об ассоциации тех или иных полиморфных вариантов рассматриваемого гена с прогнозом у пациентов этого региона, перенесших ИМ. Таким образом, проверка гипотезы о значимости полиморфизма гена IL-10 в выборке населения г. Гродно является актуальной.

### *1.3 Биологические эффекты и механизмы действия магнитных полей*

Влияние МП на организм человека – научно доказанное явление, однако механизмы, через которые реализуются эффекты магнитного воздействия, изучены недостаточно [28, 68, 208, 278]. Терапевтическое действие на организм оказывает постоянное, импульсное и переменное МП [4, 111, 228]. В настоящей работе речь пойдет об использовании низкочастотного (до 50 Гц) низкоинтенсивного (до 150 мТл) переменного МП, как наиболее активного и безопасного в биологическом аспекте [28].

Основные механизмы воздействия МП на биологические организмы, позволяющие развивать магнитную терапию, реализуются через: 1) усиление кровотока и улучшение кислородтранспортной функции крови [12, 80]; 2) изменение скорости миграции  $\text{Ca}^{2+}$  [23] 3) изменение кислотно-щелочного баланса (рН) различных жидкостей организма [12, 80]; 4) изменение выработки гормонов эндокринными железами [12]; 5) изменение ферментной активности и скоростей различных биохимических процессов [82, 101, 114, 140, 148, 186]; 6) улучшение макро- и микрореологии крови за счет изменения ее вязкости [48, 78, 80, 137]; 7) изменение иммунной регуляции организма посредством влияния на активность Т- и В-лимфоцитов, а также выработку биологически активных пептидов (цитокинов, хемокинов, ростовых факторов) [107, 139, 140, 145, 201, 246, 294].

Считается, что объектом непосредственного воздействия МП на клетки является цитоплазматическая мембрана. МП изменяют структуру и функции последней [68, 208], хотя и не обладает достаточным энергетическим потенциалом, чтобы влиять на энергетический заряд мембраны [101, 186]. Для объяснения этого явления некоторыми авторами высказано предположение о первичном механизме действия МП [154], которое может реализовываться благодаря прямому и опосредованному влиянию. Во-первых, влияние МП может проявляться за счет химической поляризации электронов и ядер, результатом чего является изменение кинетики химических и биологических реакций. Во-вторых, происходит изменение ориентации молекул и макромолекул в МП [24]. В-третьих,

возникает колебание и вращение макромолекул и их комплексов в переменных МП, результатом чего могут быть резонансные явления или разогрев субстрата при большой интенсивности [118, 208]. Опосредованное влияние МП связано с изменением свойств воды и водных растворов, которые содержатся в живых организмах. Согласно этой теории, при воздействии энергии МП происходит структурирование воды с образованием молекулярных комплексов вокруг ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , которые создают дефицит свободных, активных ионов  $\text{Ca}^{2+}$  во внеклеточной жидкости, заставляя  $\text{Ca}^{2+}$  покидать клетки, что может влиять на целый ряд внутриклеточных процессов [7, 24, 145, 170, 201, 268, 288]. Таким образом, МП способно осуществлять контроль над сигнальными процессами в клетке и входом  $\text{Ca}^{2+}$ , что было доказано экспериментально [280]. Внезапное возникновение инверсированного ответа клетки доказывает то, что МП воздействуют не на физико-химические свойства ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , а, вероятнее всего, на  $\text{Ca}^{2+}$  белковые взаимодействия [172, 211, 280].

Внутриклеточные ферменты, посредники метаболических процессов и функции роста использовались рядом исследователей как молекулярные маркеры трансдукции МП. Исследования продемонстрировали чувствительность к внешним МП в каждой из связанных с мембраной группе ферментов, включающих аденилатциклазу, гуанилатциклазу, протеинкиназы и орнитин декарбоксилазу. В цитоплазме, в частности, активированные ионозависимые протеинкиназы осуществляют важнейшие биологические внутриклеточные процессы, такие как экспрессия генов, активация ферментов, синтез белка, рост, дифференциация и пролиферация клетки, хемотаксис [41].

Экспериментальными исследованиями доказано, что МП повышает проницаемость клеточных мембран, что можно связать с подвижностью клеточных рецепторов [7, 68]. Однако после кратковременного воздействия МП количество рецепторов на мембранах изменяется [280] в результате «слушивания» с поверхности клетки эпимембранных участков клеточных рецепторов. Возможна переориентация молекул ДНК и РНК с поляризацией боковых цепей молекул белков, что вызывает разрыв водородных связей, изменение зоны гидратации молекул и может значительно повлиять на ход биологических процессов в организме [24, 49], учитывая, что в организме человека

большинство реакций идет по свободно-радикальному типу [68, 76, 201, 302].

МП оказывают свое позитивное влияние не только на клеточном уровне, но и на тканевом. Ряд исследователей показали, что магнитное воздействие может уменьшить последствия ишемии и реперфузии в тканях организма. К примеру, А. Albertini и соавт. установили, что применение импульсного МП с частотой 75 Гц сокращает объем поврежденного миокарда на модели ИМ у лабораторных крыс. Исследователи отметили, что воздействие МП помогает отсрочить гибель ишемизированных клеток и улучшить коллатеральное кровоснабжение, тем самым уменьшить размер зоны повреждения тканей [244]. В своем исследовании А.Л. DiCarlo и др. отметили позитивное влияние МП у пациентов, перенесших геморрагический инсульт. Установлено, что воздействие МП способствовало уменьшению реперфузионных повреждений тканей мозга у пациентов данной группы [112].

Существует ряд работ, авторы которых указывают на способность МП влиять на тонус сосудистой стенки, а также скорость движения крови в мелких сосудах тканей организма. Установлено, что воздействие МП достоверно увеличивает диаметр капилляров, усиливается густота капиллярных петель, что способствует улучшению васкуляризации ткани [137, 225].

Ранее уже сообщалось о влиянии МП на потоки  $Ca^{2+}$ . Экспериментальные исследования показали, что МП как низких, так и высоких частот может повлиять на иммунную регуляцию за счет изменения потоков данного иона в мембранах клеток иммунной системы, регулируя наработку различных интерлейкинов [102, 144, 152, 187]. Дополнительным путем влияния МП на иммунный статус в организме являются молекулы, вовлеченные в процесс передачи информации от комплекса Т-клеточных рецепторов (TCR), в результате чего происходит воздействие на Т-лимфоциты и запускается тот же сигнальный путь, что и при анти CD3-стимуляции [201].

Н. Tuschl и соавт. [231] опубликовали результаты, полученные при исследовании изменений иммунной системы людей, подвергшихся воздействию МП. Учеными зафиксировано достоверное увеличение числа НК-клеток и моноцитов в группе добровольцев, подверженных воздействию МП, в то время как в

группе обследованных лиц без использования МП наблюдалось значительное уменьшение фагоцитарной активности моноцитов. S. Dasdag и соавт. [139] обнародовали результаты сравнительного анализа показателей крови, гематокрита и лимфоцитов в группах добровольцев с воздействием МП и без такового. При анализе полученных результатов было установлено, что в группе лиц, подверженных воздействию МП, уровни CD4 и CD8 были снижены, а гематокрит увеличивался.

Необходимо отметить тот факт, что способность влиять на иммунную регуляцию организма и продукцию цитокинов в периферической крови человека зависит от плотности магнитного потока, воздействующего на клеточные пулы [180, 230]. К примеру, ученые во главе с Н.М. Arafa провели ряд экспериментальных работ с целью установить изменения в иммунологических показателях крови, вызванных действием МП с частотой 50 Гц. Было доказано, что МП способно снизить жизнеспособность спленоцитов, а также активность лимфоцитов и лейкоцитов (примерно на 20%) у лабораторных животных [178]. Дополнительным подтверждением этому факту являются результаты работы А. Ushiyama и др. Учеными отмечено, что МП с частотой 50 Гц и индукцией 30 мТл способно стимулировать адгезию лейкоцитов на эндотелиальные клетки в мелких сосудах. Однако они не смогли найти подтверждение влиянию МП на изменение в сыворотке TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  [294]. С другой стороны, установлено, что МП с частотой 217 Гц способно влиять на кластеризацию рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) и рецепторов фактора некроза опухолей (TNFR) [107]. Установлено, что непрерывное воздействие МП с индукцией в 5 мТл в течение 3 дней значительно увеличивает цитокин-опосредованную продукцию, а также влияет на антиоксидантную систему организма [82, 140, 255]. В экспериментах группа исследователей во главе с Fesenko Е.Е. установила изменения показателей цитокинового профиля и повышение пролиферации Т-клеток, которые сохранялись в течение 3-х дней после магнитного воздействия [223]. L. Gatta и др. изучили влияние МП на количество Т- и В-лимфоцитов – маркеров активации CD28, CD69, производство цитокинов: интерлейкина-2 (IL-2) и гамма-интерферона (IFN- $\gamma$ ) и активность Т- и В-клеточной пролиферации [142]. Группа исследователей во главе с F. Nasta

оценивали дифференциацию В-клеток в селезенке и наработку антител: IgM и IgG [141]. Авторы этих экспериментальных работ пришли к выводу, что МП с показателями 1-2 Вт/кг<sup>-1</sup> существенно влияют на число Т- и В-лимфоцитов, концентрацию иммуноглобулинов и цитокинов.

Отмечено определенное влияние МП на факторы роста. При изучении влияния магнитного излучения на репаративные процессы на модели сахарного диабета у мышей было установлено, что МП способно ускорить пролиферацию эндотелиальных клеток, повысить продукцию CD31 и вызвать трехкратное увеличение продукции FGF-2 и ускорить способность поврежденных тканей к репарации и васкуляризации, приблизить ее к нормальным показателям [246]. Доказано, что МП также способны повлиять на выработку еще одного ростового фактора TGF- $\beta$ 1. Концентрация TGF- $\beta$ 1 значительно повышается при магнитном воздействии на организм. И, напротив, количество воспалительных катаболических цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ ) при воздействии МП значительно снижается [214, 232, 247, 261, 261]. Этот биологический эффект магнитотерапии используется для влияния на процессы ремоделирования костной ткани [224, 134]. Установлено наличие корреляционной связи между уровнями цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и количеством клеток остеокластов с различными показателями напряженности МП, воздействующего на объект [138].

Получены результаты, указывающие на иммуномодулирующие эффекты применения магнитотерапии [143, 183]: у пациентов с болезнью Крона, к примеру, уменьшилась продукция IFN- $\gamma$ , и значительно повысилась экспрессия противовоспалительного цитокина – IL-10, что способствовало усилению эффектов традиционной терапии этого воспалительного заболевания [143, 215].

Предварительные данные показали, что МП способно влиять на воспалительные реакции через выработку специфических медиаторов воспаления и различных ростовых факторов. Главным образом эта возможность реализуется за счет снижения секреции провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и гиперсекреции IL-10, обладающего противовоспалительной активностью [214, 232, 261, 262]. МП

способно стимулировать репаративные процессы за счет наработки TGF- $\beta$ 1, FGF-2 [246, 247, 268, 284]. Таким образом, интерес к изучению влияния МП на цитокиновый профиль при различной патологии является весьма актуальным. Дополнительным стимулом к проведению исследований в этом направлении является то, что магнитотерапия – экономически эффективный метод, который может быть безопаснее, чем лекарства и хирургические процедуры.

В последние годы МП широко используются для лечения целого ряда заболеваний [227, 264]. Так, установлены положительные эффекты при лечении ревматоидного артрита [50, 257], ишемической болезни головного мозга [35], распространенного атеросклероза [54]. В комплексной терапии сосудистых осложнений сахарного диабета удалось достичь снижения уровня глюкозы и уменьшить сроки лечения сосудистых осложнений [42]. Хорошие результаты использования магнитотерапии в интенсивной терапии при лечении острых септических состояний. При лечении данной патологии МП способствует стабилизации гемодинамических показателей пациентов, улучшает показатели иммунной системы [80]. Особо необходимо отметить применение МП при патологии ССС: артериальной гипертензии [26], ИБС [25].

Механизм воздействия МП у кардиологических пациентов изучали в разное время многие отечественные и зарубежные ученые, установившие, что МП влияет на скорость химических реакций в организме в зависимости от суммы молярных магнитных восприимчивостей промежуточных продуктов обмена веществ [39, 72]. Опубликованные в литературе материалы свидетельствуют о том, что ССС чувствительна к действию МП, при этом приведенные материалы подтверждают отсутствие патологических изменений как в сердечной мышце, так и в организме в целом. Сам же механизм биологической реакции на действие МП связан с изменениями нейроэндокринных и метаболических состояний, изменениями функций мембран клеток [70]. МП малых уровней индукции у пациентов с ИБС и АГ снижали уровень артериального давления при высоких исходных его уровнях [70].

Еще одной точкой приложения МП при воздействии на ССС является микрососудистое русло. При этом увеличивается

количество активно функционирующих капилляров, что проявляется большей подвижностью сосудистых реакций и участием всех компонентов микроциркуляторного гемостаза [137, 225]. При воздействии низкоинтенсивным МП на сердечную мышцу происходит нормализация содержания  $\text{Ca}^{2+}$ . МП обеспечивает получение мембраностабилизирующего, иммуномодулирующего эффектов, а также протекторное влияние на микроциркуляторное звено [39].

Однако, несмотря на длительное использование магнитотерапии в лечебной практике в качестве метода локального воздействия, имеются сообщения лишь о единичных случаях ее включения в экстракорпоральный контур – ЭАГМТ [6, 31, 50, 54, 69]. Предполагается, что путем прямого воздействия на кровь можно получить генерализованный ответ организма и избежать ряда побочных эффектов наружного воздействия МП. Например, воздействие МП на центральную нервную систему может вызвать различные сдвиги [24, 83, 100, 109]. Процедура ЭАГМТ связана с экстракорпоральным воздействием МП на относительно небольшой объем крови, хотя суммарный ее объем повышается с увеличением числа процедур. Полагают, что воздействие МП реализуется не только через системные эффекты. Вероятнее всего, оно может проявлять свое действие на организм и опосредованно [24].

На сегодняшний день показаниями к проведению ЭАГМТ являются [79]: ИБС, ишемическая болезнь мозга, сахарный диабет, вибрационная болезнь, ревматоидный артрит, облитерирующие поражения артерий верхних и нижних конечностей, артериальная гипертензия, сепсис, острая дыхательная недостаточность, острая сердечно-сосудистая недостаточность. Противопоказания к проведению сеансов ЭАГМТ – геморрагические гемостазиопатии, кровотечения любой этиологии и высокий риск геморрагического синдрома, хроническая недостаточность кровообращения II-III степени, злокачественные новообразования и онкогематологические заболевания, беременность, активный туберкулез [79]. ЭАГМТ отличается хорошей переносимостью, не сопровождается неприятными субъективными ощущениями. Улучшение клинической картины происходит, как правило, после третьей процедуры, но проведение более пяти процедур не

рекомендуется ввиду стабилизации к этому времени большинства исследуемых показателей [79].

Отмечены положительные качества применения данного метода в терапии острых отравлений, магнитная обработка крови в течение 20-30 мин. снижает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов. Это сопровождается значительным улучшением гемодинамики – среднего артериального давления, ударного и минутного объема кровообращения [58]. Как уже указывалось, ЭАГМТ, нормализуя фагоцитарную активность нейтрофилов, возможно, вызывает их функциональную модификацию: воздействует на выработку цитокинов, повышает экспрессию разных групп лимфоцитов; угнетает адгезивную и агрегационную функцию тромбоцитов и снижает активность свёртывающей системы крови; улучшает деформируемость эритроцитов, нормализуя реологические свойства крови; повышает резистентность эритроцитов к повреждающим воздействиям [31, 67]. Таким образом, ЭАГМТ оказывает благоприятное влияние на микроциркуляцию, обладает противовоспалительным и анальгетическим потенциалом [58]. Кроме того, в литературе имеют место работы экспериментального характера, демонстрирующие удлинение сроков переносимости смертельной гипоксии при воздействии МП на кровь [9]. МП могут отсрочить гибель клеток от ишемии или через улучшение коллатерального кровоснабжения уменьшить размер ишемического поражения, способствуют восстановлению кровоснабжения [244]. Благодаря применению МП, удастся улучшить показатели, влияющие на долгосрочную выживаемость клеток в условиях ишемии [112].

Актуальной задачей в кардиологии является разработка методов лечения, основанных на возможности системного влияния на характер патологического процесса. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что ишемическое поражение сердца и мозга представляет собой дегенеративно-воспалительный процесс в результате длительной альтерации эндотелия и активации в ответ на повреждение сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза. Оклюзионно-тромботические осложнения (ИМ, ишемический инсульт) занимают лидирующее место среди причин инвалидности и смертности. При использовании метода ЭАГМТ анализ

результатов лечения пациентов с ишемическими поражениями сердца и мозга доказал изменение параметров гемостазиограммы в сторону снижения уровня гиперкоагуляционного состояния, а также усиление фибринолитического потенциала крови, снижение адгезивных свойств тромбоцитов и внутрисосудистого пристеночного тромбообразования [50, 113].

Действие низкочастотного импульсного МП на кровь приводит к улучшению микроциркуляции, повышению проницаемости мембран в зоне патологии, увеличивает скорость протекания биохимических процессов, регенерацию поврежденных тканей [43]. В дополнение к этому предварительные данные показали, что МП способно влиять на воспалительные реакции через выработку специфических медиаторов. Главным образом эта возможность реализуется за счет снижения секреции провоспалительных цитокинов, стимуляции продукции противовоспалительных интерлейкинов и ростовых факторов. МП в интенсивной терапии при лечении критических состояний применяются относительно недавно, а сообщений об использовании ЭАГМТ у пациентов с острым ИМ для коррекции цитокинового профиля при проведении информационного поиска не найдено.

Несмотря на создание большого количества новых лекарственных препаратов, способных влиять на различные звенья в патогенезе ИБС, заболеваемость среди населения остается достаточно высокой. Такое состояние требует разработки и применения принципиально новых подходов в лечении данной патологии. Учитывая все вышеперечисленные эффекты МП, в частности ЭАГМТ, а также современные представления о воспалительном компоненте, лежащем в основе патогенеза ИБС и ИМ как ее острого проявления, применение ЭАГМТ в комплексной терапии острого ИМ, является патогенетически обоснованным. Можно предположить, что эффекты ЭАГМТ способны привести к уменьшению зоны поражения миокарда, усилить процессы репарации, улучшить переносимость гипоксии и оказать корректирующее влияние на уровень цитокинов у пациентов, перенесших ИМ, тем самым улучшить прогноз у данной группы лиц. Исходя из этого, представляется необходимым изучить механизмы, характер

лечебного действия и возможность применения методики ЭАГМТ в комплексном лечении пациентов с острым ИМ.

## **Выводы**

Одной из возможных составляющих исследования может быть изучение цитокинов, хемокинов и ростовых факторов, которые играют важную роль в развитии и прогрессировании коронарного атеросклероза. Концентрация данных медиаторов воспаления зависит от генетических особенностей организма, а также выбранной тактики лечения. Использование преимущественно традиционных методов диагностики и тактики лечения пациентов с острым ИМ позволило достичь хороших результатов, однако перспективным является использование дополнительных факторов, способных повысить эффективность стандартного лечения и повлиять на прогноз у пациентов данной группы. ЭАГМТ относится к методам лечения, основанным на возможности комплексного влияния на характер патологического процесса на клеточно-молекулярном, тканевом, органном и системном уровнях, является менее агрессивным и наиболее контролируемым в ряду современных методик, способных влиять на продукцию цитокинов, хемокинов и ростовых факторов.

С другой стороны, генетическая структура любой популяции характеризуется особенностями распределения аллельных вариантов генов и их взаимодействий, для каждой популяции будет характерен «свой» набор генов, предрасполагающих к заболеванию. Данных о генетических особенностях, характеризующих цитокиновую продукцию и предрасполагающих к развитию ИМ, у населения г. Гродно до настоящего времени получено не было.

Таким образом, изучение возможности использования методики ЭАГМТ у пациентов с острым ИМ с целью коррекции цитокиновой продукции, а также изучение полиморфизмов генов цитокиновой сети у лиц данной категории является новым и актуальным направлением современной кардиологии.

## 2. Материалы и методы исследования

### 2.1 Клиническая характеристика пациентов

В основу работы положены результаты комплексного обследования 119 чел., которые были разделены на следующие группы:

- Группа пациентов с острым ИМ в возрасте от 30 до 80 лет, средний возраст 55,0 [49,0; 63,0] лет), n=87, таблица 2.1.
- Группа лиц мужского и женского пола того же возраста, со стабильным течением ИБС – стабильная стенокардия напряжения, II-III функциональные классы, (средний возраст 56,0 [52,5; 60,5] лет), n=20.
- Группа практически здоровых доноров, (средний возраст 49,0 [42,5; 53,5] лет), n=12.

В исследование были включены пациенты с ИМ, госпитализированные в течение 24 ч от первых признаков заболевания. Все пациенты находились на стационарном лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии, кардиологическом отделении № 2 и отделении реабилитации УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр» в 2009-2012 гг.

Диагноз ИМ ставился на основании диагностической триады ВОЗ: типичной для данного заболевания клинической картины, характерных изменений (эволюции) ЭКГ, повышения в плазме биохимических маркеров поражения миокарда.

Таблица 2.1. – Возрастная характеристика пациентов с острым ИМ

Возрастные группы	Количество (n= 87)	Процент (%)
35-40 лет	4	4,6
41-45 лет	7	8,2
46-50 лет	15	17,2
51-55 лет	20	22,8
56-60 лет	12	13,8
61-65 лет	13	14,8
66-69 лет	7	8,2
70-78 лет	9	10,4

*Критерии включения пациентов в исследование:*

1. Пациенты мужского и женского пола в возрасте от 30 до 80 лет.
2. Пациенты с острым ИМ, госпитализированные в течение первых суток от начала заболевания.

Критериями исключения пациентов ИМ из исследования являлись тяжелые заболевания, самостоятельно влияющие на исследуемые факторы: анемия, тяжелый сахарный диабет, тиреотоксикоз, почечная недостаточность (повышение уровня креатинина крови больше чем в 2 раза от верхней границы нормы), печеночная недостаточность, онкологические заболевания; инфекционно-воспалительные заболевания в период обострения; аутоиммунные заболевания; длительное лечение кортикостероидами; тяжелые хирургические операции в течение 2 месяцев перед ИМ.

Всем пациентам диагноз был выставлен или подтвержден на основании результатов клинического, лабораторного, инструментального обследований, включавших анализ жалоб, сбор анамнеза, физикальное обследование, регистрацию ЭКГ, эхокардиографию, общеклинические, биохимические анализы.

Основными диагностическими критериями ИМ являлись: характерная динамика маркеров повреждения миокарда – тропонина Т или I, креатининфосфокиназы и ее кардиоспецифического изофермента MB в сочетании с хотя бы одним из последующих критериев: 1) болевой приступ более 20-30 мин.; 2) изменения на электрокардиограмме – подъем сегмента ST в двух соседних отведениях на уровне точки J на 2,0 мВ и более для мужчин и 0,15 мВ и более для женщин в отведениях V<sub>2</sub>-V<sub>3</sub> и 0,1 мВ и более в отведениях I, II, III, aVL, aVF, V<sub>4</sub>-V<sub>6</sub>, образование патологического зубца Q любого в отведениях V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub> и продолжительностью 0,03 сек. и более в отведениях I, II, III, aVL, aVF, V<sub>4</sub>-V<sub>6</sub>; либо горизонтальное и косонисходящее снижение сегмента ST на 0,1 мВ и более, косовосходящее снижение на 0,2 мВ и более, инверсия зубца T > 1 мВ отведениях I, II, III, aVL, aVF, V<sub>1</sub>-V<sub>6</sub>.

Большинство пациентов с ИМ при поступлении в стационар предъявляли жалобы на интенсивные боли за грудиной сжимающего, давящего характера, с иррадиацией в левую руку, под левую лопатку, в нижнюю челюсть; выраженную слабость,

повышенную потливость, головокружение, тошноту, одышку.

Для определения локализации очага некроза использовалась топическая ЭКГ-диагностика ИМ: при характерных изменениях ЭКГ (элевация сегмента ST) в грудных отведениях  $V_3$ ,  $V_4$  и в отведениях Anterior по Небу и появление реципрокных изменений в отведениях III, aVF диагностировался инфаркт передней стенки левого желудочка (ЛЖ). При ИМ переднеперегородочной области ЛЖ характерные изменения отмечались в грудных отведениях с  $V_1$  по  $V_4$  и в отведениях Anterior по Небу. В большинстве случаев реципрокные изменения появлялись в отведениях, расположенных на противоположной инфаркту стенке, т.е. III, aVF. Характерные признаки ИМ переднебоковой стенки ЛЖ выявлялись в отведениях с  $V_3$  по  $V_6$ , I, aVL, II, реципрокные изменения – III, aVF. При переднем распространенном ИМ характерные признаки регистрировались в грудных отведениях с  $V_1$  по  $V_6$ , в отведениях от конечностей I и aVF. При регистрации соответствующих изменений в отведениях II, III, aVF выставлялся диагноз нижний ИМ. При регистрации патологических признаков в дополнительных грудных отведениях  $V_7$ - $V_9$  диагностировали заднебазальный ИМ. При поражении одновременно задней и боковой стенок ЛЖ и наличия соответствующих изменений в отведениях: II, III, aVF, а также  $V_5$ ,  $V_6$ , I, aVL выставлялся диагноз заднебокового ИМ. Распространение инфаркта нижней стенки ЛЖ на заднюю стенку правого желудочка (ПЖ) диагностировалось с помощью грудных отведений справа  $V_{3R}$  и  $V_{6R}$ .

В процессе выполнения работы обследованы 87 пациентов с подтвержденным ИМ. По характеру трудовой деятельности пациенты распределились следующим образом: лица умственного труда – 31 чел. (35,6%), физического труда – 29 чел. (33,3%), инвалиды и пенсионеры – 20 чел. (22,9%) и временно не работающие – 7 чел. (8,1%). Следовательно, в наших наблюдениях преобладали активно работающие люди. Анамнез курильщика имели 63 чел. (61,7%). Отягощенная по ИБС наследственность установлена у 21 пациента (20,5%).

У 60 обследованных пациентов (68,9%) в анамнезе имелась ИБС, проявлявшаяся в виде стенокардии напряжения. У всех этих пациентов присутствовал предынфарктный период

(клиническая симптоматика нестабильной стенокардии). У 27 пациентов (31,1%) диагноз ИБС был верифицирован впервые, из них 19 (21,8%) чел. ранее отмечали появление стенокардических болей при физической нагрузке, но к врачам не обращались. У 6 (9,3%) чел. ИМ явился дебютом ИБС.

Большинство исследованных пациентов имели сопутствующие заболевания: артериальную гипертензию – 56 чел. (64,4%), язвенную болезнь желудка и 12-перстной кишки – 11 чел. (12,7%).

Базисная терапия, согласно национальным рекомендациям по лечению ОКС, включала следующие лекарственные группы: дезагреганты, антикоагулянты, антиангинальные препараты,  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины. Среднесуточные дозировки базисных препаратов представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2. – Схема базисной терапии пациентов, включенных в исследование

	Препарат	Средняя суточная доза
Антитромботическая терапия	фондапаринукс или далтепарин	2,5 мг/сут 10000 ЕД/сут
Антиагрегантная терапия	аспирин клопидогрель	75 мг/сут 75 мг/сут
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	рамиприл или лизиноприл или эналаприл	5 [2,5-5] мг/сут 5 [5-10] мг/сут 10 [10-20] мг/сут
Антиангинальные препараты	изосорбида динитрат или молсидомин	60 мг/сут 6 [6-12] мг/сут
Статины	ловастатин	20 мг/сут

Все пациенты получали  $\beta$ -блокаторы, отдельные из них – петлевые диуретики, антиаритмические препараты.

В блоке интенсивной терапии всем пациентам в первый день проводили полное клиническое исследование, включающее сбор анамнеза, электрокардиографию, общий анализ крови и мочи, анализ крови на маркеры повреждения миокарда, определение общего холестерина, липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов, получение крови для генетического и иммуноферментного анализа. Отдельным пациентам по показаниям была выполнена коронарография. В период пребывания в стационаре выполняли двухмерную

эхокардиографию, мониторингирование электрокардиограммы.

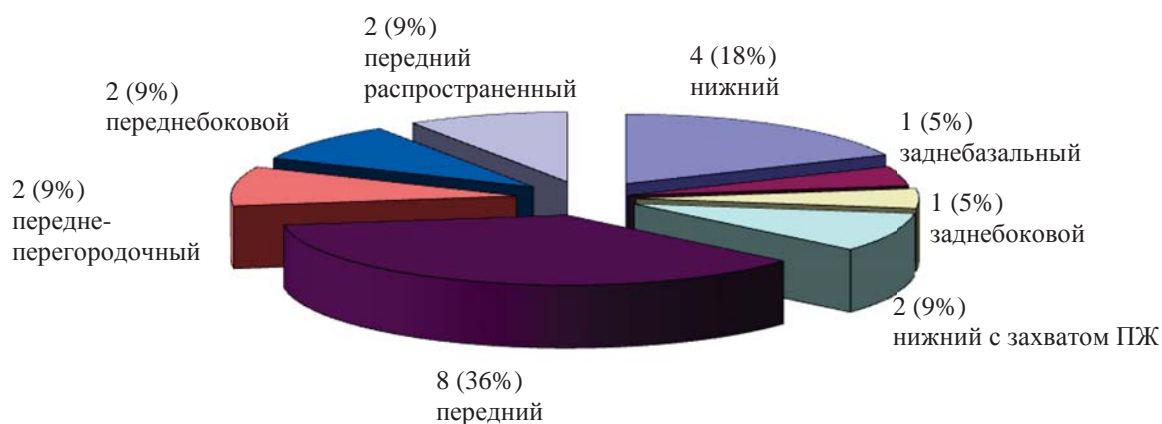
Повторное обследование пациентов на определение уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов выполнялось на 7-е сутки течения острого ИМ. Третьей контрольной точкой забора биологического материала были 21-е сутки течения ИМ. Всем пациентам проводилось генотипирование промоторных участков генов цитокинов IL-10 (G-1082A), TNF- $\alpha$  (G-308A) при поступлении в стационар.

Для изучения изменений в динамике воспалительных и противовоспалительных цитокинов в зависимости от вида проводимой терапии пациенты с подтвержденным острым ИМ методом простой рандомизации (случайным образом) были разделены на две группы. Первая группа состояла из 22 чел., которым проводилась лишь традиционная медикаментозная комплексная терапия без сеансов ЭАГМТ; вторую группу составили пациенты (n=50), которым наряду со стандартной терапией в комплекс лечения были включены сеансы ЭАГМТ. В группе с комбинированной терапией 15 пациентов не включались в обработку окончательных результатов по контрольным точкам, так как им технически не было возможности выполнить весь курс лечения ЭАГМТ.

В дальнейшем оставшиеся 72 пациента с верифицированным диагнозом ИМ дополнительно подразделялись на 3 подгруппы в зависимости от клинических признаков класса тяжести (КТ) ОЛЖН по классификации Т. Killip: 1-я (n=14) – хрипы выслушивались на менее 50% поверхности легких (КТ II); 2-я (n=32) – хрипы выслушивались на более 50% поверхности легких (КТ III); 3-я (n=26) – хрипы в легких в сочетании с артериальной гипотензией и шоком (КТ IV).

Выполнялось проспективное наблюдение пациентов с установленным диагнозом ИМ. Наблюдение продолжалось в среднем 20 [15,0; 28,75] месяцев. Состояние пациентов оценивали при повторных госпитализациях, амбулаторных посещениях, по данным медицинской документации. Регистрируемыми событиями стали случаи смерти и острые коронарные события: повторный ИМ и эпизоды нестабильной стенокардии напряжения, требующие госпитализации, которые в последующем были объединены в комбинированную точку.

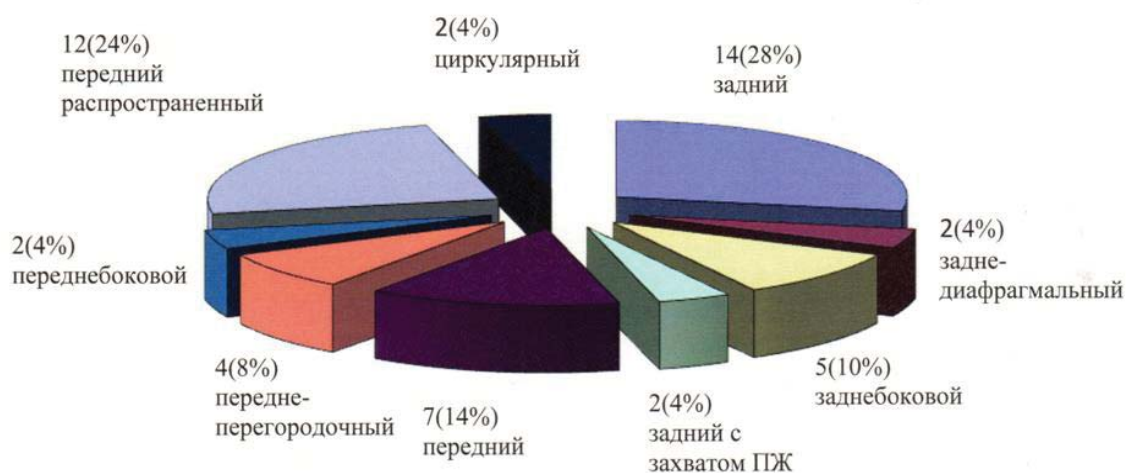
В группу со стандартной медикаментозной терапией ИМ вошли 22 пациента. Локализация зон поражения представлена на рисунке 2.1.



**Рисунок 2.1. – Локализация инфаркта миокарда у пациентов группы с традиционным медикаментозным лечением**

Из рисунка 2.1 видно, что на долю нижней локализации ИМ приходится в общем 37% от числа патологии. Из них 18% – нижний ИМ, 5% – заднебазальный ИМ, 5% – заднебоковой ИМ, 9% – нижний ИМ с захватом миокарда ПЖ. Основной локализацией ИМ является передняя стенка ЛЖ – 36%. По 9% в структуре патологии занимают переднеперегородочный, переднебоковой, передний распространенный ИМ.

Установлено, что на долю ИМ с локализацией по задней стенке приходится 46% от числа патологии в группе с комбинированным лечением. Из них 28% – нижний ИМ, 10% – заднебоковой ИМ, 4% – заднебазальный ИМ, 4% – задний ИМ с захватом миокарда ПЖ. Второе место по частоте встречаемости занимает передний распространённый ИМ – 24%. На долю переднего ИМ приходится 8%. Переднебоковой и циркулярный ИМ установлен у 8% чел., переднеперегородочный ИМ – 24% обследованных лиц (рисунок 2.2).



**Рисунок 2.2. – Локализация инфаркта миокарда у пациентов группы с комбинированным лечением**

Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту и полу (таблица 2.3).

Таблица 2.3. – Половозрастной состав обследуемых групп

Параметры		Группа со стандартным лечением (n=22)	Группа с комбинированным лечением (стандартная терапия +ЭАГМТ) (n=50)	P
Средний возраст, годы		60,0 [52,0; 64,0]	55,0 [49,0; 61,0]	NS
Половой состав:	<i>мужчины</i>	16 (72,73%)	43 (86,0%)	NS
	<i>женщины</i>	6 (27,27%)	7 (14,0%)	

В таблице 2.4 представлено распределение пациентов в группах в зависимости от частоты эпизодов повторного ИМ и глубины поражения миокарда.

Таблица 2.4. – Частота встречаемости повторных, Q и non-Q ИМ в обследованных группах

Параметры		Группа со стандартным лечением (n=22)	Группа с комбинированным лечением (стандартная терапия +ЭАГМТ) (n=50)	P
Повторный ИМ		3 (13,64%)	8 (16,0%)	NS
ИМ по глубине некроза:	Q	18 (81,82%)	40 (80,0%)	NS
	non Q	4 (18,18%)	10 (20,0%)	

Из представленных данных видно, что группы с комбинированным и стандартным лечением по количеству эпизодов повторного ИМ были сопоставимы. Группы пациентов также не различались по количеству диагностированных Q и non-Q ИМ.

Распределение пациентов в группах по клиническим проявлениям тяжести ОЛЖН по классификации Т. Killip и фракции выброса ЛЖ представлено в таблице 2.5

Таблица 2.5. – Степени тяжести ОЛЖН по классификации Т. Killip и фракция выброса ЛЖ у пациентов обследованных групп

Показатель	Группа со стандартным лечением (n=22)	Группа с комбинированным лечением (стандартная терапия +ЭАГМТ) (n=50)	P
Класс тяжести ОЛЖН по Т. Killip:			
II	6 (27,27%)	8 (16,0%)	NS
III	10 (45,45%)	22 (44,0%)	
IV	6 (27,27%)	20 (40,0%)	
Фракция выброса, %	59,5 [45,0; 66,0]	60,0 [48,0; 63,0]	NS

Таким образом, группы пациентов с острым ИМ не различались между собой по степеням тяжести проявления ОЛЖН и нарушению функции ЛЖ.

Количество проведенных эпизодов тромболитической терапии (ТЛТ) и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у пациентов обследованных групп с ИМ представлено в таблице 2.6.

Таблица 2.6. – Частота эпизодов реперфузионной терапии у пациентов обследованных групп

Реперфузионная терапия	Группа со стандартным лечением (n=22)	Группа с комбинированным лечением (стандартная терапия +ЭАГМТ) (n=50)	P
ТЛТ	12 (54,55%)	29 (58,0%)	NS
ЧКВ	0	6 (12,0%)	NS

Межгрупповые различия у обследованных пациентов по количеству проведенных процедур ТЛТ отсутствовали. При

проведении ТЛТ использовалась стрептокиназа в стандартной дозировке 1500000 ЕД. ТЛТ проводилась либо в стационаре, либо бригадой скорой медицинской помощи на догоспитальном этапе.

Из представленных данных видно, что в группе пациентов с комбинированным лечением (стандартная медикаментозная терапия + ЭАГМТ) число выполненных процедур ЧКВ было больше, чем в группе пациентов со стандартной терапией острого ИМ. Однако данные различия не были статистически значимы и в дальнейшем не повлияли на полученные результаты.

У пациентов обследованных групп наблюдались следующие осложнения течения острого ИМ. Преходящие атриовентрикулярные (АВ) блокады 2-3 степени чаще наблюдались в группе пациентов со стандартной медикаментозной терапией острого ИМ. Доля пароксизмов желудочковой тахикардии (ЖТ) и пароксизмов фибрилляций предсердий (ФП), а также желудочковых экстрасистол (ЖЭС) и фибрилляции желудочков были сопоставимы у пациентов с острым ИМ обеих групп. Наличие аневризмы ЛЖ подтверждалось при проведении эхокардиографического исследования и установлено у фактически одинакового в процентном соотношении количества пациентов с острым ИМ как в группе со стандартным медикаментозным лечением, так и в группе с комбинированным лечением (стандартная терапия +ЭАГМТ). Результаты представлены в таблице 2.7.

Таблица 2.7. – Анамнез осложнений у пациентов обследованных групп

Осложнения ИМ	Группа со стандартным лечением (n=22)	Группа с комбинированным лечением (стандартная терапия +ЭАГМТ) (n=50)	P
АВ-блокада 2-3 степени	4 (18,18%)	2 (4,0%)	<0,05
ЖЭС	6 (27,27%)	16 (32,0%)	NS
Фибрилляция желудочков	1 (4,55%)	0	NS
Пароксизм ЖТ	1 (4,55%)	2 (4,0%)	NS
Пароксизм ФП	4 (18,18%)	3 (6,0%)	NS
Аневризма	2 (9,09%)	4 (8,0%)	NS

## ***2.2 Методика воздействия переменного магнитного поля на кровь пациентов с острым инфарктом миокарда***

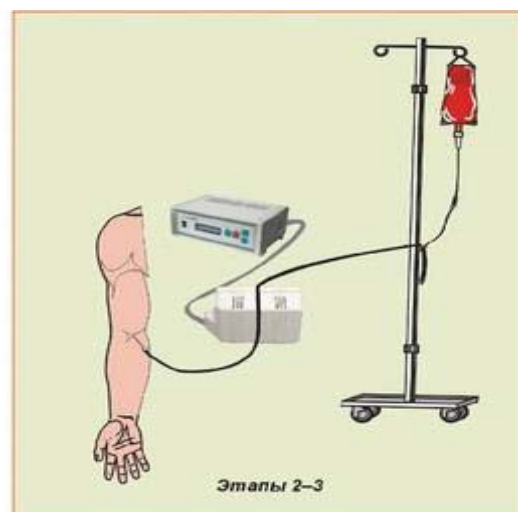
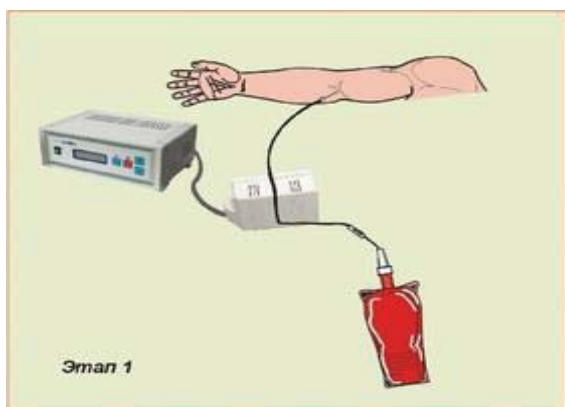
Воздействие магнитного поля на кровь пациентов с ИМ осуществлялось с помощью аппарата «НемоSPOK» (ООО «Интерспок», Беларусь-Германия (рисунок 2.3). Аппарат имеет разрешение на промышленный выпуск и клиническое применение на территории Республики Беларусь.



**Рисунок 2.3. – Аппарат «НемоSPOK»**

Все манипуляции с проведением процедур ЭАГМТ осуществлялись с соблюдением правил асептики и антисептики. Перед началом проведения сеанса ЭАГМТ катетеризировалась периферическая вена. После этого забиралась кровь из вены самотеком посредством инфузионно-трансфузионной системы во флакон с 50 мл физиологического раствора и 2500 ЕД гепарина.

Объем облучаемой крови составил 2,5-3 мл/кг массы тела пациента. Кровь обрабатывали в момент ее эксфузии и инфузии в венозное русло во время протекания по участку кровепроводящей магистрали, помещенной в зазор излучателя, генерирующего импульсное переменное магнитное поле. Магнитное поле воздействовало на кровь при прохождении ее по экстракорпоральному контуру, расположенному между полюсами электромагнита (рисунок 2.4).



**Рисунок 2.4. – Схема методики проведения ЭАГМТ**

На индуктор аппарата в это время подавался пульсирующий ток с частотой 10 Гц. Каждый импульс характеризовался тем, что ток изменялся по частоте от 60 до 200 Гц. Магнитная индукция, создаваемая этим аппаратом между полюсами индуктора, составляла  $140 \pm 10$  мТл. Сеанс ЭАГМТ продолжался 30 минут. Курс состоял из процедур, каждая из которых проводилась 1 раз в сутки, начиная со 2-х суток течения ИМ. Общее количество сеансов ЭАГМТ – 5. Воздействие магнитного поля хорошо переносилось пациентами и не сопровождалось неприятными субъективными ощущениями.

### ***2.3 Порядок забора крови для исследований***

Забор крови всем включенным в исследование пациентам проводился утром, натощак (после 14-часового голодания), с 7<sup>30</sup> до 9<sup>00</sup> из локтевой вены, при помощи вакуумных систем «BD Vacutainer», производства компании Becton Dickinson, США. Сыворотку и/или плазму крови получали путем центрифугирования при скорости 1200 g в течение 10 минут. При невозможности выполнения исследования в день взятия материала полученные образцы сыворотки/плазмы сохраняли в криокамере при  $-75^{\circ}\text{C}$ . Материал замораживался однократно.

## **2.4 Методы исследования**

### **2.4.1 Методика определения концентрации межклеточной молекулы адгезии-1 (ICAM-1), IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-18, фактора некроза опухолей- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ), моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующего фактора роста: TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 2 в сыворотке/плазме крови**

Определение концентраций проводили методом иммуноферментного анализа в строгом соответствии с инструкцией производителя в клинико-диагностической лаборатории учреждения здравоохранения «Гродненская областная клиническая больница», – заведующий, кандидат биологических наук О.Е. Кузнецов.

Для количественного определения межклеточной молекулы адгезии-1 (ICAM-1), IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-18, фактора некроза опухолей- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 2) в сыворотке/плазме крови использовались тест-системы производства фирмы «DRG Instruments GmbH» (Германия). Набор является системой твердофазного количественного иммуноферментного анализа. В комплект входят 12 пластин по 8 лунок в каждой, на дне которых находятся сорбированные антитела, а также 5 пробирок с растворами стандартных концентраций, реагенты для проведения реакции. С целью выполнения исследования в лунки микропланшета вносили контрольные пробы, стандартные образцы и образцы сыворотки и/или плазмы крови пациентов в стандартном разведении. После инкубации при помощи горизонтального шейкера производили трехкратное промывание буферным раствором и добавляли ферментный конъюгат (со специфическими антителами) с дальнейшей инкубацией и промывкой, раствор субстрата и проводили измерение оптической плотности.

Концентрацию межклеточной молекулы адгезии-1 (ICAM-1), IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-18, фактора некроза опухолей- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующего

фактора роста (TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 2) в исследуемом образце определяли с помощью спектрофотометра «SUNRISE», производства TECAN, Австрия (2011 г.), измеряя оптическую плотность раствора в каждой лунке микропланшета при длине волны 450 нм. На основании показателей оптической плотности стандартов с известными концентрациями вещества строили калибровочную кривую, с помощью которой определяли концентрацию ICAM-1, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-18, TNF- $\alpha$ , MCP-1, VEGF, TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 2 в образцах крови.

По результатам опыта измеренная оптическая плотность контрольных (стандартных) растворов соответствовала указанным значениям в паспортах контрольных (стандартных) растворов с погрешностью  $\pm 5\%$ , что позволяет считать результаты надежными. Полученные результаты выражались в нано- и пикограммах на миллилитр (нг/мл, пг/мл).

#### ***2.4.2 Методика определения полиморфизмов в геноме человека: мутация IL-10 (G-1082A), мутация TNF- $\alpha$ (G-308A) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени***

В основе метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) лежит принцип флуоресцентной детекции продуктов ПЦР непосредственно в ходе амплификации. Детекция продуктов амплификации проводится непосредственно в реакционной среде.

В состав реакционной смеси наряду с праймерами и остальными компонентами реакции добавлены специальные флуоресцентные метки (зонды). Флуоресцентный зонд представляет собой олигонуклеотид, комплементарный внутренней последовательности амплифицируемого фрагмента ДНК возбудителя. На 3'-конце зонда находится флуоресцентная молекула – флуорофор, а на 5'-конце расположена молекула-«гаситель» флуоресценции. За счет близости флуорофора и «гасителя» вся энергия, поглощенная флуорофором, переходит на «гаситель» по принципу флуоресцентно-резонансного переноса энергии. При этом сигнал флуоресценции отсутствует. В ходе ПЦР при повышении температуры происходит денатурация выделенной ДНК, и зонд наряду с праймерами гибридизуется с

соответствующим комплементарным участком ДНК. В процессе синтеза новой цепи ДНК фермент ДНК-полимераза расщепляет этот зонд. При расщеплении зонда флуорофор отделяется от «гасителя», расстояние между ними увеличивается, процесс тушения флуоресценции становится невозможным. В этот момент можно зарегистрировать флуоресцентный сигнал от флуоресцентной молекулы.

Генотипирование промоторных участков соответствующих цитокинов проводилось нами на основании данных о нуклеотидной последовательности исследуемых генов из базы данных GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>) с использованием регистрационных номеров IL-10 (G-1082A) (rs1800896), TNF  $\alpha$  (G-308A) (rs1800629), (таблица 2.8).

Таблица 2.8. – Исследование полиморфизма генов

Ген-кандидат	Полиморфный маркер	Праймеры
Ген интерлейкина 10 (IL-10)	(G-1082A), rs1800896	aggtcccttactttgctcttacctatccct cccaactggctccccttacctcta
Ген фактора некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ )	(G-308A), rs1800629	gcaataggtttgaggggcctg gggattggaaagtgggga

Определение полиморфизмов промоторных участков генов цитокинов IL-10 (G-1082A), TNF  $\alpha$  (G-308A) осуществлялось методом ПЦР в режиме реального времени с аллель-специфичными праймерами, синтезированными в НПФ «Литех».

Для проведения анализа используется амплификатор для ПЦР в реальном времени Rotor-Gene 6000 (Австралия).

Выделение ДНК проводится из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» (Литех, Россия).

Система «SNP-экспресс-РВ» представляет собой комплект реагентов для выявления мутаций (полиморфизмов) в геноме человека. Анализу подвергается геномная ДНК человека, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь».

Система детекции продуктов ПЦР в режиме реального времени Rotor-Gene 6000 проводилась через дно пробирки. Одна загрузка прибора составляла 72 пробирки по 100 мкл. Для работы с наборами «SNP-экспресс-РВ» использовался канал Green.

С образцом выделенной ДНК параллельно проводились две реакции амплификации – с двумя парами аллель-специфичных праймеров. В смеси присутствовал интеркалирующий краситель SYBR Green, флуоресценция которого многократно возрастала при встраивании в образующийся двуцепочечный продукт. Детекция продуктов амплификации осуществлялась прибором автоматически в каждом цикле амплификации. На основании этих данных управляющая программа строила кривые накопления флуоресцентного сигнала по каждому из образцов, по которым в дальнейшем и проводился анализ результатов. Для контроля за ходом реакции, уровнем праймер-димеров использовался положительный и отрицательный контроль.

Результаты анализа позволили сделать три типа заключений: нормальная гомозигота; гетерозигота; мутантная гомозигота.

## ***2.5 Анализ и обработка данных***

Статистическая обработка результатов велась с помощью компьютерной программы Statistica 6.0 (Statsoft, США). Для протяженных показателей был проведен анализ распределения и критериев его соответствия нормальному. Поскольку распределение всех изученных параметров не соответствовало нормальному, для сравнения применяли непараметрические методы расчета. Сравнение данных в 2-х группах проводили с помощью U-критерия Манна – Уитни, в нескольких – с использованием анализа Краскелла – Уоллиса. Для определения изменений в пределах каждой группы, относящихся к продолжительности испытаний, проводили анализ с использованием критерия Фридмана. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, качественные – в виде абсолютной и относительной частот. В первом случае группы сравнивали посредством критерия Манна – Уитни, во втором –  $\chi^2$  (точного двустороннего теста Фишера, критерия  $\chi^2$  Пирсона). Выполнен анализ выживаемости методом множительных оценок Каплана – Мейера, сравнение времен жизни в отдельных группах пациентов – с использованием лог-рангового критерия, выявление параметров, ассоциированных с выживаемостью – посредством построения регрессионных

моделей пропорциональных рисков Кокса. Основным анализируемым событием рассматривался первый, наступивший у пациента с ССО. Регистрируемыми событиями были случаи смерти и острые коронарные события: повторный инфаркт миокарда и эпизоды нестабильной стенокардии напряжения, требующие госпитализации, которые в последующем были объединены в комбинированную точку.

Правильность распределения частот генотипов определялась соответствием равновесию Харди–Вайнберга ( $p_i^2 + 2p_i p_j + p_j^2 = 1$ ) и рассчитывалась при помощи программного калькулятора.

Для построения графиков использовалась программа Microsoft Excel, 2007 (Microsoft, США).

## **Выводы**

Достаточный объем клинических данных, тщательный отбор пациентов в группы сравнения, использование высокоточных инструментальных методов диагностики, корректная интерпретация результатов статистического анализа позволяют сделать заключение о достоверности полученных результатов.

### **3. Анализ содержания цитокинов у пациентов с острым инфарктом миокарда в зависимости от клинического течения и клинической картины**

В литературе имеются немногочисленные и разноречивые сведения, касающиеся оценки экспрессии провоспалительных цитокинов при отдельных формах ИБС и хронической сердечной недостаточности [59]. В то же время отсутствуют данные по комплексной оценке уровней цитокинов в зависимости от тяжести ОЛЖН при остром ИМ.

Как показали результаты проведенного исследования, выраженность клинических проявлений ИБС связана с изменениями концентрации различных компонентов воспалительного каскада. Так, у пациентов с острым ИМ наблюдаются следующие изменения в содержании цитокинов, хемокинов и ростовых факторов на 1-е сутки течения острого ИМ

по сравнению с обследованными лицами группы ССН ФК II-III.

Установлено, что у пациентов с ИМ отмечено повышение активности системного воспаления, что отражается в повышении уровней провоспалительного цитокина IL-6 по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией практически в 2,5 раза ( $p=0,0399$ ). Не обнаружено данных, указывающих на различия в уровнях сывороточного содержания следующих провоспалительных цитокинов: IL-1 $\beta$ , IL-18, TNF- $\alpha$ . Так, концентрация IL-1 $\beta$  в крови пациентов с острым ИМ и когорты обследованных со стабильными формами ИБС были практически одинаковыми,  $p=0,3942$ . В нашем исследовании уровень IL-18 у пациентов со стабильной стенокардией ФК II-III был меньше, чем в группе обследованных лиц с подтвержденным ИМ, однако данные различия не были статистически значимыми,  $p=0,0985$ . Установлено, что уровень TNF- $\alpha$ , наиболее активного цитокина, который играет ключевую роль в процессе воспаления, на 1-е сутки течения острого ИМ практически находился в пределах контрольных величин, установленных у пациентов группы ССН ФК II-III, ( $p=0,3066$ ). Иная картина наблюдалась при исследовании уровня противовоспалительного цитокина IL-10. Так, концентрация IL-10 в сыворотке у пациентов со стабильной формой ИБС была в 2 раза выше по сравнению с таковым показателем в основной группе,  $p=0,0398$ . Гиперсекреция данного цитокина в группе пациентов со стабильной формой ИБС дополнительно указывает на его протективную функцию (таблица 3.1).

Таблица 3.1. – Показатели активности воспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с ИБС в зависимости от клинической формы заболевания

Показатель	ССН ФК II-III (n=20)	ИМ (n=72)	P
IL-1 $\beta$ , пг/мл	5,0 [3,5; 5,5]	5,0 [3,5; 10,0]	0,3942
TNF- $\alpha$ , пг/мл	13,15 [11,1; 33,5]	13,55 [8,1; 22,5]	0,3066
IL-6, пг/мл	4,0 [3,0; 9,35]	10,0 [2,2; 24,0]*	0,0399*
IL-10, пг/мл	9,4 [6,55; 12,0]	4,7 [3,0; 9,0]*	0,0398*
IL-18, пг/мл	470,0 [357,5; 687,5]	660,0 [437,0; 845,0]	0,0985

Примечание – \* – достоверность различий показателей,  $p<0,05$

Миграция лейкоцитов в очаг воспаления осуществляется под действием хемотаксических цитокинов и контролируется особой группой молекул – интегринами [33]. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что одним из основных хемокинов в атерогенезе является MCP-1. Данный хемоаттрактант не обнаружен в нормальной сосудистой стенке, однако его экспрессия значительна в атеросклеротических бляшках в богатых макрофагами областях, прилегающих к липидному ядру, и в зонах ИМ [108, 121]. Потому предположение о возможном повышении уровня хемокина у пациентов с прогрессирующим нестабильным течением коронарного атеросклероза получило фактическое подтверждение. При изучении изменений концентраций MCP-1 в крови пациентов с разными формами ИБС наблюдалось достоверное повышение содержания данного хемоаттрактантного цитокина в группе пациентов с острым ИМ. В крови у обследованных лиц с установленным ИМ уровень MCP-1 в 8,7 раза превышал его концентрацию у пациентов со стабильным течением ИБС,  $p=0,000005$ . При анализе содержания интегрина ICAM в крови у пациентов обеих групп существенных различий не установлено,  $p=0,0589$ , таблица 3.2.

Таблица 3.2. – Показатели содержания MCP-1 и ICAM у пациентов с ИБС в зависимости от клинической формы заболевания

Показатель	ССН ФК II–III (n=20)	ИМ (n=72)	P
ICAM, нг/мл	93,5 [30,0; 225,0]	135,0 [88,5; 265,0]	0,0589
MCP-1, пг/мл	3,7 [2,9; 4,45]	31,0 [4,7; 57,5]*	0,000005*

Примечание – \* – достоверность различий показателей,  $p<0,05$

Согласно новой концепции, дестабилизация атеросклеротической бляшки является результатом дисбаланса между действием провоспалительных и противовоспалительных механизмов. Каскаду многочисленных индукторов воспаления противостоит система защиты эндотелия, связанная с синтезом оксида азота и особых ростовых факторов, которые являются эндогенными ингибиторами атерогенеза и обладают выраженной противовоспалительной активностью [238, 261].

Нами проанализированы данные, касающиеся показателей активности ростовых факторов TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 и VEGF у пациентов с ИБС в зависимости от клинической формы заболевания, таблица 3.3.

Таблица 3.3. – Показатели сывороточной концентрации TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 и VEGF у пациентов с ИБС в зависимости от клинической формы заболевания

Показатель	ССН ФК II-III (n=20)	ИМ (n=72)	P
TGF- $\beta$ 1, пг/мл	4775,0 [2825,0; 14000,0]	7000,0 [2500,0; 15250,0]	0,8646
TGF- $\beta$ 2, пг/мл	1135,0 [650,0; 1735,0]	1515,0 [1200,0; 2610,0]*	0,0116*
VEGF, пг/мл	14,65 [11,8; 29,0]	16,95 [11,6; 35,0]	0,5288

Примечание – \* – достоверность различий показателей,  $p < 0,05$

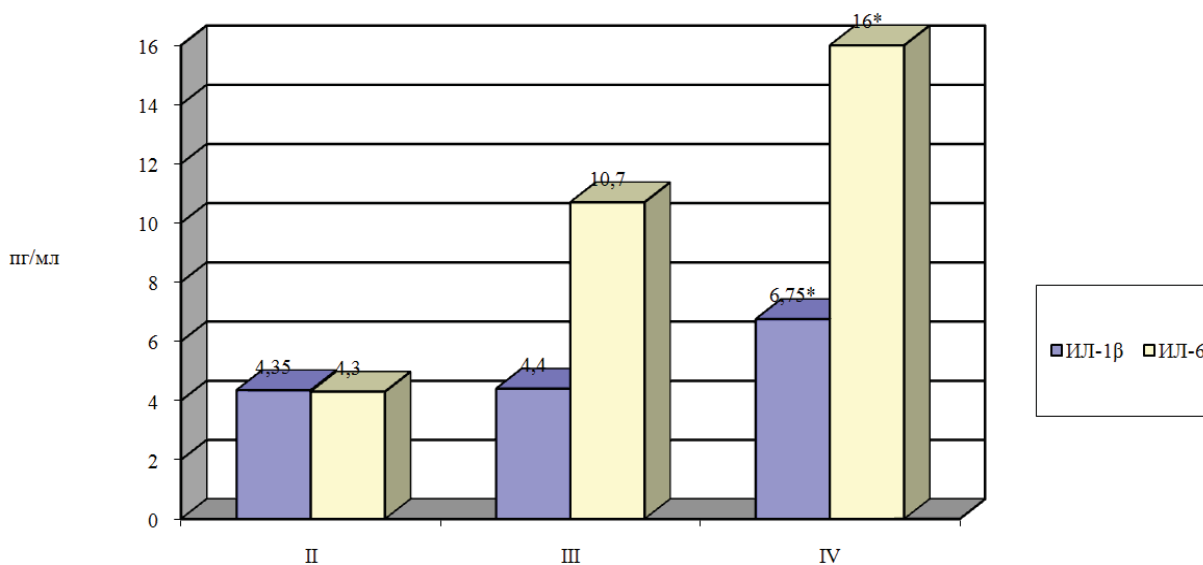
Снижение проявлений прогрессирования воспаления при сравнении двух групп пациентов со стабильным течением ИБС и ИМ наблюдалось за счет увеличения концентрации представителя семейства трансформирующих ростовых факторов – TGF- $\beta$ 2, обладающего целым спектром биологических свойств, направленных на регуляцию регенерации, снижение повреждающих эффектов при гипоксии [254]. Так, наблюдалось достоверное повышение уровня TGF- $\beta$ 2 на 25,1% в группе у пациентов с острым ИМ по сравнению с группой сравнения,  $p=0,0116$ .

Уровни остальных исследованных ростовых факторов у обследованных лиц с верифицированным ИМ были выше по сравнению с таковыми у пациентов со стабильной формой ИБС, но различие оказалось статистически не достоверным. Так, концентрация TGF- $\beta$ 1 в крови пациентов с ИМ была на 31,1% выше, чем у пациентов с ССН ФК II-III,  $p=0,3942$ . Подобная ситуация наблюдалась и в отношении цитокина, способствующего образованию коллатеральных сосудов. Средние показатели VEGF в группе пациентов с острым ИМ практически не отличались от сывороточных уровней данного цитокина в группе обследованных лиц со стабильной формой ИБС,  $p=0,5288$ .

Повышенная продукция цитокинов нередко приводит к прогрессированию коронарного атеросклероза, так как она

является неспецифическим воспалительным ответом на ишемию миокарда и может вызвать повреждение эндотелия, активацию и адгезию клеточных элементов [60]. Изменение концентраций медиаторов воспаления может отражать тяжесть патологических процессов, происходящих при ИМ, поэтому было решено на втором этапе исследования проанализировать содержание цитокинов в сыворотке у пациентов с острым ИМ в зависимости от клинических проявлений ОЛЖН.

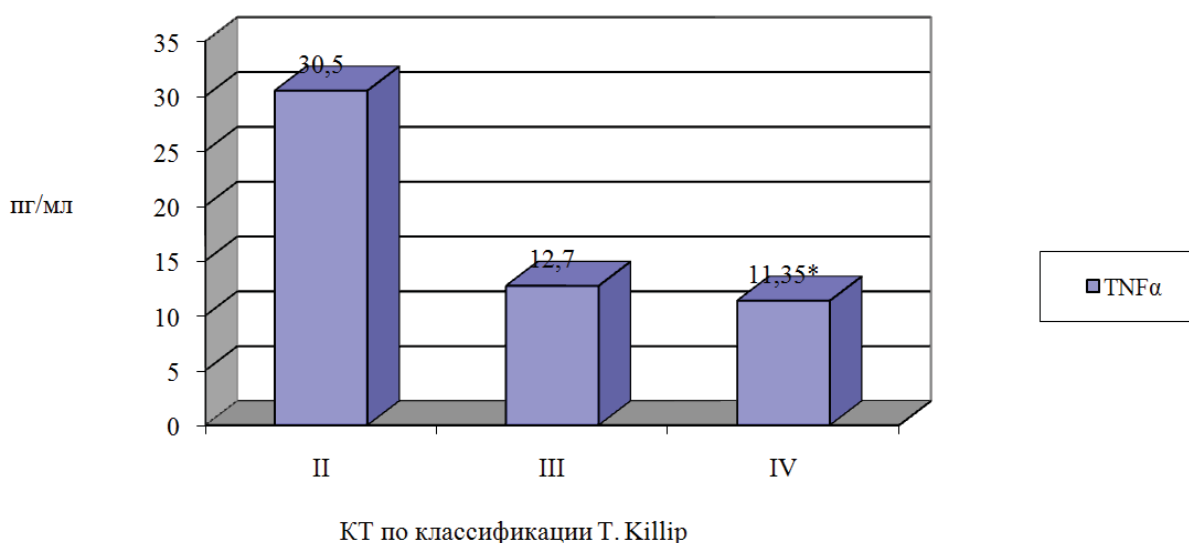
Получены следующие результаты. Содержание IL-1 $\beta$  составило 4,35 [4,0; 5,5] пг/мл в 1-й, 4,4 [2,65; 10,0] пг/мл во 2-й, 6,75 [5,0; 11,0] пг/мл – в 3-й подгруппах ( $p=0,0382$ ). Наблюдалось также повышение содержания IL-6 в подгруппах с тяжелой степенью выраженности ОЛЖН (КТ III-IV). Наиболее низкие значения получены в 1-й подгруппе (КТ II) 4,3 [0,4; 13,0] пг/мл, а более высокие во 2-й (КТ III) и 3-й (КТ IV) подгруппах 10,7 [7,9; 17,0] пг/мл и 16,0 [4,2; 36,0] пг/мл, соответственно ( $p=0,0164$ ), (рисунок 3.1).



\* достоверность различий показателей,  $p < 0,05$

**Рисунок 3.1. – Уровни IL-6, IL-1 $\beta$  в сыворотке у пациентов разных групп в зависимости от тяжести ОЛЖН по классификации Т. Killip**

Известно, что IL-6 способен ограничивать выработку других провоспалительных цитокинов, к примеру TNF- $\alpha$ , который в свою очередь является активным индуктором IL-6 [44, 108, 177]. Возможно, именно по этой причине более высокие концентрации TNF- $\alpha$  определялись у пациентов с острым ИМ при наименьших проявлениях ОЛЖН. Так, у пациентов с КТ II ОЛЖН концентрация цитокина составила 30,5 [13,0; 65,0] пг/мл, а во второй (КТ III) и третьей (КТ IV) подгруппах, соответственно, 12,7 [7,9; 17,0] пг/мл и 11,35 [7,6; 14,8] пг/мл, ( $p=0,0060$ ), (рисунок 3,2).



\* достоверность различий показателей,  $p < 0,05$

**Рисунок 3.2. – Концентрация TNF- $\alpha$  в сыворотке у пациентов разных групп в зависимости от тяжести ОЛЖН по классификации Т. Killip**

При проведении сравнительного анализа по показателям сывороточной концентрации IL-10 нами установлено отсутствие значимых различий у пациентов с ИМ в зависимости от класса тяжести ОЛЖН, ( $p=0,4912$ ). Не выявлено существенных различий между группами пациентов с ИМ и при определении содержания IL18,  $p=0,6939$ .

При оценке ростовых факторов получены следующие результаты. Различия в содержании TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 2, установленные у пациентов первой подгруппы (КТ II), второй (КТ III) и третьей подгруппах обследованных, не достигли статистически значимых значений,  $p=0,8027$  и  $p=0,3378$ , соответственно. Подобная ситуация наблюдалась и в отношении

VEGF. Так, его уровень в сыворотке крови у пациентов практически не различался по средним значениям,  $p=0,8144$ .

Нами показано отсутствие взаимосвязи между уровнями хемокинов и степенью тяжести ОЛЖН у пациентов с ИМ. Так, в подгруппах с КТ II, КТ III и КТ IV концентрации ICAM были сопоставимы,  $p=0,4304$ . При оценке показателей содержания MCP-1 у пациентов с ИМ не установлено достоверных различий в содержании данного хемокина между группами,  $p=0,1074$ , (таблица 3.4).

Таблица 3.4. – Уровни IL-10, IL-18, TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, VEGF, ICAM и MCP-1 в сыворотке у пациентов разных групп в зависимости от тяжести ОЛЖН по T.Killip

Показатель	Класс тяжести ОЛЖН по классификации T. Killip			P
	II	III	IV	
IL-10, пг/мл	6,3 [4,0; 7,0]	4,35 [3,0; 9,0]	4,3 [2,0; 9,2]	0,4912
IL-18, пг/мл	737 [455; 1100]	630 [435;830]	665 [430;840]	0,6939
TGF- $\beta$ 1, пг/мл	5475 [2500; 10000]	6875 [2750; 16250]	7350 [1950; 16000]	0,8027
TGF- $\beta$ 2, пг/мл	2110 [1350;4000]	1565 [1200; 3250]	1485 [1000; 2000]	0,3378
VEGF, пг/мл	18,3 [10,4; 32,0]	15,4 [10,7; 35,0]	16,9 [12,8; 40,0]	0,8144
ICAM, нг/мл	149 [65; 230]	120 [100; 162,5]	195 [83; 430]	0,4304
MCP-1,пг/мл	32,5 [3,4; 76,0]	40,0 [27,0; 69,0]	25,0 [4,0; 35,0]	0,1074

Полученные выводы согласуются с данными литературы. Результаты исследования показали, что нестабильное течение ИБС, острый ИМ, к примеру, связаны с повышением уровней провоспалительных цитокинов и подавлением активности некоторых противовоспалительных цитокинов. Изменения профиля цитокинов крови при развитии острого ИМ связаны с тем, что высокая активность воспалительного процесса в склонной к разрушению бляшке определяется наличием в ней

активированных макрофагов, высвобождающих про- и противовоспалительные цитокины [44]. Кроме того, у пациентов с тяжелым течением ИБС существует взаимосвязь между показателями, характеризующими иммуновоспалительные реакции, и клинико-функциональными параметрами [59, 165].

Полученный результат, на наш взгляд, может быть обусловлен компенсаторными механизмами, поскольку иммунный ответ организма определяется балансом между различными провоспалительными цитокинами, обладающими схожими свойствами [33, 73].

## **Выводы**

Таким образом, на основании проведенных нами исследований и результатов, изложенных в главе 3, можно выделить следующие особенности воспалительного ответа у пациентов с разной формой ИБС.

1. У пациентов с острым ИМ по сравнению с обследованными лицами со стабильным течением ИБС отмечено повышение активности системного воспаления, что отражается в повышении уровней провоспалительного цитокина IL-6 в 2,5 раза и снижении противовоспалительных цитокинов IL-10 в 2 раза, а также повышения уровня хемоаттрактанта MCP-1.

2. Компенсаторная защитная реакция в развитии воспалительного процесса на начальном этапе острого ИМ реализуется за счет увеличения секреции трансформирующего ростового фактора TGF- $\beta$ 2.

3. Установлено, что степень выраженности ОЛЖН у пациентов с острым ИМ сопровождается повышением показателей, характеризующих активность воспаления. Класс тяжести ОЛЖН у пациентов с ИМ ассоциирован с повышением выработки медиаторов воспаления и выражается в разном соотношении цитокинов: воспалительная реакция при выраженной клинике ОЛЖН (III–IV классы тяжести по классификации Т. Killip) реализуется за счет гиперпродукции провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1 $\beta$ , а при минимальных клинических проявлениях ОЛЖН (II класс тяжести по Т. Killip) – за счет повышения секреции TNF- $\alpha$ .

#### 4. Анализ влияния экстракорпоральной аутогемомангнитотерапии на динамику цитокинов в комплексном лечении острого инфаркта миокарда

На первом этапе исследования с целью исключения влияния проведенной реперфузионной терапии на уровни цитокинов в контрольных точках (7- и 21-е сутки течения острого ИМ) был проведен дополнительный анализ сывороточных показателей цитокинов, хемокинов и ростовых факторов в каждой из групп пациентов (таблицы 4.1 и 4.2).

Таблица 4.1. – Уровни цитокинов в сыворотке у пациентов с острым ИМ на фоне стандартной медикаментозной терапии с учетом выполнения реперфузионной терапии

Показатель		Пациенты с выполнением реперфузионной терапии (n=12)	Пациенты без выполнения реперфузионной терапии (n=10)	P
IL-1 $\beta$ , пг/мл	7-е сутки	11,5 [9,85; 12,0]	9,9 [9,0; 10,0]	0,0521
	21-е сутки	16,0 [12,5; 17,1]	15,1 [14,5; 17,8]	0,9232
IL-6, пг/мл	7-е сутки	29,0 [3,0; 32,5]	7,5 [6,0; 35,0]	0,6742
	21-е сутки	14,0 [7,25; 24,5]	4,5 [3,0; 15,0]	0,2547
IL-10, пг/мл	7-е сутки	5,85 [3,35; 11,4]	8,15 [2,0; 12,0]	0,8691
	21-е сутки	7,2 [6,7; 9,7]	6,25 [3,2; 10, 0]	0,4174
IL-18, пг/мл	7-е сутки	517,5 [360,0; 785,0]	362,5 [340,0; 490,0]	0,1592
	21-е сутки	400,0 [302,5; 497,0]	452,5 [335,0; 725,0]	0,4093
TNF- $\alpha$ , пг/мл	7-е сутки	13,6 [9,75; 15,82]	24,35 [13,2; 43,0]	0,2545
	21-е сутки	14,0 [12,5; 31,6]	26,5 [13,4; 57,0]	0,2272
TGF- $\beta$ 1, пг/мл	7-е сутки	3975 [2775; 7250]	16500 [4000; 25000]	0,0451*
	21-е сутки	11875 [3025; 19125]	9925 [4750; 16000]	0,8716
TGF- $\beta$ 2, пг/мл	7-е сутки	1050 [725; 1325]	1040 [750; 2000]	0,7713
	21-е сутки	1130 [1000; 2025]	1110 [900; 1580]	0,4968
VEGF, пг/мл	7-е сутки	23,0 [14,9; 37,0]	15,7 [11,0; 20,0]	0,3143
	21-е сутки	35,5 [14,1; 60,5]	42,0 [16,5; 47,0]	0,9237
ICAM, нг/мл	7-е сутки	116,5 [45,0; 410,0]	190,0 [75,0; 430,0]	0,6745
	21-е сутки	300,0 [185,0; 495,0]	217,5 [85,0; 320,0]	0,3463
MCP-1, пг/мл	7-е сутки	35,0 [16,5; 36,5]	34,5 [5,4; 38,0]	0,9238
	21-е сутки	34,0 [16,3; 43,0]	33,5 [4,6; 45,0]	0,7719

Примечание – \* – достоверность различий показателей, p<0,05

Как видно из приведенных выше данных, реперфузионная терапия не оказала значительного влияния на уровни цитокинов у пациентов с острым ИМ на фоне стандартного медикаментозного лечения. Исключение составляет сывороточный уровень TGF- $\beta$ 1.

Его концентрация в сыворотке крови у пациентов с проведенной реперфузионной терапией была в 4,1 раза ниже, чем в группе лиц, которым не выполнялась данная терапия,  $p=0,0451$ , полученные данные учитывались при проведении последующего анализа.

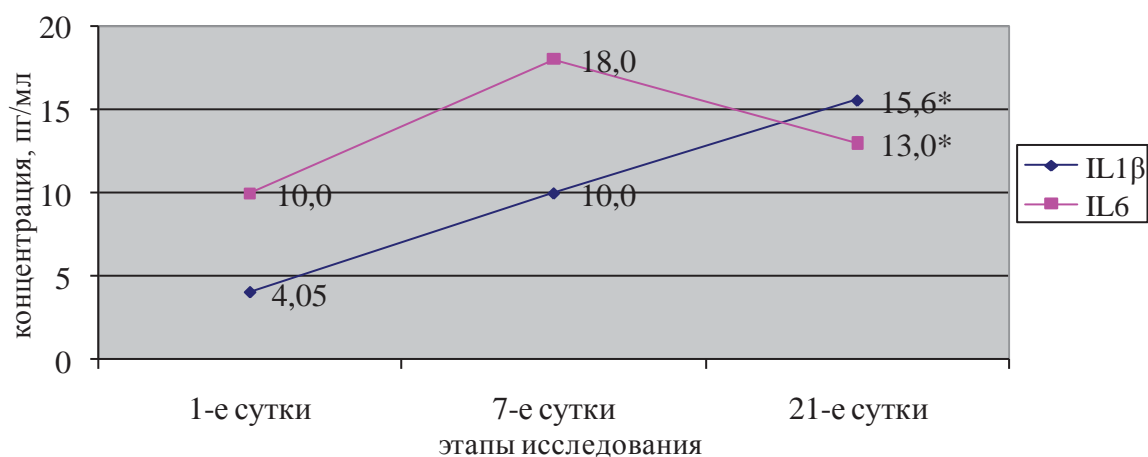
Отсутствовали также различия в уровнях цитокинов у пациентов с острым ИМ из группы комбинированного лечения (стандартная терапия + ЭАГМТ) с эпизодами реперфузионной терапии и без таковых, таблица 4.2.

Таблица 4.2. – Уровни цитокинов в сыворотке у пациентов с острым ИМ на фоне комбинированной терапии (стандартная медикаментозная терапия + ЭАГМТ) с учетом выполнения реперфузионной терапии

Показатель		Пациенты с выполнением реперфузионной терапии (n=35)	Пациенты без выполнения реперфузионной терапии (n=15)	P
IL-1 $\beta$ , пг/мл	7-е сутки	5,5 [3,6; 11,5]	5,0 [4,0; 8,6]	0,9991
	21-е сутки	9,0 [4,5; 14,08]	7,0 [5,5; 12,0]	0,9664
IL-6, пг/мл	7-е сутки	3,7 [0,1; 8,07]	3,0 [0,7; 12,0]	0,7377
	21-е сутки	1,5 [0,1; 11,0]	0,8 [0,0; 4,0]	0,4764
IL-10, пг/мл	7-е сутки	4,3 [0,3; 10,0]	6,0 [1,0; 12,4]	0,4378
	21-е сутки	4,0 [0,2; 5,9]	3,8 [0,1; 9,0]	0,7532
IL-18, пг/мл	7-е сутки	650,0 [495,0; 840,0]	615,0 [460,0; 740,0]	0,4621
	21-е сутки	670,0 [525,0; 790,0]	700,0 [400,0; 780,0]	0,7218
TNF- $\alpha$ , пг/мл	7-е сутки	13,0 [6,5; 16,0]	15,6 [7,4; 29,0]	0,3664
	21-е сутки	10,0 [7,9; 31,0]	9,5 [7,7; 31,0]	0,9335
TGF $\beta$ 1, пг/мл	7-е сутки	6400 [2700; 17500]	2680 [1950; 7500]	0,1087
	21-е сутки	2800 [2400; 16500]	2700 [1900; 6000]	0,5023
TGF- $\beta$ 2, пг/мл	7-е сутки	1550 [1100; 2780]	1900 [1230; 2730]	0,4385
	21-е сутки	2050 [1500; 2670]	2000 [1530; 4200]	0,4373
VEGF, пг/мл	7-е сутки	25,0 [13,8; 38,0]	31,0 [11,6; 42,0]	0,8015
	21-е сутки	32,0 [16,8; 40,0]	18,4 [12,0; 30,0]	0,1132
ICAM, нг/мл	7-е сутки	340,0 [257,0; 430,0]	310,0 [195,0; 480,0]	0,8177
	21-е сутки	560,0 [260,0; 900,0]	850,0 [300,0; 1200,0]	0,5023
MCP-1, пг/мл	7-е сутки	4,6 [3,4; 37,0]	15,0 [4,0; 60,0]	0,7532
	21-е сутки	4,8 [3,5; 58,0]	25,0 [4,0; 56,0]	0,7856

Согласно литературным источникам, чем более выражены клинические проявления ИБС, тем выше концентрация различных компонентов воспалительного каскада [119]. Так, у пациентов с острым ИМ наблюдаются следующие изменения в содержании цитокинов, хемокинов и факторов роста в зависимости от проводимой терапии.

На фоне традиционной терапии наблюдалось существенное повышение уровней ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 по сравнению с исходными данными: с 4,05 [3,5; 5,0] до 15,6 [13,0; 17,8] пг/мл,  $p < 0,0001$  и с 10,0 [3,0; 16,0] до 13,0 [3,0; 17,0] пг/мл,  $p < 0,0026$ , соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о медленном прогрессировании воспалительного процесса, так как установлено, что данные цитокины могут индуцировать большую часть местных и общих проявлений воспалительной реакции в пораженных коронарных сосудах. Это достигается через повышение адгезивности эндотелия сосудов к клеткам крови, увеличение прокоагулятивной активности крови [106, 281], рисунок 4.1.

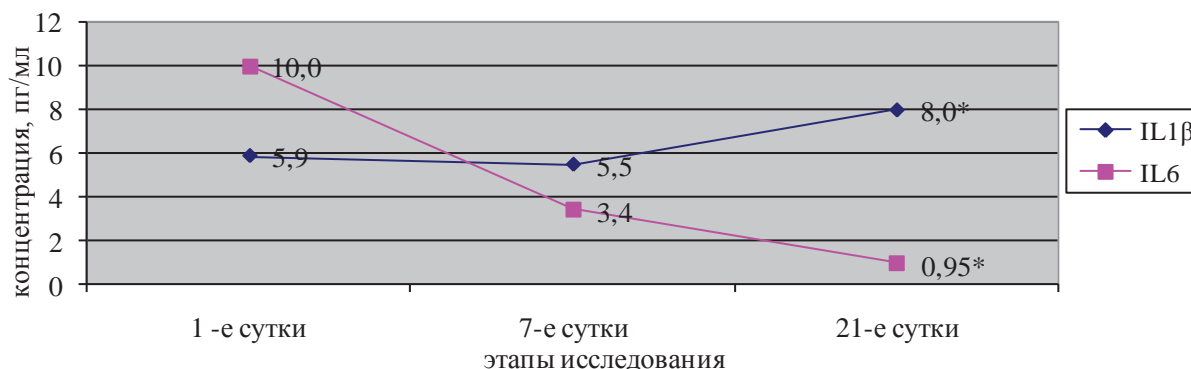


\* достоверность различий показателей,  $p < 0,05$

**Рисунок 4.1. – Динамика изменений концентраций провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 на фоне стандартной медикаментозной терапии острого ИМ**

На фоне лечения с использованием ЭАГМТ у пациентов с острым ИМ наблюдалось снижение провоспалительного цитокина ИЛ-6. Исходно концентрация данного медиатора у обследованных резидентов на первые сутки ИМ составила в среднем 10,0 [2,0; 31,0] пг/мл, к моменту окончания сеансов проведения ЭАГМТ снизилась до 3,4 [0,6; 12,0] пг/мл. На последнем этапе исследования уровень ИЛ-6 составлял лишь 0,95 [0,1; 8,0] пг/мл,  $p < 0,0002$ . Нами не наблюдалось снижения показателей воспаления по ИЛ-1 $\beta$  в условиях стандартной медикаментозной терапии, и не установлено влияния на уровни данного цитокина у пациентов с комбинированным лечением:

исходно 5,9 [4,1; 11,0] пг/мл и 8,0 [5,0; 13,5] пг/мл в конце изучаемого периода,  $p < 0,0166$ , рисунок 4.2.



\* достоверность различий показателей,  $p < 0,05$

**Рисунок 4.2. – Динамика изменений концентраций провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-6 на фоне комбинированной терапии острого ИМ (стандартная терапия медикаментозная +ЭАГМТ)**

При оценке динамики показателей противовоспалительного цитокина IL-10 у пациентов с ИМ в зависимости от проводимой терапии достоверных различий не получено. Так, в группе со стандартным медикаментозным лечением концентрация данного цитокина в 1-е, 7-е и 21-е сутки течения ИМ практически не различалась,  $p = 0,4588$ . Кроме того, на фоне стандартной терапии не было отмечено снижения уровня IL-18,  $p = 0,0997$ . Путем анализа уровней TNF-α при ИМ установлено, что различия в динамике цитокина как в группе со стандартным медикаментозным лечением, так и в группе пациентов с комбинированным лечением не достигли статистически значимых различий,  $p = 0,7332$ , таблица 4.3.

Таблица 4.3. – Показатели воспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с ИМ на фоне стандартной медикаментозной терапии

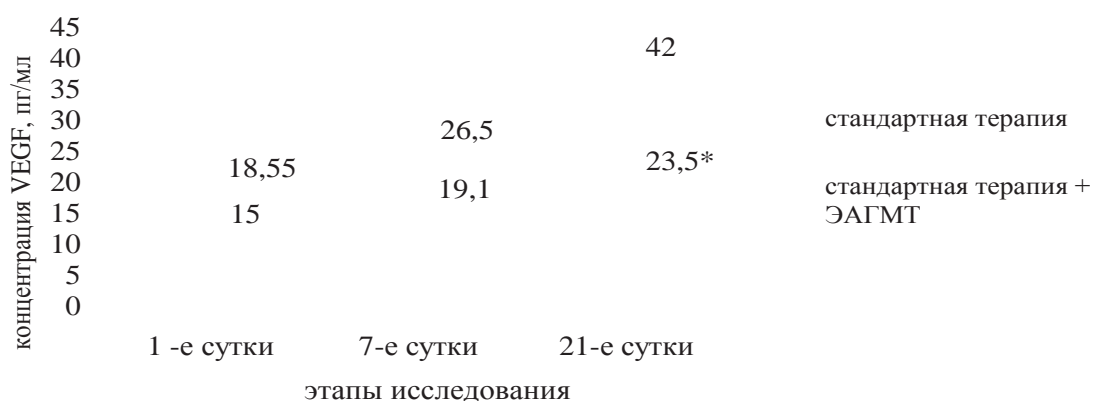
Показатель	Стандартная терапия (n=22)			P
	1-е сутки	7-е сутки	21-е сутки	
IL-10, пг/мл	6,8 [4,7; 10,0]	7,0 [2,0; 12,0]	7,1 [3,6; 10,0]	0,4588
IL-18, пг/мл	592,5 [445; 850]	430 [340; 560]	400 [320; 510]	0,0997
TNF-α, пг/мл	14,8 [12,5; 50,0]	13,7 [13,0; 35,0]	15,1 [12,7; 48,0]	0,7332

При определении концентрации IL-10 в сыворотке крови у пациентов группы с комбинированным лечением (стандартная медикаментозная терапия + ЭАГМТ) также не было получено достоверных изменений в динамике противовоспалительного цитокина,  $p=0,0697$ . Подобная ситуация наблюдалась и в отношении провоспалительных цитокинов IL-18 и TNF- $\alpha$ ,  $p=0,9358$  и  $p=0,6019$ , соответственно (таблица 4.4).

Таблица 4.4. – Показатели воспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с ИМ на фоне стандартной медикаментозной терапии в сочетании с ЭАГМТ

Показатель	Стандартная терапия + ЭАГМТ (n=50)			P
	1-е сутки	7-е сутки	21-е сутки	
IL-10, пг/мл	4,15 [3,0; 7,0]	5,4 [0,3; 12,2]	4,0 [0,2; 6,9]	0,0697
IL-18, пг/мл	670 [430; 840]	650 [495; 820]	670 [480; 785]	0,9358
TNF- $\alpha$ , пг/мл	10,5 [7,5; 17,0]	13,5 [7,0; 17,0]	9,75 [7,9; 31,0]	0,6019

При комбинированном лечении пациентов с ИМ были получены результаты, указывающие на улучшение репарации и восстановление функции поврежденного миокарда за счет влияния ЭАГМТ ростовые факторы. Нами отмечено увеличение продукции VEGF: 23,5 [16,0; 40,0] против 15,0 [11,0; 31,0] пг/мл в начале лечения,  $p<0,0153$  (рисунок 4.3).

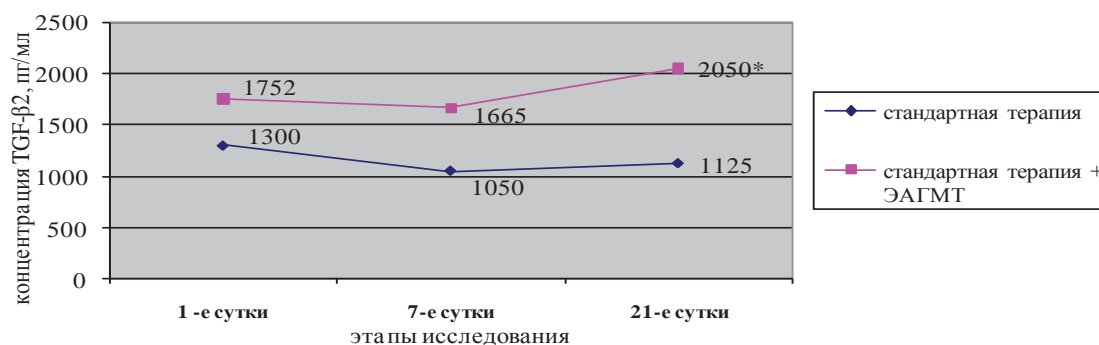


\* достоверность различий показателей,  $p<0,05$

**Рисунок 4.3. – Динамика изменения концентрации VEGF на фоне комбинированной терапии у пациентов с острым ИМ**

Эндотелиальный фактор роста играет значимую роль в формировании новых коронарных артериол [66, 297]. Giurgea A.G. считает, что VEGF, продуцируемый мононуклеарами периферической крови, способствует ангиогенезу и реэндотелизации у пациентов с ИМ [271]. Кроме того, согласно результатам исследования REVASC, введение генно-инженерного фактора роста продемонстрировало клиническое улучшение у пациентов с ИБС [84, 153]. Надо отметить, что максимальные значения VEGF были получены после окончания курса ЭАГМТ, на 7-е сутки течения острого ИМ, и составили 26,5 [13,8; 38,0] пг/мл.

Некоторый дополнительный кардиопротекторный эффект при комбинированном лечении нами получен за счет увеличения продукции TGF- $\beta$ 2: 2050 [1500; 2700] пг/мл при исходном уровне 1752 [1350; 3300] пг/мл,  $p < 0,0490$ . TGF- $\beta$ 2 способствует усилению пролиферации миофибробластов и увеличению времени переносимости гипоксии кардиомиоцитами, стимулирует их рост [222]. Регуляторное влияние TGF- $\beta$ 2 на функциональную активность клеток кровеносных сосудов свидетельствует о его возможности влиять на образование новых капилляров. При этом известно, что TGF- $\beta$ 2 обладает сильным противовоспалительным действием на клетки сосудов [250, 275].



\* достоверность различий показателей  $p < 0,05$

**Рисунок 4.4. – Динамика изменения концентрации TGF- $\beta$ 2 на фоне комбинированной терапии у пациентов с острым ИМ**

Данных о влиянии ЭАГМТ на сывороточный уровень TGF- $\beta$ 1 получено не было. В группе с комбинированным лечением (стандартная медикаментозная терапия + ЭАГМТ) сывороточный уровень TGF- $\beta$ 1 на 1-е сутки составил 6375 [2000; 13900] пг/мл, на 7-е и 21-е сутки 5125 [2000; 15000] пг/мл и 2775 [2400;8800] пг/мл, соответственно ( $p=0,6669$ ).

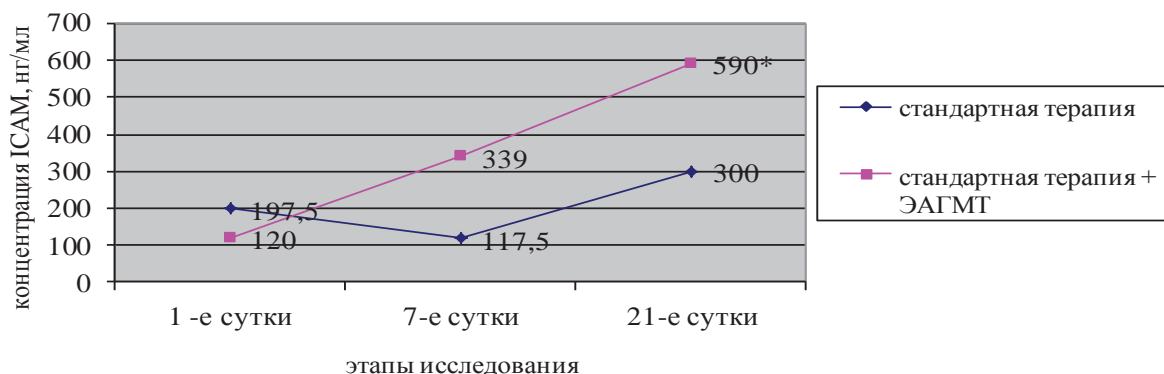
При анализе данных, характеризующих секрецию VEGF в группе со стандартным лечением, достоверных различий не получено: уровни этого ростового фактора на 1-е сутки и в конце исследования не различались,  $p=0,1060$ . Подобная картина наблюдалась и при изучении показателей трансформирующих факторов роста TGF- $\beta$ <sub>1</sub> и TGF- $\beta$ <sub>2</sub> у пациентов данной категории. Так, при использовании только медикаментозного лечения ИМ отсутствовала динамика в уровнях данных цитокинов,  $p<0,3841$  и  $p<0,3854$ , соответственно, таблица 4.5.

Таблица 4.5. – Показатели сывороточного уровня ростовых факторов у пациентов с ИМ на фоне стандартной терапии

Показатель	Стандартная терапия (n=22)			P
	1-е сутки	7-е сутки	21-е сутки	
TGF- $\beta$ <sub>1</sub> , пг/мл	7500 [3200; 16000]	5250 [2850; 16000]	11250 [4000; 17750]	0,3841
TGF- $\beta$ <sub>2</sub> , пг/мл	1300 [750; 1700]	1050 [750; 1450]	1125 [900; 1530]	0,3854
VEGF, пг/мл	18,55 [16,2; 40,0]	19,1 [13,8; 46,0]	42,0 [16,5; 47,0]	0,1060

Установлено, что у пациентов с острыми коронарными событиями адгезия нейтрофилов к эндотелию происходит гораздо активнее, чем у пациентов со стабильной ИБС, а их миграция в очаг повреждения опосредована молекулами, обеспечивающими контакт лейкоцитов с эндотелием сосудов. Стандартная терапия в сочетании с курсами ЭАГМТ не позволила нам добиться уменьшения продукции ICAM-1, однако позволила достоверно уменьшить уровень хемокина MCP-1.

Высокий уровень ICAM-1 сохранялся на протяжении всего периода наблюдения и имел тенденцию к увеличению на 21-е сутки в группе пациентов со стандартным медикаментозным лечением – 300,0 [155; 365] нг/мл и достоверно увеличивался в группе с комбинированным лечением – 590 [300; 940] нг/мл,  $p<0,0001$  (рисунок 4.5).

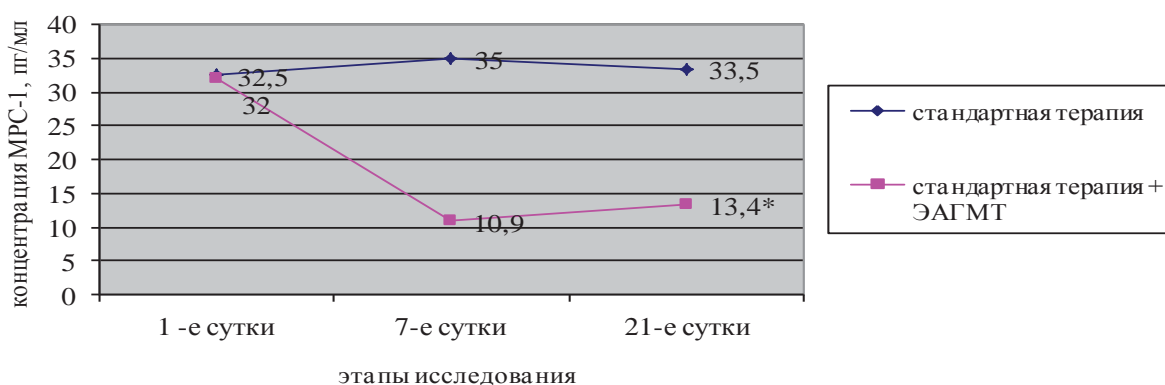


\* достоверность различий показателей,  $p < 0,05$

**Рисунок 4.5. – Динамика изменения концентрации ICAM на фоне разных видов терапии у пациентов с острым ИМ**

Полученные результаты согласуются с литературными данными. Установлено, что у пациентов с ОКС уровень ICAM-1 в крови существенно увеличивается в острый период заболевания, сохраняется повышенным в течение 3-6 месяцев, а снижается лишь к концу 12-го месяца наблюдения [52, 117, 209].

С другой стороны, на фоне лечения с использованием ЭАГМТ у пациентов с ИМ наблюдалось снижение МСР-1 до 13,4 [3,5; 64,0] пг/мл (исходно 32,0 [4,5; 70,0] пг/мл),  $p < 0,0202$ . Это свидетельствует об угасании воспалительного процесса [93, 258, 273], рисунок 4.6.



\* достоверность различий показателей,  $p < 0,05$

**Рисунок 4.6. – Динамика изменения концентрации МСР-1 на фоне разных видов терапии у пациентов с острым ИМ**

## Выводы

Таким образом, на основании проведенных нами исследований и их результатов, изложенных в главе 4, можно выделить следующие особенности влияния ЭАГМТ на цитокиновый профиль пациентов с ИМ.

1. На фоне ЭАГМТ произошло снижение уровней провоспалительных цитокинов (MCP-1, IL-6), что подтверждает выраженное противовоспалительное действие ЭАГМТ.

2. Наблюдается стимуляция образования ростовых факторов VEGF и TGF- $\beta$ 2, что подтверждает дополнительный репаративный и кардиопротекторный эффекты аутогемамагнитотерапии.

3. Сеансы ЭАГМТ пациенты с ИМ переносили хорошо, побочных реакций не зарегистрировано. Полученные результаты позволяют рекомендовать данный метод в качестве дополнения к стандартной схеме лечения ИМ.

### 5. Анализ влияния полиморфизма генов TNF- $\alpha$ (G-308A) и IL-10 (G-1082A) при инфаркте миокарда на экспрессию про- и противовоспалительных цитокинов

В настоящем исследовании изучалось влияние полиморфизма генов TNF- $\alpha$  (G-308A) и IL-10 (G-1082A) при ИМ на экспрессию соответствующих про- и противовоспалительных цитокинов.

В ходе анализа выполненных молекулярно-генетических исследований установлены следующие частоты генетического полиморфизма, таблица 5.1.

Таблица 5.1. – Частота генотипов по полиморфизму TGF- $\alpha$  (G-308A).  
Группа 1 (пациенты с установленным ИМ) и группа 2 (практически здоровые)

Полиморфизм	Генотипы	Группа 1 (пациенты с ИМ) n=87		Группа 2 (здоровые) n=12		Критерий Пирсона, p
		n	частота	n	частота	
TNF- $\alpha$ (G-308A)	G/G	69	79,31%	1	91,67%	0,5951
	G/A	18	20,69%	1	8,33%	
	A/A	0	0,00%	0	0,00%	
Равновесие Харди-Вайнберга, p-значение		0,2818		0,8803		

Так, при определении полиморфизма TNF- $\alpha$  (G-308A) в контрольной группе (практически здоровые обследованные лица) состояние аллеля G/G (нормальная гомозигота) наблюдалось у 11 (91,67%), гетерозиготное состояние у 1 (8,33%) человека. Среди пациентов с ИМ у 69 (79,31%) определен генотип G/G, у 18 (20,69%) – гетерозиготное состояние аллелей. Мутантное состояние аллелей не обнаружено ни в одной из групп. В ходе статистического анализа нами не выявлено также различий между группой пациентов с верифицированным ИМ и группой здоровых лиц при анализе полиморфизма G-308A гена TNF- $\alpha$ . Результаты нашего исследования перекликаются с данными, полученными при исследовании влияния полиморфизма гена TNF- $\alpha$  в позиции G-308A на развитие ИМ у европейцев [86, 123, 189].

Иная картина наблюдалась при анализе генетического полиморфизма противовоспалительного цитокина IL-10. В ходе исследования были установлены частоты: генетического полиморфизма IL-10 (G-1082A) у 3 (25,0%) обследованных лиц контрольной группы наблюдалось G/G – состояние аллелей, расцененное как нормальная гомозигота, у 9 (75,0%) пациентов – G/A, гетерозигота. В исследуемой группе у 55 (65,22%) лиц выявлено G/G-состояние аллелей, у 32 (36,78%) – гетерозиготное состояние аллелей. У обследованных пациентов двух групп мутантное состояние аллелей A/A не выявлено (таблица 5.2).

Таблица 5.2. – Частота генотипов по полиморфизму IL-10 (G-1082A).  
Группа 1 (пациенты с установленным ИМ) и группа 2 (практически здоровые)

Полиморфизм	Генотипы	Группа 1 (пациенты с ИМ) n =87		Группа 2 (здоровые) n=12		Критерий Пирсона, P
		n	частота	n	частота	
IL-10 (G-1082A)	G/G	55	65,22%	3	25,00%	0,0418*
	G/A	32	36,78%	9	75,00%	
	A/A	0	0,00%	0	0,00%	
Равновесие Харди–Вайнберга, p-значение		0,0356*		0,0377*		

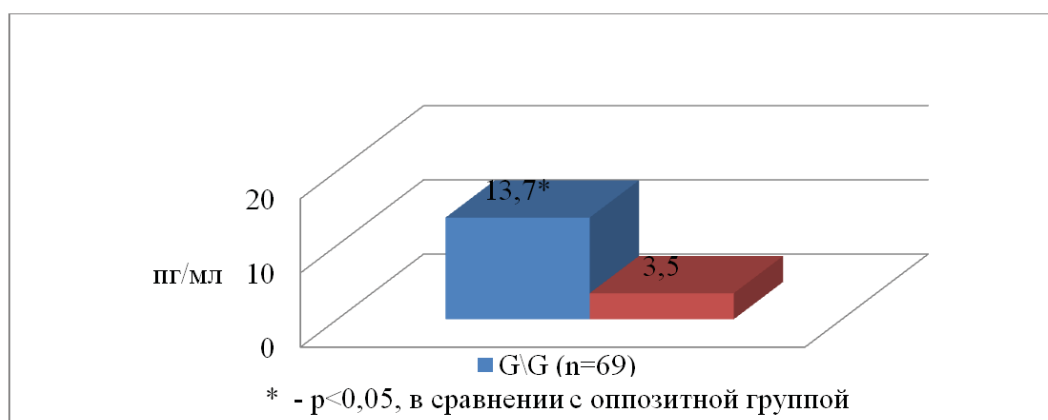
Примечание – \* – отмечено статистически достоверное различие, p<0,05

Как видно из представленных данных, у пациентов с ИМ наблюдалось накопление генотипа G/G локуса IL-10 (G-1082A),  $p < 0,04$ . В то же время встречаемость генотипа G/A рассматриваемого локуса в группе пациентов с ИМ была более чем в 2 раза ниже в сравнении с группой практически здоровых обследованных лиц.

В целях поиска конкретных механизмов реализации генетической предрасположенности или устойчивости индивидуума к развитию атеросклеротического процесса в коронарных сосудах и возникновению острых состояний у пациентов с ИБС проведен анализ уровня воспалительных и противовоспалительных цитокинов в ассоциации с фенотипическими маркерами предрасположенности к инициации ИБС.

Так, TNF- $\alpha$  является ключевым медиатором формирования и прогрессирования атеросклероза сосудов и одним из главных факторов ИБС, а повышение его продукции рассматривают как одну из важных причин дестабилизации ИБС [87]. Концентрация в плазме TNF- $\alpha$  ассоциирована со степенью развития раннего атеросклероза и коррелирует с метаболическими изменениями, считающимися важными для васкулярных процессов [240].

В независимо проведенных исследованиях анализа SNP-полиморфизма в позициях -308 выявлена корреляция с уровнем транскрипционной активности промоторного гена TNF- $\alpha$ , а, следовательно, с уровнем продукции цитокина [168]. Сопоставление показателей в зависимости от генотипа TNF- $\alpha$  (G-308A) представлено на рисунке 5.1.

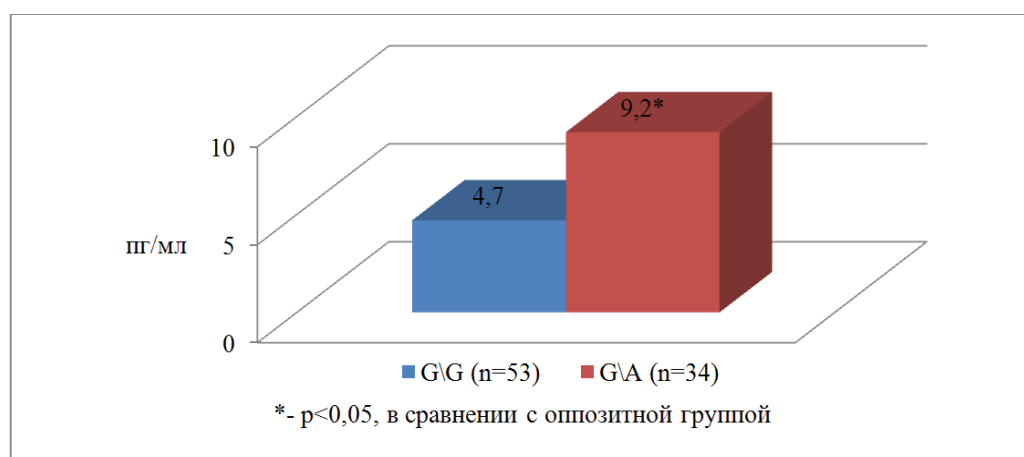


**Рисунок 5.1. – Уровень фактора некроза опухолей- $\alpha$  в зависимости от генотипа TNF- $\alpha$  (G-308A)**

Таким образом, увеличение исходных значений цитокина в группе пациентов с фенотипом G/G по сравнению с группой G/A-позитивных индивидуумов достоверно ( $p < 0,0009$ ): 13,7 (7,8; 20,0) пг/мл и 3,5 (6,0; 8,2), соответственно.

Эти данные подтверждает и то, что А.О. Шевченко с соавторами выявили снижение риска развития ИБС и ИМ у носителей гетерозиготного варианта в позиции -308 гена TNF- $\alpha$  по сравнению с таковым у здоровых лиц [77]. Вероятно, именно наличие мутантного и дикого аллелей в генотипе является фактором физиологической стабильности экспрессии гена [1].

Во многих исследованиях показано, что изменение уровня IL-10 не только смягчает развитие атеросклероза, но и снижает повреждение тканей. Производство IL-10 в организме человека генетически детерминировано [96, 129, 188]. Показатели уровней IL-10 генотипов G/A и G/G представлены на рисунке 5.2.



**Рисунок 5.2. – Уровень интерлейкина-10 в зависимости от генотипа IL-10 (G-1082A)**

При сопоставлении показателей IL-10 очевидно, что у обследованных лиц группы с ИМ с генотипом G/A определялась увеличенная продукция цитокина: при наличии нормального гомозиготного генотипа G/G уровень IL-10 составил 4,7 (3,0; 10,0) пг/мл, против 9,6 (4,0; 16,6) пг/мл, ( $p < 0,02$ ) у пациентов с гетерозиготным носительством G/A аллелей. Полиморфный маркер (G-1082A) гена IL-10, видимо, ассоциирован с регуляцией экспрессии гена IL-10, который способен регулировать выраженность воспалительной реакции и тем самым влиять на течение ИБС [129, 248]. Полученные нами результаты

перекликаются с работой L. Rees et al. в том, что аллель А дает в два раза увеличение транскрипционной активности IL-10 по сравнению с аллелем G, а повышение уровня IL-10, связанного с улучшением прогноза у пациентов с ИМ, обладает протекторным свойством: генотип G/A локуса IL-10 (G-1082A) [129, 249, 259].

## **Выводы**

Таким образом, на основании проведенных нами исследований и их результатов, изложенных в главе 5, можно сделать следующие выводы.

1. Выявлено отсутствие ассоциации полиморфизма G-308A гена TNF- $\alpha$  с развитием ИМ в выборке населения г. Гродно.

2. Установлено, что генотип G/G полиморфного маркера G(-308)A гена TNF- $\alpha$  связан с более высокой продукцией фактора некроза опухолей по сравнению с генотипом G\A.

3. Полученные различия в распределении генотипов между пациентами с ИМ и группой здоровых лиц полиморфного варианта G-1082A гена IL-10 (преобладание генотипа G/G) свидетельствуют об ассоциации данного полиморфизма с развитием ИМ у населения г. Гродно.

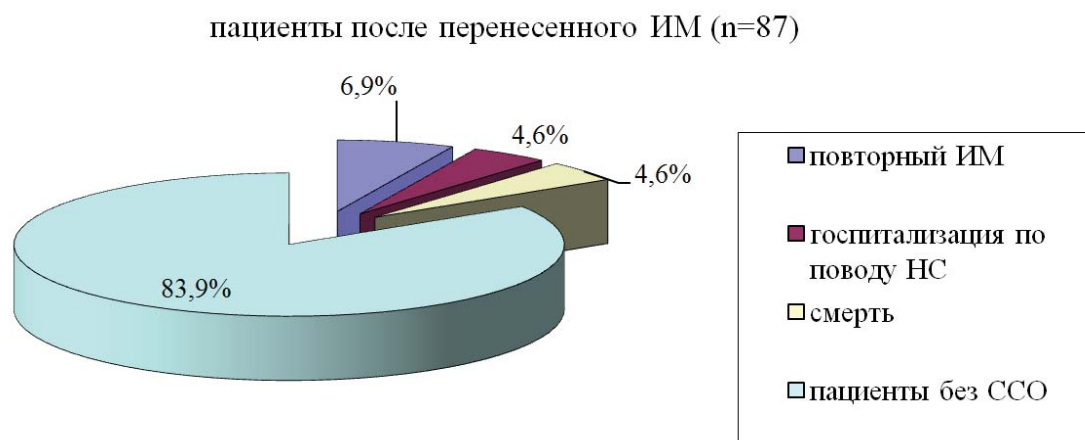
4. Носительство данного генотипа G\G сопровождается меньшей продукцией данного цитокина, а генотип G\A локуса IL-10 (G-1082A) обладает протекторным свойством и сопровождается гиперсекрецией IL-10.

## **6. Анализ ассоциации молекулярно-генетических маркеров и вида проводимой терапии с прогнозом у пациентов с инфарктом миокарда**

На первом этапе исследования был проведен анализ данных о наступлении неблагоприятных ССО в зависимости от полиморфизма генов 2-х представителей цитокиновой сети: провоспалительного TNF- $\alpha$  и IL-10, обладающего выраженными противовоспалительными свойствами.

Всего наблюдалось 87 человек, из них у 14 (16,09%) пациентов зарегистрировано развитие комбинированной конечной точки. Летальность составила 4,6% (умерли 4 человека), у 6 (6,9%) развились повторные ИМ. Обострение

ишемической болезни сердца (нестабильная стенокардия), потребовавшее госпитализации, зарегистрировано у 4 (4,6%) пациентов, рисунок 6.1.



**Рисунок 6.1. – Частота неблагоприятных исходов, происшедших у пациентов за 3-летний период наблюдения после перенесенного ИМ**

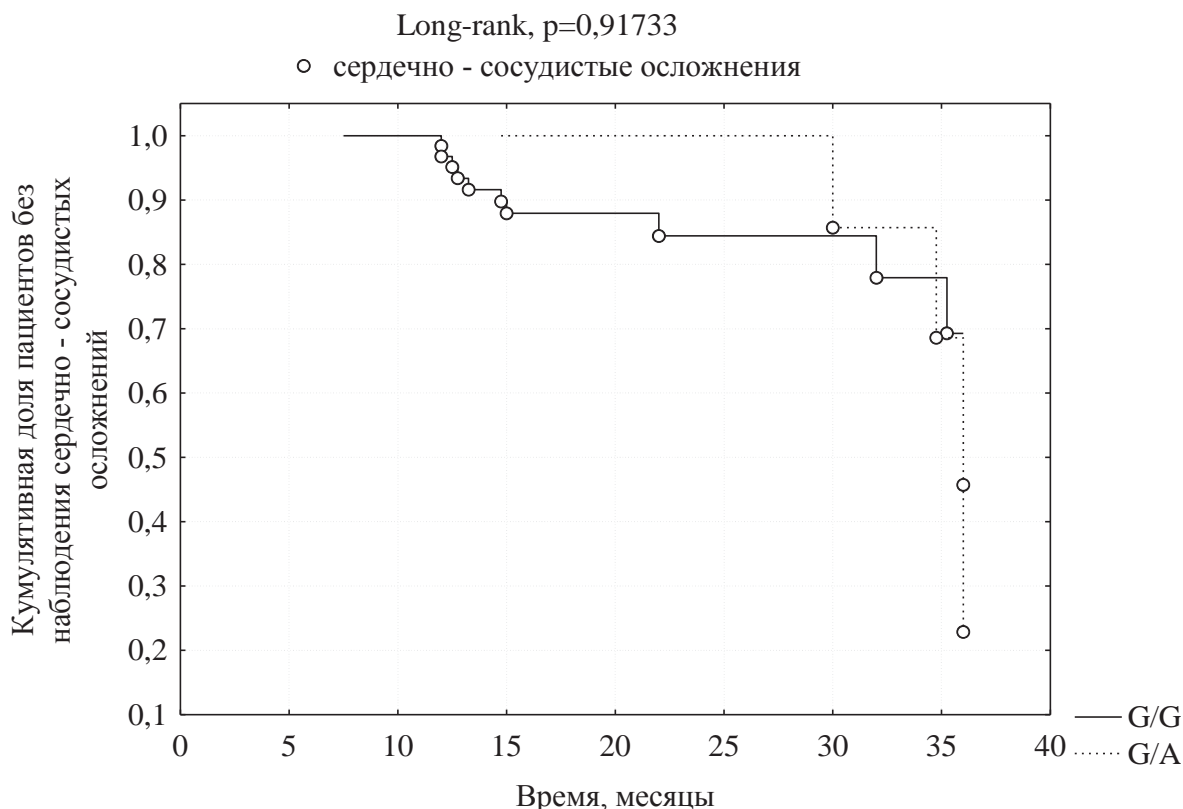
Для каждого из исследованных генов проводили сравнение частот генотипов выбранных полиморфных участков у пациентов с ИМ с ССО и без таковых.

На момент анализа в группе пациентов с ССО доля генотипа G/G полиморфизма TNF- $\alpha$  (G-308A) составила 71,43% (10 человек из 14), а в группе без неблагоприятных сердечно-сосудистых событий – 80,82% (59 пациентов из 73). Доля обследованных лиц с генотипом G/A среди пациентов ИМ с ССО и без таковых, соответственно, составила 28,57 и 19,18%.

**Таблица 6.1. – Распределение генотипов полиморфизма гена TNF- $\alpha$  (G-308A) у пациентов, перенесших ИМ, с неблагоприятными ССО и без таковых за 3-летний период наблюдения**

Полиморфизм	Генотипы	Пациенты с ССО после ИМ (n=14)		Пациенты без ССО после ИМ (n=73)		P, точный критерий Фишера
		n	частота	n	частота	
TNF- $\alpha$ (G-308A)	G/G	10	71,43%	59	80,82%	>0,05
	G/A	4	28,57%	14	19,18%	
	A/A	0	0,00%	0	0,00%	

По данным 3-летнего наблюдения, различия в частоте носительства генотипа G/A и G/G в группе пациентов с неблагоприятными ССО после перенесенного ИМ и без таковых не достигали уровня значимости. Анализ по методу Каплан-Мейера гена TNF- $\alpha$  (G-308A) не выявил значимых различий в динамике развития ССО в зависимости от носительства нормального гомо- либо гетерозиготного генотипа по полиморфизму гена TNF- $\alpha$  (G-308A),  $p=0,91733$ , рисунок 6.2.



**Рисунок 6.2. – Кумулятивные кривые наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (по методу Kaplan – Meier) у пациентов с ИМ в зависимости от полиморфизма гена TNF- $\alpha$  (G-308A) за 3-летний период**

При анализе полиморфизма гена противовоспалительного цитокина IL-10 установлены следующие закономерности. Доля обследованных лиц с генотипом G/A среди пациентов с ИМ с неблагоприятными ССО и без таковых, соответственно, составила 30,77 и 40,54%. При анализе распределения частот полиморфизма IL-10 (G-1082A) в группе пациентов с ССО доля генотипа G/G составила 71,43% (10 чел. из 14), а в группе

пациентов без сердечно-сосудистых событий – 58,9% (43 чел. из 73). Доля обследованных лиц с генотипом G/A среди пациентов, перенесших ИМ, с ССО и без таковых, соответственно, составила 28,57 и 41,1%, таблица 6.2.

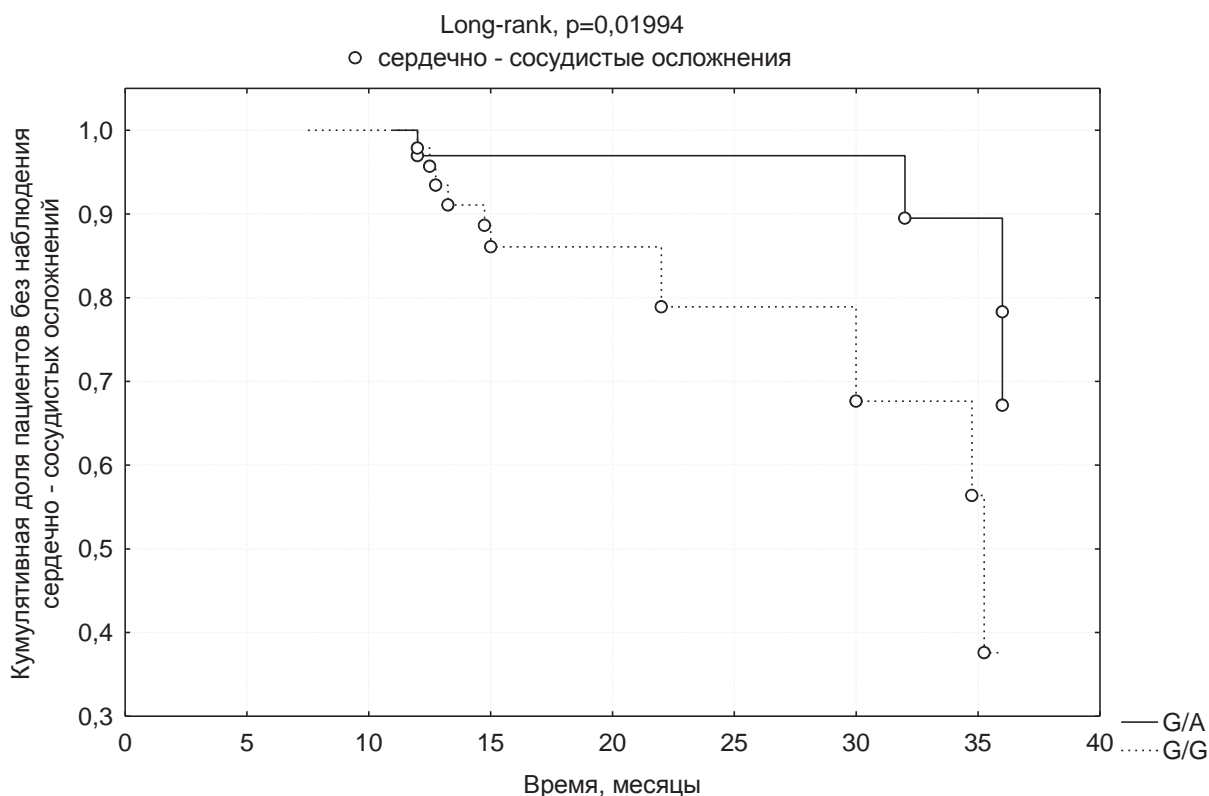
Таблица 6.2. – Распределение частот генотипов полиморфного участка G-1082A гена IL-10 у пациентов с ИМ с неблагоприятными сердечно-сосудистыми осложнениями и без таковых за 3-летний период наблюдения

Полиморфизм	Генотипы	Пациенты с ССО после ИМ (n=14)		Пациенты без ССО после ИМ (n=73)		P, точный критерий Фишера
		n	частота	n	частота	
IL-10 (G-1082A)	G/G	10	71,43%	43	58,9%	>0,05
	G/A	4	28,57%	30	41,1%	
	A/A	0	0,00%	0	0,00%	

В ходе анализа не получено достоверных различий в частоте встречаемости генотипов G/A и G/G полиморфного участка G-1082A гена IL-10 у пациентов, перенесших ИМ, с ССО и без таковых.

Проведен анализ развития ССО по методу Каплана – Мейера в зависимости от носительства генотипа полиморфного участка IL-10 (G-1082A) у пациентов после перенесенного ИМ, обнаружилось существенные различия в частоте их развития.

Анализ 3-летнего наблюдения за возможными неблагоприятными исходами по методу Каплана – Мейера у пациентов, перенесших ИМ, в зависимости от выявленного генотипа IL-10 (G-1082A) обнаружил существенное различие в его величинах. К завершению срока наблюдения (36 мес.) кумулятивная доля пациентов без неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была выше у обследованных лиц с генотипом G/A и составила 0,66 против 0,37 в группе пациентов с ИМ с генотипом G/G. Различия кривых наступления неблагоприятных исходов в сравниваемых группах оказались достоверными ( $p=0,01994$ ), рисунок 6.3.



**Рисунок 6.3. – Кумулятивные кривые наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (по методу Каплана – Мейера) у пациентов с ИМ в зависимости от полиморфизма гена IL-10 (G-1082A) за 3-летний период наблюдения**

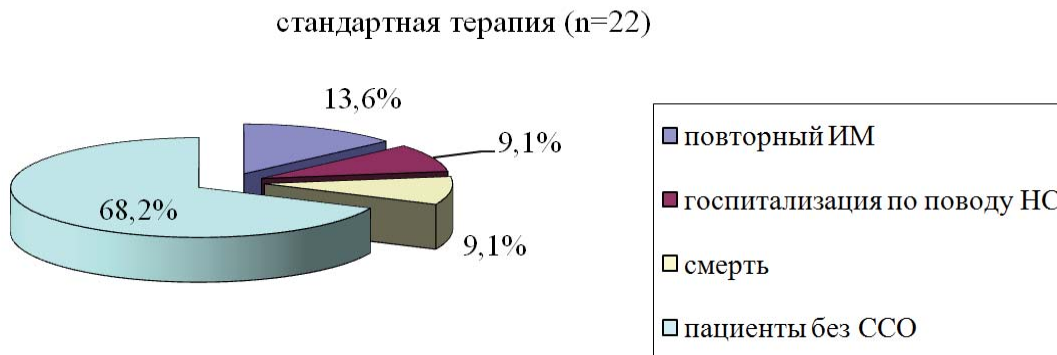
При проведении регрессионного анализа в группе пациентов с ИМ выявлена достоверная связь между развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и генотипом полиморфного участка G-1082A провоспалительного цитокина IL-10. Так, носительство генотипа G/A ассоциировано с более низкой вероятностью развития ССО у обследованных лиц, перенесших ИМ: ОР (относительный риск) составил 0,24 при 95% ДИ (доверительный интервал) от 0,04 до 1,24,  $p=0,0162$ .

Таким образом, при 3-летнем наблюдении частота наступления ССО после перенесенного ИМ оказалась значительно ниже у пациентов с генотипом G/A, чем у пациентов с генотипом G/G цитокина IL-10 (G-1082A).

На втором этапе анализа оценивалось влияние проводимой терапии на вероятность наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов, перенесших ИМ.

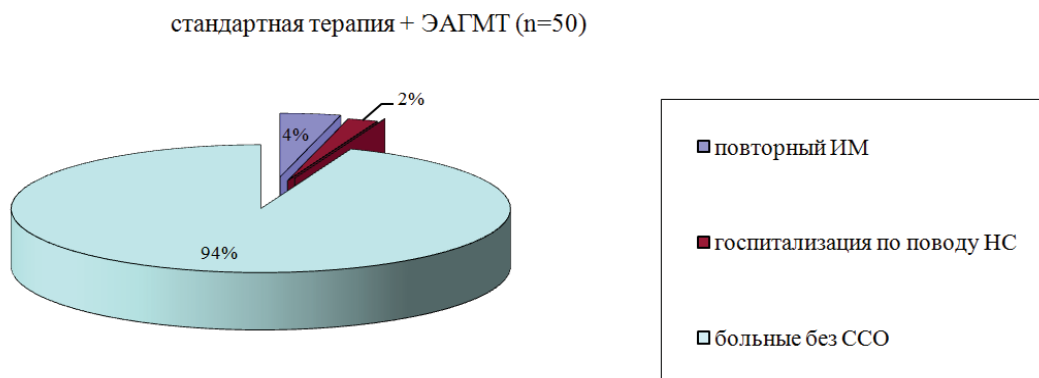
На момент анализа (спустя 3 года) в группе пациентов после перенесенного ИМ на фоне стандартного медикаментозного

лечения летальность составила 9,1% (умерли 2 человека из 22), у 3 (13,6%) пациентов развились повторные ИМ. Обострение ишемической болезни сердца (нестабильная стенокардия), обусловившая необходимость госпитализации, отмечалась у 2 (9,1%) пациентов (рисунок 6.4).



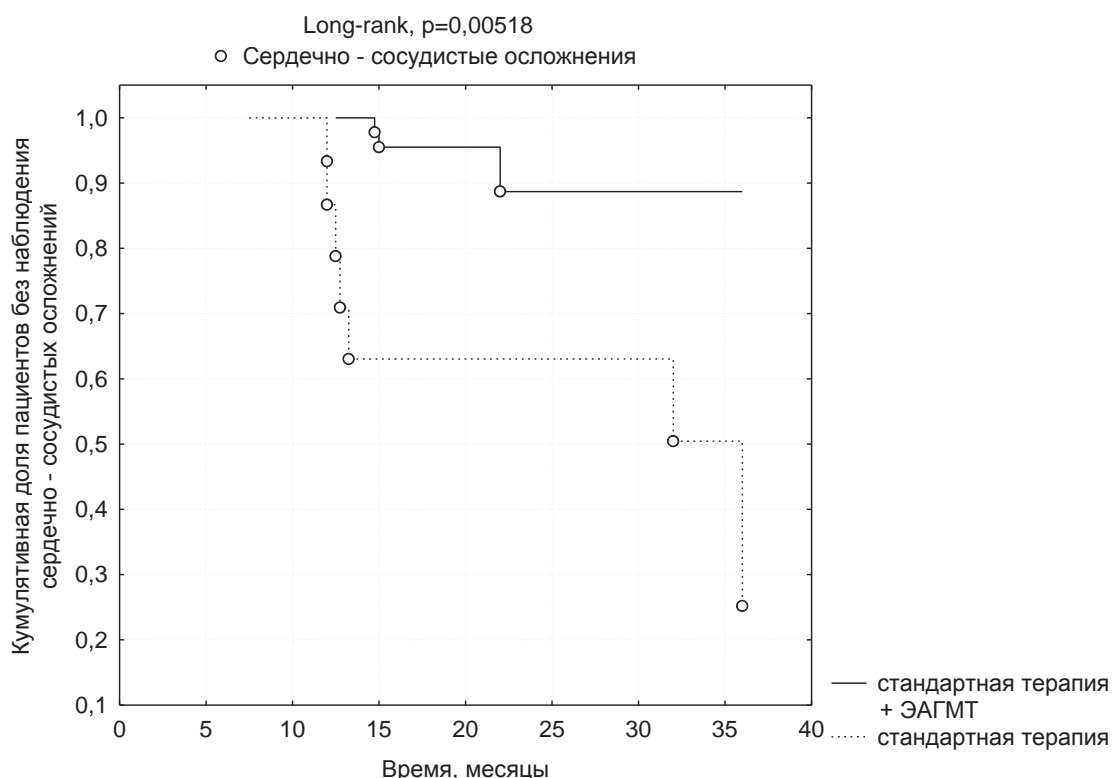
**Рисунок 6.4. – Частота сердечно-сосудистых осложнений, происшедших у пациентов за 3-летний период наблюдения после перенесенного ИМ в условиях стандартной терапии**

В группе пациентов с ИМ с применением комбинированного лечения (стандартная терапия + ЭАГМТ) летальных исходов не зафиксировано. Повторный ИМ зарегистрирован у 4% (2 пациента из 50), эпизод нестабильной стенокардии, потребовавший госпитализации, зарегистрирован у 1 чел., что составило 2% от общего числа опрошенных пациентов в группе с комбинированным лечением (рисунок 6.5).



**Рисунок 6.5. – Частота сердечно-сосудистых осложнений, происшедших у пациентов за 3-летний период наблюдения после перенесенного ИМ в условиях комбинированного лечения**

Был проведен анализ развития ССО, составляющих конечную комбинированную точку. На рисунке 6.6 приведены кривые неблагоприятных исходов у пациентов, перенесших ИМ, для каждой из групп (стандартная терапия, стандартная терапия + ЭАГМТ) в отдельности в течение 3-х лет. Анализ наступления возможных ССО в зависимости от вида проводимой терапии у пациентов с ИМ по методу Каплана – Мейера обнаружил достоверные различия (рисунок 6.6).



**Рисунок 6.6. – Кумулятивные кривые наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (по методу Каплана – Мейера) у пациентов с ИМ в зависимости от проводимой терапии за 3-летний период**

Различия в частоте наступления неблагоприятных исходов в сравниваемых группах оказались достоверными ( $p=0,00518$ ). Таким образом, при анализе частота наступления неблагоприятных ССО после перенесенного ИМ оказалась значимо выше у обследованных лиц, перенесших ИМ, со стандартной медикаментозной терапией, чем у пациентов, в схему лечения которых дополнительно были включены курсы ЭАГМТ. ОР составил 0,13 в пользу тактики сочетания медикаментозной терапии ИМ с сеансами ЭАГМТ, 95% ДИ от 0,03 до 0,7;  $p=0,0413$ .

При дополнительном многофакторном регрессионном анализе с учетом влияния носительства G/G и G/A генотипов по полиморфизму IL-10 (G-1082A) комбинированная терапия при сочетании стандартного медикаментозного лечения и сеансов ЭАГМТ сохранила позитивное влияние на риск развития ССО в долгосрочной перспективе: OR=0,11 при 95% ДИ от 0,02 до 0,59, p=0,004. Распределение частот генотипов в данных группах было сопоставимо, таблица 6.3.

Таблица 6.3. – Распределение генотипов полиморфизма гена IL-10 (G-1082A) у пациентов с ИМ на фоне стандартной терапии и комбинированной терапии (стандартная терапия + ЭАГМТ)

Полиморфизм	Генотипы	Пациенты с ИМ на фоне стандартной терапии (n=22)		Пациенты с ИМ на фоне стандартной терапии + ЭАГМТ (n=50)		P, критерий Фишера
		n	частота	n	Частота	
IL-10 (G-1082A)	G/G	14	63,6%	34	68,0%	>0,05
	G/A	8	36,4%	16	32,0%	
	A/A	0	0,00%	0	0,00%	

## Выводы

Таким образом, на основании проведенных нами исследований и их результатов, изложенных в главе 6, можно сделать следующие выводы.

1. Носительство гетерозиготного генотипа (G/A) по полиморфизму IL-10 (G-1082A) ассоциировано с уменьшением риска развития ССО у пациентов с ИМ. В целом полученные нами результаты свидетельствуют о целесообразности генотипирования полиморфных участков G-1082A гена противовоспалительного цитокина IL-10 у пациентов с ИМ с целью прогнозирования вероятности дальнейших кардиологических осложнений.

2. Установлено, что при долгосрочном испытании среди пациентов, недавно перенесших ИМ, тактика комбинированной терапии (стандартная медикаментозная терапия + ЭАГМТ) эффективнее консервативной терапии в отношении частоты стенокардии и объективных признаков повторной ишемии миокарда.

## Заключение к части 3

### Основные научные результаты

На основании изучения особенностей экспрессии разных групп цитокинов и молекулярно-генетических основ в развитии ИМ, а также характера лечебного действия ЭАГМТ у категории пациентов с ИМ сделаны следующие выводы.

1. Острый ИМ характеризуется повышением активности медиаторов системного воспаления и снижением противовоспалительного компонента цитокинового каскада. Так, уровень провоспалительного ИЛ-6 выше у пациентов с ИМ по сравнению с сывороточными показателями у лиц со стабильным течением ИБС: 10,0 [2,2; 24] против 4,0 [3,0; 9,35] пг/мл, соответственно ( $p=0,0399$ ). Отмечено снижение экспрессии противовоспалительного цитокина ИЛ-10 у пациентов с ИМ 4,7 [3,0; 9,0] пг/мл по сравнению с 9,4 [6,55; 12,0] пг/мл у обследованных лиц основной группы (ССН ФК II-III),  $p=0,0398$ . Выявлено повышение уровня MCP-1: в группе пациентов с ИМ он составил 31,0 [4,7; 57,5] пг/мл, в то время как в группе сравнения его уровень составил лишь 3,7 [2,9; 4,45] пг/мл,  $p=0,000005$ . Компенсаторная защитная реакция в развитии воспалительного процесса на начальном этапе острого ИМ реализуется за счет увеличения секреции ростового фактора – TGF- $\beta$ 2: наблюдалось повышение уровня TGF- $\beta$ 2 в группе у пациентов с острым ИМ по сравнению с группой сравнения – с 1135 [650; 1735] до 1515 [1200; 2610] пг/мл, соответственно ( $p=0,0116$ ) [14, 21].

2. Класс тяжести ОЛЖН у пациентов с ИМ ассоциирован с повышением выработки медиаторов воспаления и выражается в разном соотношении цитокинов: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и TNF- $\alpha$ . Максимальная концентрация провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 определялась в подгруппе с выраженной клиникой ОЛЖН, соответствующей IV классу по классификации Т. Killip. Содержание ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови у лиц данной подгруппы было выше, чем у пациентов с III классом тяжести ОЛЖН: 6,75 [5,0; 11,0] пг/мл против 4,4 [2,65; 10,0] пг/мл. Самый низкий уровень ИЛ-1 $\beta$  определялся у пациентов с минимальными клиническими проявлениями ОЛЖН – 4,35 [4,0; 5,5] пг/мл,

$p=0,0382$ . Концентрация IL-6 у пациентов с признаками II класса тяжести ОЛЖН по Т. Killip составила 4,3 [0,4; 13,0] пг/мл. Уровни IL-6 у пациентов с III и IV классом тяжести превысили показатели в 1-й подгруппе: 10,7 [7,9; 17,0] пг/мл и 16,0 [4,2; 36,0] пг/мл, соответственно ( $p=0,0164$ ). При исследовании уровня TNF- $\alpha$  установлено, что его низкие значения определяются у пациентов с выраженными признаками ОЛЖН (IV и III классы тяжести по Т. Killip): 11,35 [7,6; 14,8] и 12,7 [7,9; 17,0] пг/мл, соответственно, в то время как у пациентов с признаками II класса тяжести ОЛЖН уровень TNF- $\alpha$  был выше и составил 30,5 [13,0; 65,0] пг/мл,  $p=0,0060$  [21].

3. При дополнительном назначении ЭАГМТ пациентам с острым ИМ происходит снижение уровней цитокинов MCP-1 и IL-6, что подтверждает выраженное противовоспалительное действие данной методики. Дополнительное назначение сеансов ЭАГМТ позволило нормализовать продукцию IL-6. Так, исходный уровень данного медиатора воспаления у пациентов с комбинированным лечением по сравнению с последним этапом исследования уменьшился в 3,6 раза и составил 0,95 [0,1; 8,0] пг/мл против 3,4 [0,6; 12,0] пг/мл,  $p < 0,0002$ . Концентрация MCP-1 уменьшилась в 2,4 раза по сравнению с данными на 1-м этапе исследования – 13,4 пг/мл (исходно 32,0 [4,5; 70,0] пг/мл),  $p=0,0202$  [17].

4. Наблюдалась стимуляция образования ростовых факторов VEGF и TGF- $\beta$ 2. Включение ЭАГМТ в курс стандартного лечения ИМ позволило добиться повышения сывороточной концентрации TGF- $\beta$ 2. Содержание данного цитокина в крови пациентов, подверженных воздействию ЭАГМТ, возросло до 2050 [1500; 2700] пг/мл при исходном уровне 1752 [1350; 3300] пг/мл,  $p < 0,04904$  [A-5]. Так, сывороточная концентрация VEGF у пациентов после завершения курса магнитотерапии увеличилась в 1,8 раза по сравнению с исходными данными: уровень VEGF на 1-е сутки составил 15,0 [11,0; 31,0] пг/мл, а в конце исследования 23,5 [16,0; 40,0] пг/мл,  $p=0,0153$  [17].

5. Тактика комбинированной терапии (стандартная медикаментозная терапия + ЭАГМТ) эффективнее консервативной медикаментозной терапии в отношении частоты стенокардии и объективных признаков повторной ишемии

миокарда у пациентов, перенесших ИМ. Так, частота наступления неблагоприятных ССО при ИМ оказалась значимо выше у обследованных лиц со стандартной медикаментозной терапией, чем у пациентов, в схему лечения которых дополнительно были включены курсы ЭАГМТ. ОР составил 0,13 в пользу тактики сочетания медикаментозной терапии ИМ с сеансами ЭАГМТ 95% ДИ от 0,03 до 0,7;  $p=0,0413$  [64].

6. Носительство генотипа G/G полиморфного гена G-1082A IL-10 ассоциируется с развитием ИМ у населения г. Гродно,  $p=0,04183$ . При этом наличие генотипа G/G сопровождалось меньшей продукцией противовоспалительного цитокина, а у пациентов с генотипом G/A наблюдалась гиперпродукция IL-10: 4,7 (3,0; 10,0) против 9,6 (4,0;16,6) пг/мл, соответственно, ( $p<0,02$ ), Полученные данные дополнительно указывают на протекторные свойства генотипа G/A [8].

7. Носительство генотипа G/A по полиморфизму IL-10 (G-1082A) ассоциируется с меньшим риском развития ССО у пациентов, перенесших ИМ: ОР (относительный риск) составил 0,24 при 95% ДИ (доверительный интервал) от 0,04 до 1,24,  $p=0,0162$  [64].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Результаты исследования уровней воспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ , могут быть использованы в качестве дополнительных маркеров тяжести течения острого ИМ.

2. Для лечения и профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИМ показано проведение курса ЭАГМТ в комбинации с традиционной медикаментозной терапией. Курс ЭАГМТ состоит из 5 процедур, проводимых 1 раз в сутки, начиная со 2-х суток течения ИМ. ЭАГМТ осуществляется путем 30-минутного воздействия магнитного поля (10 Гц, 140 $\pm$ 10 мТл) на кровь, взятую самотеком из кубитальной вены во флакон с антикоагулянтом (гепарин) в объеме 2,5-3 мл/кг массы тела пациента.

3. Целесообразно проводить определение полиморфизмов гена G-1082A IL-10 у пациентов с сердечно-сосудистой патологией с целью оценки риска развития ИМ.

# БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

## Список использованных источников

1. Аллельный полиморфизм генов про- и противовоспалительных цитокинов при инфаркте миокарда в европеоидной популяции мужчин / В.И. Коненков [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2006. – № 2 (120). – С. 56–62.
2. Аппараты для магнитотерапии типа «Спок» и опыт их клинического использования / С.В. Плетнев [и др.] // Здоровоохранение. – 1998. – № 6. – С. 69–71.
3. Ассоциация полиморфных маркеров генов иммунной системы с количественными признаками, патогенетически значимыми для хронического вирусного гепатита / И.А. Гончарова [и др.] // Молекулярная биология. – 2008. – № 2. – С. 242–246.
4. Бессмельцев, С.С. Влияние *in vitro* постоянного и импульсного поля на колониобразующую способность клеток костного мозга гематологических больных / С.С. Бессмельцев, В.А. Балашова, К.М. Абдулкадыров // Вопр. онкологии. – 1998. – Т. 44, № 3. – С. 310–315.
5. Братусь, В.В. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром / В.В.Братусь, В.А.Шумаков, Т.В. Талаева. – Киев: Четверта хвиля, 2004. – 576 с.
6. Влияние магнитного поля на кровь в условиях гипоксии / В.И. Скорик [и др.] // Бюл.экспер. биол. и мед. – 1993. – Т. 116, № 10. – С. 386–388.
7. Влияние низкочастотного магнитного поля на состояние мембран эритроцитов и содержание простаноидов в плазме крови детей с парасистолической аритмией / Е.М. Васильева [и др.] // Вопр. курорт. физиотер. и леч. физкульт. – 1994. – № 2. – С. 18–20.
8. Влияние полиморфизма генов TNF- $\alpha$  (G-308A) и IL-10 (G-1082A) при инфаркте миокарда на экспрессию про- и противовоспалительных цитокинов / В. С. Гольшко [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2012. – № 3 (39). – С.55–58.
9. Влияние постоянного магнитного поля на связывание углекислого газа кровью *in vivo* / А.И. Жерновой [и др.] // Бюл. экспер. биолог. и мед. – 1998. – № 6. – С. 634–636.
10. Влияние терапии статинами на динамику уровней сосудистого эндотелиального фактора роста и фактора роста фибробластов у больных ишемической болезнью сердца / И.В. Сергиенко [и др.] // Кардиология. – 2007. – № 8. – С. 4–7.
11. Влияние экстракорпоральной аутогемомангнитотерапии на гемореологические свойства крови у пациентов с сахарным диабетом I типа, осложненным нефропатией / Т.В.Мохорт [и др.] // Междунар. научно.-

практ. конференция «Новые технологии в медицине: диагностика, лечение, реабилитация». – Минск, 2002 – С. 56.

12. Влияние экстракорпоральной аутогемоманнитотерапии на уровень кортизола у больных с хронической болезнью почек, находящихся на программном гемодиализе / С.А. Савостьяник [и др.] // Эфферентная терапия. – 2011 . – № 2 – С. 23–28.

13. Гавришева, Н.А. Инфекционный процесс: Клинические и патофизиологические аспекты: учебн. пособие / Н.А. Гавришева, Т.В. Антонова. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006. – 282 с.

14. Гольшко, В.С. Анализ содержания цитокинов у больных острым инфарктом миокарда в зависимости от степени тяжести левожелудочковой недостаточности / В.С. Гольшко, В.А. Снежицкий // Актуальные вопросы медикаментозной терапии внутренних заболеваний : материалы Республиканской научно-практической конференции, посвященной 50-летию 1-й кафедры внутренних болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет», 12 октября 2012г. / отв. ред. В.А. Снежицкий. – Гродно : ГрГМУ, 2012. – С. 64–66.

15. Гольшко, В.С. Влияние экстракорпоральной аутогемоманнитотерапии на показатели воспаления у пациентов в процессе лечения острого инфаркта миокарда / В.С. Гольшко, В.А. Снежицкий // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодной итоговой научной конференции, Гродно, 15-16 дек. 2011 г. / Гродненский государственный медицинский университет; редкол. М.Н. Курбат [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2011. – С. 232-235.

16. Гольшко, В.С. Влияние экстракорпоральной аутогемоманнитотерапии на цитокиновый профиль пациентов в процессе лечения острого инфаркта миокарда / В. С. Гольшко, В.А. Снежицкий // Сборник материалов II Евразийского конгресса кардиологов (г. Минск, 20–21 октября 2011) – Кардиология в Беларуси. – 2011. – № 5 (18). – С. 112.

17. Гольшко, В.С. Влияние экстракорпоральной аутогемоманнитотерапии на динамику цитокинов в комплексном лечении острого инфаркта миокарда / В.С. Гольшко, В.А. Снежицкий // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2012. – № 4 (40). – С. 39–41.

18. Гольшко, В.С. Новые аспекты применения экстракорпоральной аутогемоманнитотерапии при ишемической болезни сердца / В.С. Гольшко, В.А. Снежицкий // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2011. – № 1 (33). – С. 20–22.

19. Гольшко, В.С. Роль цитокинов в патогенезе ишемической болезни сердца / В.С. Гольшко, В.А. Снежицкий // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2010. – № 4 (32). – С. 28–31.

20. Гольшко, В.С. Роль цитокинов в патогенезе ишемической болезни сердца / В.С. Гольшко, В.А. Снежицкий // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой научной конференции, Гродно, 22 дек. 2010 г. / Гродненский государственный медицинский университет;

редкол. В.М. Шейбак [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2010. – С. 272–274.

21. Гольшко, В.С. Системное воспаление у пациентов с острым инфарктом миокарда в зависимости от клинического течения и клинической картины // В.С. Гольшко, В.А. Снежицкий // Кардиология в Беларуси. – 2012. – № 5 (24). – С. 203–209.

22. Горбачев В.В. Атеросклероз: учебн. пособие / В.В. Горбачев, А.Г. Мрочек. – Минск: Книжный дом, 2005. – 608 с.

23. Горбачев, В.В. Ишемическая болезнь сердца: учеб. пособие для слушателей системы последипломн. мед. образования / В.В. Горбачев. – Минск: Выш. шк., 2008. – 479 с.

24. Григорян, Г.Е. Магниторецепция и механизмы действия магнитных полей на биосистемы. – Ереван, 1999. – 134 с.

25. Динамика цитокинов на фоне стандартной терапии инфаркта миокарда / В.С. Гольшко [и др.] // Сборник материалов республиканской конференции «Фармакотерапия в кардиологии: достижения и перспективы» (г. Гродно, 16–17 сентября 2010) – Кардиология в Беларуси. – 2010. – № 4. – С. 159.

26. Задионченко, В.С. Лечебная коррекция нарушений тромбоцитарно–сосудистого гемостаза т изменений реологических свойств крови у больных артериальной гипертонией / В.С. Задионченко, К.М. Багатырова, Т.В. Адашева // Тер. архив. – 1996. – Т. 68, № 5. – С. 63–67.

27. Залесский, В.Н. Апоптоз при ишемии и реперфузии миокарда / В.Н. Залесский, Т.И. Гавриленко, А.А. Фильченков // Лікарська справа. – 2002. – № 1. – С. 21–24.

28. Зенков, И.З. Магнитные поля в биологии, медицине и сельском хозяйстве / И.З. Зенков, Ю.Ю. Марченко, А.В. Трофимов. – Ростов н/Д. – 1985. – 75 с.

29. Значение аллельного полиморфизма генов системы воспаления для прогноза больных инфарктом миокарда / Т.С. Сухина [и др.] // Кардиология. – 2012. – № 3. – С. 15–21.

30. Инфаркт миокарда: диагностика и лечение: пособие для врачей / Л.З. Полонецкий [и др.]; под ред. Л.З. Полонецкого. – Минск: ДокторДизайн, 2005. – 112 с.

31. Исследование влияния экстракорпоральной аутогемамагнитотерапии на реологические свойства крови, структурно-функциональные параметры эритроцитов и некоторые показатели эритрона при распространенном атеросклерозе / Н.Г. Кручинский [и др.] // Материалы III-й научно-практической конференции «Эфферентные и физико-химические методы терапии». – Могилев, 1998. – С. 194–199.

32. Кашкин, К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность / К.П. Кашкин // Клин. лаб. диагностика. – 1998. – № 11. – С. 21–32.

33. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2008. – 551 с.
34. Климов, А.Н. Атеросклероз. Проблемы патогенеза и терапии / А.Н. Климов, Е.В. Шляхто. – СПб.: Медицинская литература, 2006. – 248 с.
35. Клиническая эффективность экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии в комплексном лечении хронических форм ИБС и ишемической болезни головного мозга / В.А. Остапенко [и др.] // Материалы III-й научно-практической конференции «Эфферентные и физико-химические методы терапии». – Могилев, 1998. – С. 28–32.
36. Клинические рекомендации Европейского общества кардиологов – 2007. – М.: МЕДИЭкспо, 2008 – 186 с.
37. Королева, О.С. Биомаркеры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления / О.С. Королева, Д.А. Затейщиков // Фарматека. – 2007. – № 8–9. – С. 30–36.
38. Литвин, Е.И. Динамика экспрессии цитокинов у больных с острым коронарным синдромом / Е.И. Литвин // Укр. кардиол. журнал. – 2002. – № 1. – С. 21–24.
39. Лобкаева, Е.П., Теоретическое обоснование подбора параметров импульсного магнитного поля для достижения стойкого терапевтического эффекта / Е.П. Лобкаева // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. – 2006. – № 1–2. – С. 12–20.
40. Лутай, М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез / М.И. Лутай // Украинский медицинский журнал. – 2004. – № 1. – С. 22–34.
41. Магнитные поля и современная медицина / С.А. Савостьяник [и др.] // Медицинские новости. – 2012. – № 3. – С. 11–18.
42. Магнитотерапия в комплексном лечении сосудистых осложнений сахарного диабета / Ю.Б. Кириллов [и др.] // Клин. мед. – 1996. – № 5. – С. 39–41.
43. Магнитотерапия при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза / П.П. Решетов [и др.] // Ворп. курорт. и физиотерап. – 2001. – № 3. – С. 41.
44. Маркеры воспаления и долгосрочный прогноз у больных с острым коронарным синдромом и стабильной формой ишемической болезни сердца / Е.Г. Пономарь [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2011. – № 6. – С. 10–15.
45. Маянская, С.Д. Эндотелиальная дисфункция и острый коронарный синдром / С.Д. Маянская, А.Д. Куимов // Рос. кардиол. журн. – 2001. – № 2. – С. 76–84.
46. Маянский, А.Н. НАДФН-оксидаза нейтрофилов: активация и регуляция // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 3–13.
47. Метод коррекции цитокинового профиля с помощью экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии у пациентов с острым инфарктом миокарда: Инструкция по применению: утверждена МЗ Респ. Беларусь 05.04.2013 № 004 – 0113 / В.А.Снежицкий, В.С. Гольшко. –

Гродно: ГрГМУ, 2013. – 6 с.

48. Метод экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии в комплексном лечении нарушений состояния системы гемостаза и реологии крови у пациентов с ишемическими поражениями сердца и мозга / Н.Г. Кручинский [и др.] // Эфферентная терапия. – 2005. – Т. 11, № 3. – С. 28–32.

49. Молекулярные механизмы биологического действия слабых магнитных полей / Ю.П.Швецов [и др.] // Биофизика. – 1998. – Т. 43, № 6. – С. 977–980.

50. Мухарская, Ю.А. Реологические свойства крови больных ревматоидным артритом при экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии / Ю.А. Мухарская, Н.П. Митьковская // Рецепт. – 2001. – Приложение: Тезисы докладов X съезда терапевтов Беларуси. – С. 9.

51. Насонов, Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза: обзор / Е.Л. Насонов // Тер. архив. – 2002. – Т. 74, № 5. – С. 80–85.

52. Особенности антительного ответа на инфекционные агенты, цитокиновая активность и уровень sICAM-1 у больных со стабильной и нестабильной стенокардией / Т.Н. Гавриленко [и др.] // Імунологія та алергологія. – 2002. – № 4. – С. 43–45.

53. Остапенко, В.А. Экстракорпоральная аутогемомагнитотерапия: Метод. рекомендации для врачей / В.А. Остапенко, В.С. Улашик, Н.Г. Кручинский. – Минск, 2001. – 18 с.

54. Оценка влияния экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии на состояние системы гемостаза в комплексной терапии распространенного атеросклероза / Н.Г. Кручинский [и др.] // Материалы III-й научно-практической конференции «Эфферентные и физико-химические методы терапии». – Могилев, 1998. – С. 189–193.

55. Павликова, Е.П. Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  при ишемической болезни сердца / Е.П. Павликова, И.А. Мерай // Кардиология. – 2003. – Т. 43, № 8. – С. 68–71.

56. Палеев, Н.Р. Цитокины и их роль в патогенезе заболеваний сердца / Н.Р. Палеев, Ф.Н. Палеев // Клиническая медицина. – 2004. – № 5. – С. 4–7.

57. Перова, Н.В. Метаболические нарушения в патогенезе атеросклероза и методы их коррекции / Н.В. Перова, В.А. Метельская. – М.: Моск. гос. мед.-стоматол. ун-т, 2008. – 64 с.

58. Плетнев, С.В. Магнитное поле: свойства, применение: Научное и учебно-методическое пособие / С.В. Плетнев. – СПб.: Гуманистика, 2004. – 99 с.

59. Про- и противовоспалительные цитокины и функция эндотелия при стабильной стенокардии / Г.М. Салахова [и др.] // Материалы 10-го форума «Кардиология-2008». Москва. – 2008. – С. 35.

60. Ребров, А.П. Роль воспалительных и инфекционных факторов в развитии атеросклероза / А.П. Ребров, И.В. Воскобой // Тер. арх. – 2004. – № 1. – С. 78–82.

61. Роль антиоксидантных систем в реакциях организма на действие магнитных полей низкой частоты / Д.Н. Чичкан [и др.] // Материалы III-й научно-практической конференции: «Эфферентные и физико-химические методы терапии». – Могилев, 1998. – С. 218–224.
62. Симбирцев, А.С. Новые подходы к клиническому применению Беталейкина рекомбинантного интерлейкина-1 $\beta$  / А.С. Симбирцев, С.А. Кетлинский, М.Л. Гершанович // TerraMedica. – 2000. – № 1. – С. 3–5.
63. Системы комплексной электромагнитотерапии: Учебное пособие для вузов. Лаборатория базовых знаний / А.М. Беркутов [и др.]. – М.: БИОНОМ, 2000. – 134 с.
64. Снежицкий, В.А. Ассоциация молекулярно-генетических маркеров и вида проводимой терапии с прогнозом у пациентов с инфарктом миокарда / Снежицкий В.А., Голышко В.С. // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2012. – № 4 (40). – С. 74–77.
65. Современные аспекты комплексного лечения туберкулеза легких у подростков / В.А. Фурсова [и др.] // Пробл. туберк. – 2001. – № 7. – С. 21–23.
66. Статины в современной кардиологической практике / Ю.Н. Беленков [и др.]; под общей редакцией Ю.Н. Беленкова. – М.: МИА, 2007. – 312 с.
67. Сташков, А.М. Гипоксемическое и антиокислительное биологическое действие многодневного применения слабого переменного магнитного поля сверхнизкой частоты / А.М. Сташков, И.Е. Горохов // Биофизика. – 1998. – Т. 43, № 5. – С. 807–810.
68. Структурно-функциональные изменения мембран лимфоцитов и эритроцитов под воздействием переменного магнитного поля / Ю.Н. Бордюшков [и др.] // Вопр. мед. химии. – 2000. – Т. 46, № 1. – С. 72–80.
69. Структурно-функциональные параметры иммунокомпетентных клеток крови при экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии: новые мишени для оценки биологических эффектов неионизирующих электромагнитных излучений / А.И. Тепляков [и др.] // Материалы III-й научно-практической конференции «Эфферентные и физико-химические методы терапии». – Могилев, 1998. – С. 204–208.
70. Удинцев, Н.А. Влияние магнитных полей на сердце / Н.А. Удинцев, Н.В. Канская – Томск: ТГУ, 1977 г. – 153 с.
71. Участие молекул MAC-1 и ICAM-1 в адгезии клеток на фибриногене и продукты его деградации / Т.И. Арефьева [и др.] // Цитология. – 2001. – Т. 43, № 12. – С. 1162–1166.
72. Ушаков, А.А. Практическая физиотерапия / А.А. Ушаков. – М.: МИА, 2009. – 505 с.
73. Фрейдлин, И.С. Клетки иммунной системы / И.С. Фрейдлин, А.А. Тотолян. – СПб.: Наука, 2001. – 390 с.
74. Фрейдлин, И.С. Эндотелиальные клетки в качестве мишеней и

продуцентов цитокинов / И.С. Фрейдлин, Ю.А. Шейкин // Мед. иммунология. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 499–514.

75. Холдов, Ю.А. Магнитология / Ю.А. Холдов // Вест. межд. мед.-биол. ассоц. магнитологов. – 1994. – № 1. – С. 34–35.

76. Чичкан, Д.Н. Влияние низкочастотных магнитных полей на температурную, болевую чувствительность и некоторые биохимические показатели при экспериментальной эндотоксемии // Здоровоохранение. – 2001. – № 4. – С. 17–20.

77. Шевченко, А.О. Актуальные вопросы лабораторной диагностики и оценки прогноза ишемической болезни сердца / А.О. Шевченко, Ю.С. Слесарева, О.П. Шевченко // Материалы Всероссийского научно-образовательного форума «Профилактическая кардиология – 2010», Москва, 4 сентября 2010 г. – Москва, 2010. – С. 123–124.

78. Шишко, Е.И. Влияние экстракорпоральной аутогемомангнитотерапии на гемореологические свойства крови у пациентов с сахарным диабетом I типа, осложненным диабетической нефропатией / Е.И. Шишко, И.И. Шолохова, Т.В. Мохорт // Проблемы разработки и внедрения в клиническую практику методов эфферентной терапии: Материалы IV Белор. науч.-практ. конф. – Минск, 2003. – С. 101–103.

79. Экстракорпоральная аутогемомангнитотерапия: Методическое пособие для врачей / В.А. Остапенко [и др.]. – Минск, 2001. – 106 с.

80. Якубцевич, Р.Э. Использование магнитных полей в рениматологии и интенсивной терапии / Р.Э. Якубцевич, В.В. Спас, С.В. Плнтнев // Мед. новости. – 2003. – № 3. – С. 72–74.

81. Ярилин, А.А. Цитокины в тимусе. Выработка и рецепция цитокинов / А.А. Ярилин // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 1. – С. 3–11.

82. 50-Hz extremely low frequency electromagnetic fields enhance cell proliferation and DNA damage: possible involvement of redox mechanism / F.I. Wolf [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta. – 2005. – Vol. 1743. – P. 120–129.

83. A 50Hz electromagnetic field impairs sleep / T. Akerstedt [et al.] // J.Sleep Res. – 1999. – Vol. 8, № 1. – P. 77–81.

84. A phase 2, randomized, multicenter, 26-week study to assess the efficacy and safety of BIOBYPASS (AdGVVEGF121.10) delivered through minimally invasive surgery versus maximum medical treatment in patients with severe angina, advanced coronary artery disease, and no options for revascularization / D.J Stewart [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2346.

85. Activation of transforming growth factor-beta is inhibited in transgenic apolipoprotein(a) mice / D.J. Grainger [et al.] // Nature. – 1994. – Vol. 370. – P. 460–462.

86. Allele frequencies of polymorphisms of TNFA, IL-6, IL-10 and IFNG in an Italian Caucasian risk of population / F. Poll [et al.] // Eur. J. Immunogen. – 2002. – Vol. 29. – P. 237–240.

87. Altman, R. Risk factors in coronary atherosclerosis athero-inflammation: the mitting point/ R. Altman // *Thrombosis J.* – 2003. – Vol. 1. – P. 4–14.
88. Angiogenic and antifibrotic actions of hepatocyte growth factor improve cardiac dysfunction in porcine ischemic cardiomyopathy / J. Azuma [et al.] // *Gene Therapy.* – 2006. – Vol. 13. – P. 1206–1213.
89. Antonicelli, R. Tumor necrosis factor-alpha gene n308 G/A polymorphism is associated with ST-elevation myocardial infarction and high plasma levels of biochemical ischemia markers / R. Antonicelli // *Coronary Artery Dis.* – 2005. – Vol. 16. – P. 489–493.
90. Apoptosis and angiogenesis are induced in the unstable coronary atherosclerotic plaque / F. Chen [et al.] // *Coron. Artery Dis.* – 2005. – Vol. 16. – P. 191–197.
91. Appoloni, O. Assotiation Between the TNF-2 Allele and a Better Survival in Cardiogeinc Shock / O. Appoloni // *Chest.* – 2004. – Vol. 125. – P. 2232–2237.
92. Arnett, D.K. Relevance of genetics and genomics for prevention and treatment of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart association Council on epidemiology and prevention, the Stroke Council, and Functional genomics and Translational biology interdisciplinary working group / D.K. Arnett, A.E Baird, R.A. Barkley // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115. – P. 2878–2901.
93. Association among plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1, traditional cardiovascular risk factors, and subclinical atherosclerosis / R. Deo [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 1812–1818.
94. Association of TNF-a Promoter Polymorphism, With Septic Shock Susceptibility and Mortality / J.P. Mira [et al.] // *J. Am- Med. Assoc.* – 1999. – Vol. 282. – P. 561–568.
95. Associations between C-reactive protein and circulating cell adhesion molecules in patients with unstable angina undergoing coronary intervention and their clinical implication / Y.C. Doo [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 2005. – Vol. 28, № 1. – P. 47–51.
96. Attenuation of atherogenesis by systemic and local adenovirus mediated gene transfer of interleukin 10 in LDLr/mice / J.H. Von Der Thusen [et al.] // *FASEB J.* – 2001. – Vol. 15. – P. 2730–2732.
97. Ball, S.G. Vascular endothelial growth factor can signal through platelet-derived growth factor receptors / S.G. Ball, C.A. Shuttleworth, C.M. Kielty // *J. Cell. Biol.* – 2007. – Vol. 177. – P. 489–500.
98. Ballantyne, C.M. Soluble adhesion molecules and the search for biomarkers for atherosclerosis / C.M. Ballantyne, L. Mark, M.L. Entman // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106 – P. 766–767.
99. Binhi, V. Effects of weak magnetic fields on biological systems: physical aspects / V. Binhi, A. Savin // *Physics-Uspek.* – 2003. – Vol. 45. – P. 259–291.
100. Biological effects of static magnetic fields on the microcirculatory

blood flow in vivo: a preliminary report / S. Ichioka [et al.] // *Med. biol. eng. comput.* – 1998. – Vol. 36. – P. 91–95.

101. Blank, M. Biological effects of environmental electromagnetic fields molecular mechanism / M. Blank // *BioSystems.* – 1995. – Vol. 35. – P. 175–178.

102. Blank, M. Do Electromagnetic Fields Interact Directly with DNA? / M. Blank, R. Goodman // *Bioelectromagnetics.* – 1998. – Vol. 18 (2). – P. 111–115.

103. Caligiuri, G. Interleukin-10 deficiency increases atherosclerosis, thrombosis, and low-density lipoproteins in apolipoprotein E knockout mice / G. Caligiuri, M. Rudling, V. Ollivier // *Mol. Med.* – 2003. – Vol. 9. – P. 10–17.

104. Cambell, R.D. Map of the human major histocompatibility complex / R.D. Cambell, J. Trowsdale, J. Raquousis // *Immunol. Today.* – 1993. – Vol. 14. – P. 349–352.

105. Cardiac failure in- transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  / D. Bryant [et al.] // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 1375–1381.

106. Cardiac myocytes produce interleukin-6 in culture and in viable border zone of reperfusion infections / M. Gwechenberg [et al.] // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99, № 4. – P. 546–551.

107. Cartilage repair with osteochondral autografts in sheep: effect of biophysical stimulation with pulsed electromagnetic fields / F. Benazzo [et al.] // *J. Orthop. Res.* – 2008. – Vol. 26. – P. 631–642.

108. CCL2 regulates angiogenesis via activation of Ets-1 transcription factor / S.M. Stamatovic [et al.] // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 177. – P. 2651–2661.

109. Changes in human plasma melatonin profiles in response to 50Hz magnetic fields exposure / A.W. Wood [et al.] // *J. Pineal Res.* – 1998. – Vol. 25, № 2. – P. 116–127.

110. Chemotherapy of Human Carcinoma Xenografts during Pulsed Magnetic Field Exposure / C. Hannan [et al.] // *Anticancer Research.* – 1994. – Vol. 14. – P. 1521–1524.

111. Chignel, C.F.T he effect of static magnetic fields on the photohemolysis of human erythrocytes by ketoprifen / C.F. Chignel, R.H. Sik // *Photochem. Photobiol.* – 1998. – Vol. 5. – P. 591–595.

112. Chronic electromagnetic field exposure decreases HSP70 levels and lowers cytoprotection / A.L. DiCarlo [et al.] // *J. Cel. Biochem.* – 2002. – Vol. 84. – P. 447–454.

113. Ciejka E. The effects of low magnetic field on select parameters of blood coagulation // *Pol. Merkuriusz Lek.* – 2005. – Vol. 110, № 19. – P. 148–151.

114. Ciombor, D.M. Modification of osteoarthritis by pulsed electromagnetic field – a morphological study / D.M. Ciombor [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2003. – Vol. 11. – P. 455–462.

115. Circulating endothelial cells, von Willebrand factor, interleukin-6, and prognosis in patients with acute coronary syndromes / K.W. Lee [et al.] // *Blood.* – 2005. – Vol. 105, № 2. – P. 526–532.

116. Circulating interleukin-6 and interleukin-6 receptors in patients with acute and recent myocardial infarction / T. Kanda [et al.] // *Cardiology*. – 2000. – Vol. 93, № 3. – P. 191–196.
117. Circulating soluble adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 and their association with clinical outcome, troponin T and C-reactive protein in patients with acute coronary syndromes / A.S. Postadzhiyan [et al.] // *Clin. Biochem.* – 2008. – Vol. 41, № 3. – P. 126–133.
118. Combined action of static and alternation magnetic fields on ion current in aqueous glutamic acid solution / M.N. Zhadin [et al.] // *Bioelectromagnetics*. – 1998. – Vol. 19, № 1. – P. 41–45.
119. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction / T. Anzai [et al.] // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 778–784.
120. Cytokine patterns correlate with liver damage in patients with chronic hepatitis B and C / K. Falasca [et al.] // *Clin. Lab. Sci.* – 2006. – Vol. 36, № 2. – P. 144–150.
121. Czepluch, F.S. Chemotaxis analysis of circulating monocytes in patients with a recent acute coronary syndrome / F.S. Czepluch, B. Zweigle, J. Waltenberger // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 204 (1). – P. 304–308.
122. Dalziel, B. Association of the TNF- $\alpha$  n308G/A promoter polymorphism with insulin resistance and dyslipidemia in an obese Australian population / B. Dalziel [et al.] // *Obesity res.* – 2002. – Vol. 10. – P. 401–407.
123. Das, U.N. Free radicals, cytokines and nitric oxide in cardiac failure and myocardial infarction / U.N. Das // *Mol. Cell Biochem.* – 2000. – Vol. 215. – P. 145–152.
124. de Jong, B.A. Frequency of functional interleukin-10 promoter polymorphism is different between relapse-onset and primary progressive multiple sclerosis / B.A. de Jong, R.G. Westendorp, J. Eskdale // *Hum. Immunol.* – 2000. – Vol. 63. – P. 281–285.
125. Decreased type II/type I TGF-beta receptor ratio in cells derived from human atherosclerotic lesions. Conversion from an antiproliferative to profibrotic response to TGF-beta1 / T.A. McCaffrey [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1995. – Vol. 96. – P. 2667–2675.
126. Densem, C.G. Influence of interleukin-10 polymorphism on the development of coronary vasculopathy following cardiac transplantation / C.G. Densem, I.V. Hutchinson, N. Yonan // *Transpl. Immunol.* – 2003. – Vol. 11. – P. 223–228.
127. Differences in Wound Healing in Mice with Deficiency of IL-6 vs IL-6 Receptor / M. McFarland [et al.] // *Journal of Immunology*. – 2010. – Vol. 184. – P. 7219–7228.
128. Differential effect of soluble intercellular adhesion molecule-1 on the progression of atherosclerosis as compared to arterial thrombosis: a prospective analysis of the Women's Health Study / M.A. Albert [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 197, № 1. – P. 297–302.

129. Differential regulation of interleukin-10 production by genetic and environmental factors-a twin study / E. Reuss [et al.] // *Genes Immun.* – 2002. – Vol. 3. – P. 407–413.

130. Donger, C. New polymorphisms in the interleukin-10 gene relationships to myocardial infarction / C. Donger, J.L. Georges // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 31. – P. 9–14.

131. Early inflammation and risk of long-term development of heart failure and mortality in survivors of acute myocardial infarction-predictive role of C-reactive protein / M. Suleiman [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 962–968.

132. Effect of a polymorphism in the human tumor necrosis factor a promoter on transcriptional activation / A.G. Wilson [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1997. – Vol. 94. – P. 3195–3199.

133. Effect of aspirin plus clopidogrel on inflammatory markers in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome / Y.G. Chen [et al.] // *Chin. Med. J.* – 2006. – Vol. 119 (1). – P. 32–36.

134. Effect of pulsed electromagnetic field stimulation on knee cartilage, subchondral and epiphyseal trabecular bone of aged Dunkin Hartley guinea pigs / M. Fini [et al.] // *Biomed Pharmacother.* – 2008. – Vol. 62. – P. 709–715.

135. Effect of tumor necrosis factor (TNF a) promoter base transition on transcriptional activity / A.G. Wilson [et al.] // *Br.J. Rheumatol.* – 1994. – Vol. 33. – P. 89.

136. Effect of tumor necrosis factor gene polymorphism on patients with congestive heart failure / T. Kubota [et al.] // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 2499–2501.

137. Effects of a static magnetic field of either polarity on skin microcirculation / H.N. Mayrovitz [et al.] // *Microvasc. Res.* – 2005. – Vol. 69. – P. 24–27.

138. Effects of different intensities of extremely low frequency pulsed electromagnetic fields on formation of osteoclast-like cells / K. Chang [et al.] // *Bioelectromagnetics.* – 2003. – Vol. 24. – P. 431-439.

139. Effects of extremely low frequency electromagnetic fields on hematologic and immunologic parameters in welders / S. Dasdag [et al.] // *Arch Med Res.* – 2002. – Vol. 33 (1). – P. 29–32.

140. Effects of extremely low frequency magnetic field on the antioxidant defense system in mouse brain: a chemiluminescence study / B.C. Lee [et al.] // *Journal of Photochemical and Photobiology.* – 2004. – Vol. 74. – P. 43–48.

141. Effects of GSM-modulated radiofrequency electromagnetic fields on B-cell peripheral differentiation and antibody production / F. Nasta [et al.] // *Radiat Res.* – 2006. – Vol. 165 (6). – P. 664–670.

142. Effects of in vivo exposure to GSM-modulated 900 MHz radiation on mouse peripheral lymphocytes / L. Gatta [et al.] // *Radiat Res.* – 2003. – Vol. 60 (5). – P. 600–605.

143. Effects of low frequency electromagnetic fields on expression of

lymphocyte subsets and production of cytokines of men and women employed in a museum / P. Boscolo [et al.] // *Sci. Total Environ.* – 2009. – Vol. 45 (3). – P. 259–291.

144. Effects of pulsed magnetic stimulation on tumor development and immune functions in mice / S. Yamaguchi [et al.] // *Bioelectromagnetics.* – 2006. – Vol. 27 (1). – P. 64–72.

145. Eichwald, C. Activation- dependent and biphasic electromagnetic field effect model based on cooperative enzyme kinetics in cellular signaling / V. Eichwald, J. Walleczek // *Bioelectromagnetics.* – 1996. – Vol. 17. – P. 427–435.

146. Elevated plasma levels of interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-10 in patients with acute myocardial infarction / M. Shibata [et al.] // *J. Interferon. Cytokine Res.* – 1997. – Vol. 17. – P. 145–150.

147. Elevated serum intercellular adhesion molecule-1 vascular adhesion molecule-1 among patients with stable angina pectoris who suffer cardiovascular death or non-fatal myocardial infarction / N.H. Wallen [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1999. – Vol. 20, № 14. – P. 1039–1043.

148. ELF electromagnetic fields increase hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)-induced mutations in pTN89 plasmids / S. Koyama [et al.] // *Mutation Research.* – 2004. – Vol. 560. – P. 27–32.

149. Entman, M.L. Postperfusion infamation; a model for reaction to injury in cardiovascular disease / M.L. Entman, W.C. Smith // *Cardiovasc Res.* – 1994. – Vol. 28. – P. 1301–1311.

150. Eskdale, J. Mapping of the human IL10 gene and further characterization of the 5 flanking sequence / J. Eskdal Kube D, Tesch H [et al.] // *Immunogenetics.* – 1997. – Vol. 46. – P. 120–128.

151. Extracellular proteases in atherosclerosis and restenosis / A. Garcia-Touchard [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* – 2005. – Vol. 25, № 6. – P. 1119–1127.

152. Extreme Low-Frequency Electromagnetic Fields affect the immune response of monocyte derived macrophages to pathogens / Z.A. Akan [et al.] // *Bioelectromagnetics.* – 2010. – Vol. 31. – P. 603–612.

153. Final results of the VIVA trial of rhVEGF for human therapeutic angiogenesis / T.D. Henry [et al.] // *Circulation.* – 1999. – Vol. I. – P. 476.

154. Five hypotheses to examine the nature of magnetic field transduction in biological systems / S. Engstrom, R. Fitzsimmons // *Bioelectromagnetics.* – 1999. – Vol. 20, № 7. – P. 423–430.

155. Frangogiannis, N.G. IL-10 is induced in the reperfused myocardium and may modulate the reaction to injury / N.G. Frangogiannis [et al.] // *J. Immunology.* – 2000. – Vol. 5. – P. 2798–2808.

156. Gamble, J.R. Endothelial cell adhesiveness for human T-lymphocytes is inhibited by transforming growth factor-beta 1 / J.R. Gamble, M.A. Vadas // *J. Immunology.* – 1991. – Vol. 146. – P. 1149–1154.

157. Gene polymorphism in the TNF locus and the risk of Myocardial infarction / J.C. Padovani [et al.] // *Thrombosis Research.* – 2000. –

Vol. 100. – P. 263–269.

158. Gene transfers of VEGF-A, VEGF –B, VEGF –C and VEGF –D have now effects on atherosclerosis in hypercholesterolemic LDLR/APOB48-deficient mice / P. Leppanen [et al.] / *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 1347–1352.

159. Genetic variants of tumor necrosis factor superfamily, member 4 (TNFSF4), and risk of incident atherothrombosis and venous thromboembolism / A. Malarstig [et al.] // *Clin. Chem*. – 2008. – Vol. 54, № 5. – P. 833–840.

160. Genetics of inflammation and risk of coronary artery diseases: the central role of interleukin-6 / A. Woods [et al.] // *Eur. Heart J*. – 2000. – Vol. 22, № 16. – P. 1574–1583.

161. Gracie, J.A. Interleukin-18 / J.A.Gracie, S.E. Robertson, I.B. McInnes // *J. Leukoc. Biol*. – 2003. – Vol. 73. – P. 213–224.

162. GSM 1800 MHz radiofrequency electromagnetic fields induced clustering of membrane surface receptors and interference by noise magnetic fields / L. Xie [et al] // *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. – 2006. – Vol. 24 (8). – P. 461–464.

163. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The task force for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J*. – 2007. – Vol. 28, № 13. – P. 1598–1660.

164. Guidelines of the AHA/ACC 2007 for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction // *Am. Coll. Cardiol*. – 2007. – Vol. 50, № 7. – P. 1–157.

165. Hansson, G.K. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword / G.K. Hansson, P. Libby // *Nat. Rev. Immunol*. – 2006. – Vol. 6, № 7. – P. 508–519.

166. Heel, D.A. Inflammatory bowel disease is associated with a TNF polymorphism that affects an interaction between the OCT1 and NF(-kappa)B transcription factors / D.A. Heel [et al.] // *Hum. Mol. Genet*. – 2002. – Vol. 15. – P. 1281–1289.

167. Heiskanen, M. Polymorphism in the IL10 promoter region and early markers of atherosclerosis: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study / M. Heiskanen [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 208. – P. 190–196.

168. Hollegaard, M.V. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases, Supplement 3 / M.V. Hollegaard, J.L. Bigwell // *Gen immune*. – 2006. – Vol. 7. – P. 269–276.

169. Holyshko, V. The dynamic of cytokines in the treatment of myocardial infarction / V. Holyshko, V. Snezhitskiy // 7'th Bialystok International Medical Congress for Young Scientists: Book of Abstracts, Bialystok, 30-31 March 2012 / Medical University of Bialystok; red. P.Muszynski, M.Ducher. – Bialystok: UMB, 2012. – P. 99.

170. Hong, F.T. Magnetic field effects on biomolecules, cells and living organisms / F.T. Hong // *BioSystems*. – 1995. – Vol. 36. – P. 187–229.

171. Humoral immune response during coronary artery bypass grafting: A comparison of limited approach, «off-pump» technique, and conventional cardiopulmonary bypass / A. Diegeler [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102, № 19. – P. 95–100.
172. Hz magnetic fields and calcium transients injurkat cells: results of a research and public information dissemination Program Study / H.E. Wey [et al.] // *Health Perspect.* – 2000. – Vol. 108, № 2. – P. 135–140.
173. IL-10 and toll-like receptor-4 polymorphisms and the in vivo and ex vivo response to endotoxin / E.F. Schippers [et al.] // *Cytokine*. – 2005. – Vol. 29. – P. 215–228.
174. IL-10 inhibits inflammation and attenuates left ventricular remodeling after myocardial infarction in activation of stat3 and suppression of HuR / P. Krishnamurthy [et al.] // *Circ Res.* – 2009. – Vol. 104. – P. 9–18.
175. IL-10 is induced in the reperfused myocardium and may modulate the reaction to injury/ N.G. Frangogiannis [et al.] // *J. Immunology*. – 2000. – Vol. 5. – P. 2798–2808.
176. IL-10 production is enhanced in human T-cells by IL-12 and IL-6 and in monocytes by tumor necrosis factor- $\alpha$  / P.M. Daftarian [et al.] // *J. Immunology*. – 1996. – Vol. 157, № 1. – P. 12–20.
177. IL-6 is anti-inflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses / Z. Xing [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 101, № 2. – P. 311–320.
178. Immunomodulatory effects of L-carnitine and q10 in mouse spleen exposed to low-frequency high-intensity magnetic field. / H.M. Arafa [et al.] // *Toxicology*. – 2003. – Vol. 187. – P. 171–181.
179. Implantation of bone marrow mononuclear cells into ischemic myocardium enchances collateral perfusion and regional function via side supply of angioblasts, angiogenic ligands and cytokines / H. Kamihata [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 1046–1052.
180. Increased chromatid-type chromosomal aberrations in mouse m5S cells exposed to power-line frequency magnetic fields / H. Yaguchi [et al.] // *International Journal of Radiation Biology*. – 2000. – Vol. 76. – P. 1677–1684.
181. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events / L.M. Biasucci [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99, № 16. – P. 2079–2084.
182. Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling / M. Nian [et al.] // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 94. – P. 1543–1553.
183. Inhibition of UV-induced G<sub>1</sub> arrest by exposure to 50 Hz magnetic fields in repair-proficient and -deficient yeast strains / Y. Takashima [et al.] // *International Journal of Radiation Biology*. – 2003. – Vol. 79. – P. 919–924.
184. Initial studies on the effects of combined 60 Hz electric and magnetic field exposure on the immune system of non human primates / K.K. Murthy [et al.] // *Bioelectromagnetics suppl.* – 1995. – Vol. 3. – P. 93–102.

185. Interaction between chemokines and oxidative stress: possible pathogenic role in acute coronary syndromes / P. Aukrust [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 485–491.

186. Interaction between weak low frequency magnetic fields and cell membranes / C.L. Koch [et al.] // *Bioelectromagnetics.* – 2003. – Vol. 24. – P. 395–402.

187. Interactions between electromagnetic fields and immune system: possible mechanism for pain control / M. Markov [et al.] // *Bioelectromagnetics.* – 2006. – Vol. 27(3). – P. 213–225.

188. Interindividual variations in constitutive IL10 messenger RNA and protein levels and their association with genetic polymorphisms / A. Suarez [et al.] // *Transplantation.* – 2003. – Vol. 75. – P. 711–717.

189. Interleukine-10 and tumor necrosis factor gene polymorphism and risk of coronary artery disease and myocardial infarction / P.M. Koch [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2001. – Vol. 98. – P. 435–437.

190. Interleukin 6 but not interleukin 10 is associated restenosis after coronary stenting / M.V. Ezhov [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2003. – Vol. 169, № 1. – P. 193–194.

191. Interleukin-1 induces the expression of vascular endothelial growth factor in human pericardial mesothelial cells / M.Hatakeyama [et al.] // *Heart vessels.* – 2007. – Vol. 22. – P. 123–127.

192. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in carotid atherosclerosis / B.B. Worrall [et al.] // *Stroke.* – 2003. – Vol. 34, № 3. – P. 790–793.

193. Interleukin-10 / K.W. Moore [et al.] // *Ann. Rev. Immunol.* – 1993. – Vol. 11. – P. 165–190.

194. Interleukin-10 blocks atherosclerosis events in vitro and in vivo / L.J. Pinderski-Oslund [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1999. – Vol. 19. – P. 2847–2853.

195. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) / S. Blankenberg [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108 (20). – P. 2453–2459.

196. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina / S. Blankenberg [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 24–30.

197. Interleukin-18 levels are not associated with subclinical carotid atherosclerosis in a community population. The Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment Study (CUDAS) / C.M. Chapman [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2006. – Vol. 189 (2). – P. 414–419.

198. Interleukin-18, the metabolic syndrome, and subclinical atherosclerosis: results from the Dallas Heart Study / A. Zirlik [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27(9). – P. 2043–2049.

199. Investigating the genetic determinants of cardiovascular disease using candidate genes and meta-analysis of association risk factors / J.P. Casas [et al.]

// Intern. J. Molec. Med. – 2007. – Vol. 19. – P. 129–141.

200. Kereiakes, D.J. Inflammation as a therapeutic target: a unique role for abciximab / D.J. Kereiakes // *Am Heart J.* – 2003. – Vol. 146 (Suppl. 4). – P. 1–4.

201. Khadir, R. Effects of 60 Hz magnetic field exposure on polymorphonuclear leukocyte activation / R. Khadir, J. Morgan, J. Muray // *Biochimica et Biophysica Acta.* – 1999. – Vol. 1472. – P. 359–367.

202. Kim, J.M. Structure of the mouse IL-10 gene and chromosomal localization of the mouse and human genes / J.M. Kim Brannan CI, Copeland NG // *J. Immunol.* – 1992. – Vol. 148. – P. 3618–3623.

203. Kishimoto, T. Interleukin-6: discovery of pleiotropic cytokine / T. Kishimoto // *Arthritis Res. Ther.* – 2006. – Vol. 8. – Suppl. 2. – P. S2–S14.

204. Koch, W. Interleukin-10 and tumor necrosis factor gene polymorphisms and risk of coronary artery disease and myocardial infarction / W. Koch Kastrati A, Bottiger C [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2001. – Vol. 159. – P. 137–144.

205. Koch, W. Tumor necrosis factor- $\alpha$ , lymphotoxin- $\alpha$ , and interleukin-10 gene polymorphisms and restenosis after coronary artery stenting / W. Koch [et al.] // *Cytokine.* – 2003. – Vol. 24. – P. 161–171.

206. Koss, K. Cytokine (TNF  $\alpha$ , LT  $\alpha$  and IL-10) polymorphisms in inflammatory bowel diseases and normal controls: differential effects on production and allele frequencies / K. Koss, J. Satsangi, G.C. Fanning GC // *Genes Immun.* – 2000. – Vol. 1. – P. 185–190.

207. Kube, D. Isolation of the human interleukin -10 promoter. Characterization of the promoter activity in Burkitt's lymphoma cell lines / D. Kube, C. Platzer // *Cytokine.* – 1995. – Vol. 7. – P. 1–7.

208. Lednev, V.V. Possible mechanism for the influence of weak magnetic fields on biological systems / V.V. Lednev // *Bioelectromagnetics.* – 1991. – Vol. 12. – P. 71–75.

209. Levels of soluble adhesion molecules in various clinical presentations of coronary atherosclerosis / U. Guray [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 96, № 2. – P. 235–240.

210. Libby, P. Pathophysiology of coronary artery disease / P. Libby, P. Theroux // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111, № 25. – P. 3481–3488.

211. Linearly and circularly polarized, 50 Hz magnetic fields did not alter intracellular calcium in rat immune cells / I. Nishimura [et al.] // *Ind. Health.* – 1999. – Vol. 37, № 3. – P. 289–299.

212. Locally overexpressing hepatocyte growth factor prevents post-ischemic heart failure by inhibition of apoptosis via calcineurin-mediated pathway and angiogenesis / Y. Guo [et al.] // *Arch. Med. Res.* – 2008. – Vol. 39. – P. 179–188.

213. Losordo, D.W. Therapeutic angiogenesis and vasculogenesis for ischemic disease. Part 1: angiogenic cytokines / D.W. Losordo, S. Diommeler // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 2487–2491.

214. Magnetic field activation of protein-DNA binding / H. Lin [et al.] // *J. Cell. Biochem.* – 1998. – Vol. 70, № 3. – P. 297–303.

215. Magnetic field anti-inflammatory effects in Crohn's disease depends upon viability and cytokine profile of the immune competent cells / J. Kaszuba-Zwoinska [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 59. – P. 177–187.

216. Malarstig, A. Raised interleukin\*10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome / A. Malarstig [et al.] // *Heart.* – 2008. – Vol. 94. – P. 724–729.

217. Mallat, Z. Expression of interleukin-10 in advanced human atherosclerotic plaques: relation to inducible nitric oxide synthase expression and cell death / Z. Mallat, C Heymes, J. Ohan // *Arterioscle.r Thromb. Vasc. Biol.* – 1999. – Vol. 19. – P. 611–616.

218. Manginas, A. Inflammatory cytokine gene variants in coronary artery disease patients in Greece / A. Manginas, A. Tsiavou, A. Chaidaroglou // *Coron. Artery Dis.* – 2008. – Vol. 19. – P. 575–582.

219. Maseri, A. Inflammation in acute coronary syndromes / A. Maseri, D. Cianflone // *Eur. Heart J.* – 2002. – Vol. 4. (Suppl. B). – P. 8–13.

220. McGlinchey, P.G. Cytokine gene polymorphisms in ischemic heart disease: investigation using family-based tests of association / P.G. McGlinchey, M.S. Spence, C.C. Patterson [et al.] // *J. Mol. Med.* – 2004. – Vol. 82. – P. 756–761.

221. Mechanisms of coronary angiogenesis in response to stretch: role of VEGF and TGF- $\alpha$  / W. Zheng [et al.] // *Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2001. – Vol. 280. – P. 909–917.

222. Mediation of cardioprotection by transforming growth factor- $\beta$  / A.M. Lefer [et al.] // *Science.* – 1990. – Vol. 249 – P. 61–64.

223. Microwaves and cellular immunity I. Effect of whole-body microwave irradiation on tumor necrosis factor protection in mouse cells / E.E. Fesenko [et al.] // *Bioelectrochemistry and Bioenergetics.* – 1999. – Vol. 49. – P. 29–35.

224. Modification of osteoarthritis by pulsed electromagnetic field a morphological study / D.M. Ciombor [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2003. – Vol. 11. – P. 455–462.

225. Morris, C. Static magnetic fields alter arteriolar tone in vivo / C. Morris, T. Salak // *Bioelectromagnetics.* – 2005. – Vol. 26. – P. 1–9.

226. Nagy, J.A. VEGF-A(164/165) and PlGF: roles in angiogenesis and arteriogenesis / J.A. Nagy, A.M. Dvorak, H.F. Dvorak // *Trends Cardiovasc. Med.* – 2003. – Vol. 13 (5). – P. 169–175.

227. Naomi, N.S. Therapeutic Uses of Pulsed Magnetic Field: Review / N.S. Naomi // *The radio Science Bulletin* – 2003. – № 307. – P. 9–32.

228. Navratil, L. Possible therapeutic application of pulsed magnetic fields / L. Navratil, V. Hlavaty, E. Landsingerova // *Cas. Lek. Cesk.* – 1993. – Vol. 132, № 19. – P. 509–594.

229. Nian, M. Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling / M. Nian, P. Lee, N. Khaper // *Circ Res.* – 2004. – Vol. 94. – P. 1543–1553.

230. No effects of extremely low frequency magnetic fields found on cytotoxic activities and cytokine production of human peripheral blood mononuclear cells in vitro / K. Ikeda [et al.] // *Bioelectromagnetics*. – 2003. – Vol. 24 (1). – P. 21–31.

231. Occupational exposure to static, ELF, VF and VLF magnetic fields and immune parameters / H. Tuschl [et al.] // *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*. – 2000. – Vol. 13. – P. 39–50.

232. Osteoblasts stimulated with pulsed electromagnetic fields increase HUVEC proliferation via a VEGF-A independent mechanism / R.A. Hopper [et al.] // *Bioelectromagnetics*. – 2009. – Vol. 30. – P. 189–197.

233. Pasqui, A.L. Pro-inflammatory/anti-inflammatory cytokine imbalance in acute coronary syndromes / A.L. Pasqui, M. Di Renzo, G. Bova // *Clin. Exp. Med.* – 2006. – Vol. 6. – P. 38–44.

234. Pathophysiologically relevant concentration of tumor necrosis factor- $\alpha$  promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats / B. Bozcurt [et al.] // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97. – P. 1382–1391.

235. Pelka, R.B. Impulsed magnetic-field therapy for erectile dysfunction: a double-blind, placebo-controlled study / R.B. Pelka [et al.] // *Adv. Ther.* – 2002. – Vol. 19, № 1. – P. 53–60.

236. Pelka, R.B. Impulsed magnetic-field therapy for insomnia: a double-blind, placebo-controlled study / R.B. Pelka [et al.] // *Adv. Ther.* – 2001. – Vol. 18, № 4. – P. 174–180.

237. Pelka, R.B. Impulsed magnetic-field therapy for migraine and other headaches: a double-blind? Placebo-controlled study / R.B. Pelka [et al.] // *Adv. Ther.* – 2001. – Vol. 18, № 3. – P. 101–109.

238. Pentoxifylline reduces pro-inflammatory and increases anti-inflammatory activity in patients with coronary artery disease: a randomized placebo-controlled study / J.L. Fernandes [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 196, № 1. – P. 434–442.

239. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men / P.M. Ridker [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101, № 15. – P. 1767–1772.

240. Plasma tumor necrosis factor and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men / T. Skoog [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2002. – Vol. 23. – P. 376–383.

241. Polymorphism in the IL10 promoter region and early markers of atherosclerosis: The cardiovascular risk in young finns study / M. Heiskanen [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 208. – P. 190–196.

242. Polymorphism of the tumor necrosis factor- $\alpha$  gene, coronary artery heart disease and obesity / S.M. Herrmann [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 28. – P. 59–66.

243. Prognostic value of C-reactive protein and cardiac troponinI in percutaneous interventions for ST-elevation myocardial infarction / P. Ohlmann [et al.] // *Am. Heart. J.* – 2006. – Vol. 152. – P. 116–127.

244. Protective effect of low frequency low energy pulsing electromagnetic fields on acute experimental myocardial infarcts in rats / A. Albertini [et al.] // *Bioelectromagnetics*. – 1999. – Vol. 20. – P. 372–377.
245. Protective role of interleukin – 10 in atherosclerosis / Z. Mallat [et al.] // *Circ. Res.* – 1999. – Vol. 85. – P. 17–24.
246. Pulsed electromagnetic fields accelerate normal and diabetic wound healing by increasing endogenous FGF-2 release / M.J. Callaghan [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2008. – Vol. 121(1). – P. 130–141.
247. Pulsed electromagnetic fields reduce knee osteoarthritic lesion progression in the aged Dunkin Hartley guinea pig / M. Fini [et al.] // *J. Orthop. Res.* – 2005. – Vol. 23 (4). – P. 899–908.
248. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome / A. Malarstig [et al.] // *Heart*. – 2008. – Vol. 94. – P. 724–729.
249. Rees, L.E. The interleukin-10-1082G/A polymorphism: allele frequency in different populations and functional significance / L.E. Rees [et al.] // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2002. – Vol. 59. – P. 560–569.
250. Retroviral overexpression of decorin differentially affects the response of arterial smooth muscle cells to growth factors / J.W. Fischer [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2001. – Vol. 21. – P. 777–784.
251. Reuss, E. Differential regulation of interleukin-10 production by genetic and environmental factors – a twin study / E. Reuss [et al.] // *Genes Immunol.* – 2002. – Vol. 3. – P. 407–413.
252. Robbins, M. Inflammation in acute coronary syndromes / M. Robbins, E.J. Topol // *Cleveland Clinic. J. Med.* – 2002. – Vol. 69. – P. 130–142.
253. Role of inflammation in atherosclerosis / L.G. Spagnoli [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2007. – Vol. 48, № 11. – P. 1800–1815.
254. Role of TGF beta-mediated inflammation in cutaneous wound healing / X. Wang [et al.] // *J. Investig. Dermatol. Symp/Proc.* – 2006. – Vol. 11. – P. 112–117.
255. Rollwitz, J. Fifty-hertz magnetic fields induce free radical formation in mouse bone marrow-derived promonocytes and macrophages / J. Rollwitz, M. Lupke, M. Simko // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2004. – Vol. 1674. – P. 231–238.
256. Ross, R. Atherosclerosis: an inflammatory disease / R. Ross // *New Engl. J. Med.* – 1999. Vol. 340. – P. 115–126.
257. Rudenko, E. Use of pulsed magnetic field for treatment of rheumatoid arthritis and arthritis / E. Rudenko, S.Pletnev // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – Nice, 21-24 June, 2000. – P. 67.
258. Serial measurement of monocyte chemoattractant protein-1 after acute coronary syndromes: results from the A to Z trial / J.A. de Lemos [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 2117–2124.
259. Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes / C. Heeschen [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 2109–2114.

260. Serum VEGF-as a prognostic factor of atherosclerosis / K. Kimura [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2007. – Vol. 194. – P. 182–188.
261. Shen, C.X. The role of inflammatory stress in acute coronary syndrome / C.X. Shen, H.Z. Chen, J. Ge // *Chin. Med. J.* – 2004. – Vol. 117, № 1. – P. 133–139.
262. Shen, W.W. Pulsed electromagnetic fields stimulation affects BMD and local factor production of rats with disuse osteoporosis / W.W. Shen, J.H. // *Bioelectromagnetics*. – 2009. – Vol. 31. – P. 113–119.
263. Shibuya, M. Vascular endothelial growth factor receptor-1: a dual regulator for angiogenesis / M. Shibuya // *Angiogenesis*. – 2006. – Vol. 9. – P. 225–230.
264. Shupak, N. Therapeutic Uses of Pulsed Magnetic Field Exposure: A Review / N. Shupak // *Radio Science Bulletin*. – 2003. – Vol. 307. – P. 9–32.
265. Simvastatin reduces serum level of VEGF in hypercholesterolemic patients / A.G. Giurgea [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 30–36.
266. Skoog, T. Plasma tumor necrosis factor  $\alpha$  and early carotid atherosclerosis in healthy middle-age men / T. Skoog, W. Dicht, S. Boquist // *Eur Heart J.* – 2002. – Vol. 23. – P. 376–383.
267. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis / I. Malik [et al.] // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358. – P. 971–975.
268. Static Magnetic Field Attenuates Mortality Rate of mice by increasing the production of IL-1 receptor antagonist / S. Lin [et al.] // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2009. – Vol. 85. – P. 633–640.
269. Sumagin, R. Leukocyte-endothelial cell interactions are linked to vascular permeability via ICAM-1-mediated signaling / R. Sumagin, E. Lomakina, I.H. Sarelius // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2008. – Vol. 295, № 3. – P. 969–977.
270. Sun, Q.L. Review of cytokine profiles in patients with hepatitis / Q.L. Sun, W. Ran // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 15, № 1. – P. 1709–1715.
271. Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries / M. Erren [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1999. – Vol. 19. – P. 2355–2363.
272. Tang, W. Association of sICAM-1 and MCP-1 with coronary artery calcification in families enriched for coronary heart disease or hypertension: the NHLBI Family Heart Study. BMC / W. Tang, J.S. Pankow, J.J. Carr // *Cardiovasc. Disord.* – 2007. – Vol. 7. – P. 30–41.
273. Taqueti, V.R. Protecting the pump: controlling myocardial inflammatory response / V.R. Taqueti, R.N. Mitchell, A.H. Lichtman // *Annu. Rev. Physiol.* – 2005. – Vol. 68. – P. 67–95.
274. Targeted deletion of CC chemokine receptor 2 attenuates left ventricular remodeling after experimental myocardial infarction/ K. Kaikita

[et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2004. – Vol. 165. – P. 439–447.

275. Tedgui, A. Anti-Inflammatory Mechanisms in the Vascular Wall / A. Tedgui, Z. Mallat // *Circulation Research.* – 2001. – Vol. 88. – P. 877–887.

276. Tedgui, A. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways / A. Tedgui, Z. Mallat // *Physiol. Rev.* – 2006. – Vol. 86, № 2. – P. 515–581.

277. Testa, U. Vascular endothelial growth factors in cardiovascular medicine / U. Testa, G. Pannitteri, G.L. Condorelli // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* – 2008. – Vol. 9 (12). – P. 1190–1221.

278. The effect of pulsed electromagnetic fields (Diapulse) on cellular systems / M.A. Badea [et al.] // *Rom. J. Physiol.* – 1993. – Vol. 30, № 1–2. – P. 65–71.

279. The Essential Involvement of Cross-Talk between IFN-gamma and TGF-beta in Skin Wound Healing Process / T. Ishida [et al.] // *Journal of Immunology.* – 2004. – Vol. 172. – P. 1848–1855.

280. The influence of 50 Hz magnetic fields on cytoplasmic Ca<sup>2+</sup> oscillations in human leukemia T-cells / J. Galvanovskis [et al.] // *Sci. Total Environ.* – 1996. – Vol. 180, № 1. – P. 19–33.

281. The role of cytokines in unstable angina / L.M. Biasucci [et al.] // *Expert Opin. Investig. Drugs.* – 1998. – Vol. 7, № 10. – P. 1667–1672.

282. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure / A. Feldman [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2001. – Vol. 15, P. 537–544.

283. The serum concentration of active transforming growth factor-beta is severely depressed in advanced atherosclerosis / D.J. Grainger [et al.] // *Nat. Med.* – 1995. – Vol. 1. – P. 74–79.

284. Tilg, D.C. IL-6 and APPs: Antiinflammatory and immunosuppressive mediators / D.C. Tilg, J.W. Mier // *Immunology Today.* – 1997. – Vol. 19. – P. 428–432.

285. Transforming growth factor beta-1 in acute myocardial infarction in rats / N.L. Thompson [et al.] // *Growth Factors.* – 1988. – Vol. 1. – P. 91–99.

286. Transforming growth factor-beta 1 inhibits human arterial smooth-muscle cell proliferation in a growth-rate-dependent manner / B.G. Halloran [et al.] // *Am. J. Surg.* – 1995. – Vol. 170. – P. 193–197.

287. Transforming growth factor-beta 1 inhibits macrophage cholesterol ester accumulation induced by native and oxidized VLDL remnants / C.A. Argmann [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2001. – Vol. 21. – P. 2011–2018.

288. Transmembrane calcium influx induced by an electric fields / M.R. Cho [et al.] // *FASEB J.* – 1999. – Vol. 13, № 6. – P. 677–683.

289. Trock, D. Electromagnetic Fields and Magnets: Investigational Treatment for Musculoskeletal Disorder / D. Trock // *Rheumatic Disease Clinics of North American.* – 2000. – Vol. 26. – P. 51–62.

290. Trompet, S. Genetic variation in the interleukin-10 gene promoter and risk of coronary and cerebrovascular events: the PROSPER study / S. Trompet, D. Pons // *Ann. N.Y. Acad. Sc.* – 2007. – Vol. 1100. – P. 189–198.

291. Tsutsumi, Y. Double face of VEGF / Y. Tsutsumi, D.W. Losordo

// *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 1248–1250.

292. Turner, D.M. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter / D.M. Turner, D.M. Williams, D. Sankaran // *Eur J. Immunogenet.* – 1997. – Vol. 24. – P. 1–8.

293. Udalova, I.A. Functional Consequences of a Polymorphism Affecting NF- $\kappa$ B p50-p50 Binding to the TNF Promoter Region / I.A. Udalova [et al.] // *Mol. Cell. Biol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 9113–9119.

294. Ushiyama, A. Acute effects of low-frequency electromagnetic fields on leukocyte-endothelial interactions in vivo. In Vivo / A. Ushiyama, C. Ohkubo // *Bioelectromagnetic.* – 2004. – Vol. 18 (2). – P. 25–132.

295. Vascular endothelial growth factor and its receptor, FLT-1, in the plasma of patients with coronary or peripheral atherosclerosis, or type II diabetes / A.D. Blann [et al.] // *Clin. Sci.* – 2002. – Vol. 102. – P. 187–194.

296. Vascular endothelial growth factor synergistically enhances induction of E-selectin by TNF- $\alpha$  / A.K. Stannard [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 494–502.

297. Vascular endothelial growth factor, its soluble receptor, and hepatocyte growth factor: clinical and genetic correlates and association with vascular function / W. Lieb [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 1121–1127.

298. Vascular protection: a novel nonangiogenic cardiovascular role for VEGF / I. Zachary [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 1512–1520.

299. VEGF protects against oxidized LDL toxicity to endothelial cells by an intracellular glutathione-dependent mechanism through the KDR receptor / M. Kuzuya [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2001. – Vol. 21. – P. 765–777.

300. VEGF upregulates eNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells / J.D. Hood [et al.] // *Amer. J. Physiol.* – 1998. – Vol. 274. – P. 1054.

301. VEGF-D expression in human atherosclerotic lesions / J. Rutanen [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2003. – Vol. 59. – P. 971–979.

302. Vitro effects of 50Hz magnetic fields on oxidatively damaged rabbit red blood cells / M. Fiorani [et al.] // *Bioelectromagnetics.* – 1997. – Vol. 186. – P. 125–131.

303. Wang, X.L. Circulating transforming growth factor beta 1 and coronary artery disease / X.L. Wang, S.X. Liu, D.E. Wilcken // *Cardiovasc. Res.* – 1997. – Vol. 34. – P. 404–410.

304. Willerson, J.T. Systemic and local inflammation in patients with unstable atherosclerotic plaques / J.T. Willerson // *Prog Cardiovasc. Dis.* – 2002. – Vol. 44. – P. 469–478.

305. Yang, Z. Crucial role of endogenous interleukin-10 production in myocardial ischemia/reperfusion injury // Z. Yang, B. Zingarelli, C. Szabo // *Circulation.* – 2000. – Vol. 101. – P. 1019–1026.

306. Yong, J. Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis / J. Yong, P. Libby, U. Schonbeck // *Thrombos. haemostas.* – 2002. – Vol. 88. – P. 554–567.

Научное издание

**Снежицкий** Виктор Александрович  
**Ёрш** Иван Романович  
**Гольшко** Валентина Святославовна и др.

**ИНФАРКТ МИОКАРДА:  
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ  
РАЗВИТИЯ, ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ  
СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ**

Монография

*Под редакцией член-корреспондента НАН Беларуси,  
профессора В.А. Снежицкого*

Ответственный за выпуск С.Б. Вольф

Компьютерная верстка И.И. Прецкайло  
Корректор Л.С. Засельская

Подписано в печать 08.09.2015.  
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.  
Гарнитура Таймс. Ризография.  
Усл. печ. **19,10** л. Уч.-изд. **15,50** л. Тираж **100** экз. Заказ **169**.

Издатель и полиграфическое исполнение  
учреждение образования  
«Гродненский государственный медицинский университет»  
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013. Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.