

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-2-14-22>
УДК 616.12-005.4-06:616.132.2-007.272

Реперфузионное повреждение сердца. Роль микроваскулярной обструкции

В.В. Рябов¹, С.В. Попов¹, Е.В. Вышков¹, М. Сиротина¹, Н.В. Нарыжная¹,
А.В. Мухомедзянов¹, И.А. Деркачев¹, Б.К. Курбатов¹, А.Е. Гомбожапова¹,
С.В. Диль¹, Ю.О. Самойлова¹, Г.З. Суфианова², М.С. Хлесткина²,
Л.Н. Маслов¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 625023, Российская Федерация, Тюмень, ул. Одесская, 54

Аннотация

Микроваскулярная обструкция (МВО) коронарных артерий способствует увеличению смертности и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ). Были получены предварительные данные, свидетельствующие о том, что в патогенез МВО могут быть вовлечены тромбоциты, воспаление, Ca^{2+} -перегрузка, нейропептид Y и эндотелин-1. Многие вопросы, связанные с патогенезом МВО, остаются без ответа. Неизвестна роль повреждения эндотелиальных клеток в формировании МВО у пациентов с ОИМ и ЧКВ. Неясно, снижается ли продукция оксида азота (NO), или же снижается чувствительность гладкомышечных клеток коронарных артерий к NO у пациентов с МВО. Получены лишь косвенные данные об участии воспаления в развитии МВО. Роль активных форм кислорода в патогенезе МВО не изучена. Роль некроптоза и пироптоза в патогенезе МВО у больных с ОИМ и ЧКВ также не изучена. Значение тромбосана А, вазопрессина, ангиотензина II и простаглицина в формировании МВО до сих пор неизвестно. Не было получено убедительных данных об участии спазма коронарных артерий в развитии МВО. Не проводился корреляционный анализ уровней нейропептида Y, эндотелина-1 и размера МВО у больных с ОИМ и ЧКВ. Неясно, усугубляет ли эндогенный адреналин МВО или, напротив, предупреждает МВО.

Ключевые слова:	сердце, ишемия, реперфузия, микроваскулярная обструкция, no-reflow.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 23-65-10017. Раздел, посвященный реперфузионной терапии микроваскулярной обструкции, подготовлен в рамках государственного задания 122020300042-4.
Для цитирования:	Рябов В.В., Попов С.В., Вышков Е.В., Сиротина М., Нарыжная Н.В., Мухомедзянов А.В., Деркачев И.А., Курбатов Б.К., Гомбожапова А.Е., Диль С.В., Самойлова Ю.О., Суфианова Г.З., Хлесткина М.С., Маслов Л.Н. Реперфузионное повреждение сердца. Роль микроваскулярной обструкции. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;39(2):14–22. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-39-2-14-22 .

Reperfusion cardiac injury. The role of microvascular obstruction

Vyacheslav V. Ryabov¹, Sergey V. Popov¹, Evgeny V. Vyshlov¹, Maria Sirotina¹, Natalia V. Naryzhnaya¹, Alexandr V. Mukhomedzyanov¹, Ivan A. Derkachev¹, Boris K. Kurbatov¹, Aleksandra E. Gombozhapova¹, Stanislav V. Dil¹, Julia O. Samoylova¹, Galina Z. Sufianova², Maria S. Khlestkina², Leonid N. Maslov¹

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Tyumen State Medical University, 54, Odessa str., Tyumen, 625023, Russian Federation

Abstract

Microvascular obstruction (MVO) of coronary arteries increases the mortality rate and major adverse cardiac events in patients with acute myocardial infarction (AMI) and percutaneous coronary intervention (PCI). According to preliminary data platelets, inflammation, Ca²⁺ overload, neuropeptide Y, and endothelin-1 could be involved in the pathogenesis of MVO. Many questions related to the pathogenesis of MVO remain unanswered. The role of endothelial cell damage in the formation of MVO in patients with AMI and PCI is unknown. It is unclear whether nitric oxide (NO) production reduces or decreases sensitivity of smooth muscle cells of coronary arteries to NO in patients with MVO. It was obtained only indirect evidence on the involvement of inflammation in the development of MVO. The role of ROS in the pathogenesis of MVO is not studied. The role of necroptosis and pyroptosis in the pathogenesis of MVO in patients with AMI and PCI is also not studied.

The significance of thromboxane A, vasopressin, angiotensin II, and prostacyclin in the formation of MVO is unknown before. It was not obtained conclusive evidence on the involvement of coronary artery spasm in the development of MVO. Correlation analysis of the neuropeptide Y, endothelin-1 levels and the MVO size in patients with AMI and PCI was not performed. It is not clear whether endogenous adrenaline exacerbates MVO or, conversely, prevents MVO.

Keywords:	heart, ischemia, reperfusion, microvascular obstruction, no-reflow.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-65-10017. The section on reperfusion therapy of microvascular obstruction was prepared in the framework of the state task 122020300042-4.
For citation:	Ryabov V.V., Popov S.V., Vyshlov E.V., Sirotina M., Naryzhnaya N.V., Mukhomedzyanov A.V., Derkachev I.A., Kurbatov B.K., Gombozhapova A.E., Dil S.V., Samoylova J.O., Sufianova G.Z., Khlestkina M.S., Maslov L.N. Reperfusion cardiac injury. The role of microvascular obstruction. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(2):14–22. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-2-14-22 .

Введение

Термин «no-reflow» был впервые предложен Г. Майно и соавт. (1967) [1]. Этими исследователями было установлено, что после 15-минутной ишемии мозга кролика полного восстановления мозгового кровотока не происходит. Несколько лет спустя R.A. Kloner и соавт. продемонстрировали, что повреждение сосудов микроциркуляторного русла сердца собак участвует в патогенезе no-reflow [2]. В 1985 г. у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнСТ) был обнаружен феномен «no-reflow» [3]. Исследователи сообщили, что тромболитиз не может полностью восстановить коронарный кровоток у этих пациентов [4]. В плацебо-контролируемом исследовании было продемонстрировано, что интракоронарное введение альтеплазы у пациентов с ИМнСТ и микрова-

скулярной обструкцией (МВО) не влияло на частоту возникновения no-reflow [5].

В настоящее время исследователи чаще используют термин «микроваскулярная обструкция» или термин «феномен замедления кровотока» («the slow flow phenomenon»), поскольку полное невосстановление кровотока (тромболитиз при инфаркте миокарда (Thrombolysis In Myocardial Infarction) TIMI = 0) в инфаркт-связанной коронарной артерии ангиографически выявлялось только у 5% больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ), у остальных больных часто наблюдалось неполное восстановление коронарного кровотока [6]. Следует отметить, что некоторые исследователи полагают, что no-reflow характеризуется TIMI = 0–1 или TIMI = 0–2

[7, 8]. В данном случае термины «no-reflow» или «МВО» используются как синонимы.

Частота микроваскулярной обструкции, смертность, прогноз

МВО была выявлена с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) у 25% пациентов с ИМпСТ [9]. G. Ndregera и соавт. (2010) сообщили, что ангиографически наблюдали МВО у 29% пациентов с ИМпСТ и ЧКВ [7]. Согласно А. Маур и соавт. (2012), МВО была обнаружена у 56% пациентов с ИМпСТ и ЧКВ по данным МРТ [10]. Эхокардиографически МВО была диагностирована у 50% пациентов с ИМпСТ и ЧКВ [11]. Микроваскулярная обструкция была ангиографически обнаружена у 25% пациентов (TIMI = 0 или 2) с ИМпСТ и ЧКВ [8].

По нашим данным, частота МВО у больных с ИМпСТ и ЧКВ составляет 37% [4]. Согласно нашим последним данным, МВО наблюдается у 53% пациентов с ИМпСТ и ЧКВ [12]. Таким образом, МВО наблюдается у 25–56% больных с ИМпСТ и ЧКВ. Сердечно-сосудистые события через 6 мес. после ОИМ у больных с МВО наблюдаются чаще, чем у больных без МВО [9]. Госпитальная летальность составила 14% у больных с ОИМ и МВО и только 3% у больных с ОИМ и без МВО [13]. У пациентов с ИМпСТ и no-reflow уровень госпитальной смертности был выше, чем у пациентов без no-reflow (TIMI = 0–1) [8].

Неблагоприятные сердечно-сосудистые события у больных с ОИМ и МВО в течение 2 лет после ОИМ развивались чаще, чем у больных с ОИМ без МВО [9]. У пациентов с ИМпСТ с ЧКВ no-reflow (TIMI = 0–1) является сильным независимым предиктором уровня смертности в течение 5 лет после ОИМ [7].

МВО обычно сопровождалась увеличением размера ИМ, снижением фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) и высокой летальностью в течение 5 лет после ОИМ [14]. МВО была связана с неблагоприятным ремоделированием сердца в течение 8 мес. после ОИМ [15].

Патогенез микроваскулярной обструкции, анализ клинических данных

Высокоэффективная терапия и профилактика МВО невозможны без знания патогенеза этой патологии.

Микроэмболизация и микротромбы

В исследовании, проведенном в 2012 г., МВО оценивали по степени перфузии миокарда у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ [16]. Образцы крови брали из коронарных артерий и аорты для обнаружения микрочастиц. Показано, что уровень микрочастиц в коронарной артерии связан с МВО. Был сделан вывод, что микрочастицы вовлечены в развитие МВО [16]. Это доказательство сомнительно, поскольку представленные данные не были подтверждены другими исследователями в течение последних 10 лет.

Скопление тромбоцитов

Исследователи сообщили, что показатель МВО у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ, получавших аспирин, ниже, чем у пациентов, не получавших аспирин [17]. Была продемонстрирована корреляция между частотой МВО и АДФ-индуцированной агрегацией тромбоцитов у пациентов с ИМпСТ и ЧКВ [18]. Показана корреляция между частотой МВО и агрегацией тромбоцитов и нейтрофилов. Частота МВО и агрегация тромбоцитов и моноцитов также коррелирует [18]. Следовательно, тромбоциты могут быть вовлечены в МВО. Тромбоциты могут высвобождать сильный вазоконстриктор тромбоксан A_2 [19]. Хроническое введение аспирина, неселективного ингибитора синтеза тромбоксана A_2 , приводило к снижению сывороточной концентрации тромбоксана B_2 , стабильного метаболита тромбоксана A_2 [19]. Эти результаты показывают, что тромбоксан A_2 может быть вовлечен в МВО. Следовательно, тромбоциты вовлечены в развитие МВО (рис. 1). Роль тромбоксана A_2 в патогенезе МВО требует изучения.

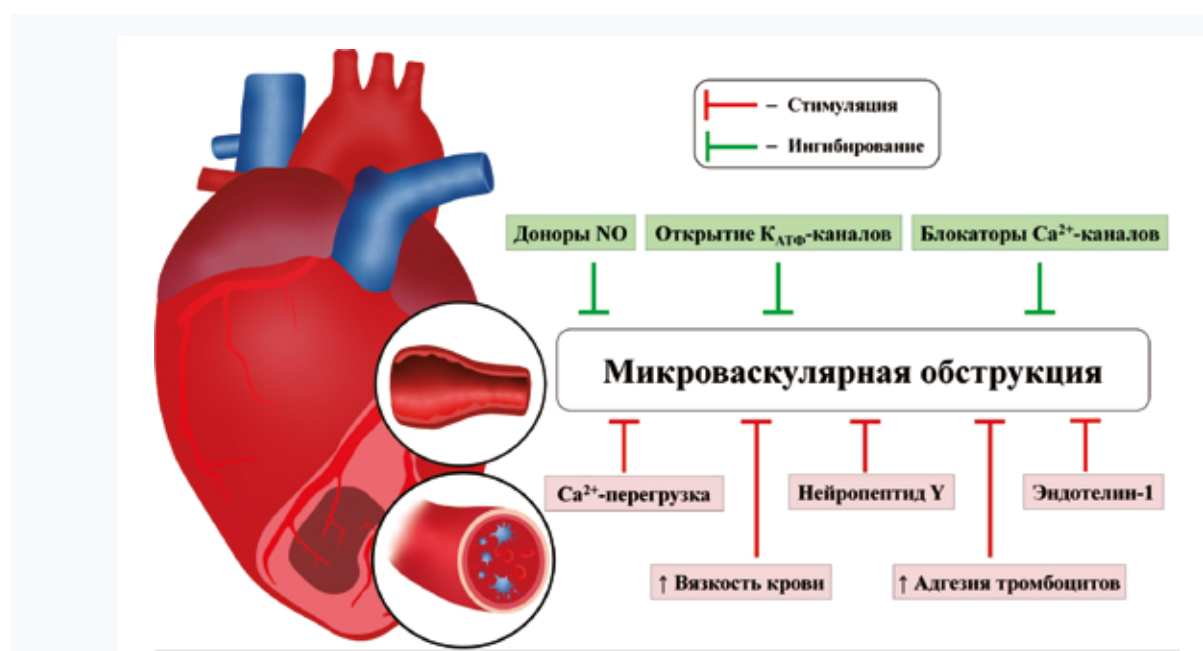


Рис. 1. Факторы, влияющие на выраженность микроваскулярной обструкции
Fig. 1. Factors affecting the severity of microvascular obstruction

Вазодилатация коронарных артерий

Роль нарушений эндотелиально-зависимой вазодилатации при МВО остается невыясненной, поскольку стандартный эндотелиально-зависимый вазодилататор ацетилхолин не использовался в терапии МВО у больных с ОИМ. Тем не менее, эндотелий-независимые вазодилататоры (блокаторы Ca^{2+} -каналов L-типа, доноры NO, никорандил) применялись для лечения МВО у больных с ОИМ [20, 21]. Имеются данные о применении как эндотелий-независимой, так и эндотелий-зависимой релаксации коронарных артерий (агонисты β -адренорецепторов, аденозин) у одних и тех же больных [22, 23].

Увеличение вязкости крови

Показано, что острый коронарный синдром связан с повышением вязкости цельной крови [24]. Выявлено, что вязкость цельной крови была выше у пациентов с ИМнСТ и с МВО, чем у пациентов с ИМнСТ без МВО [25]. Можно предположить, что вязкость цельной крови может быть вовлечена в развитие МВО у больных с ОИМ (см. рис. 1).

Микроваскулярная обструкция и неблагоприятное постинфарктное ремоделирование сердца

Было продемонстрировано, что размер инфаркта и тяжелая МВО положительно коррелируют с неблагоприятным ремоделированием миокарда в течение 6 мес. после ОИМ [26]. Другие исследователи получили аналогичные данные об участии МВО в патогенезе неблагоприятного постинфарктного ремоделирования сердца [27, 28]. Однако M.I. Dregoes и соавт. (2019) не смогли найти взаимосвязи между постинфарктным ремоделированием сердца и МВО [29].

Роль воспаления в микроваскулярной обструкции

Было показано, что высокие показатели МВО положительно коррелируют с повышением концентрации С-реактивного белка, лейкоцитов в плазме и пикового значения креатинкиназы и отрицательно коррелируют с высокой фракцией выброса ЛЖ у пациентов с ИМнСТ и ЧКВ [10, 17]. Пик $\text{CD}^{14+}\text{CD}^{16+}$ моноцитов, общее количество моноцитов и общее количество нейтрофилов при ИМнСТ были выше у пациентов с МВО, чем у пациентов без МВО [30]. Высокий уровень С-реактивного белка при поступлении может быть предиктором МВО у пациентов с ИМнСТ [31, 32]. Высокая концентрация интерлейкина-6 в плазме крови также является предиктором МВО у пациентов с ИМнСТ и ЧКВ [33]. Уровень интерлейкина-18 в сыворотке крови был выше у пациентов с ИМнСТ и МВО, чем у пациентов без МВО [34]. Следовательно, С-реактивный белок и интерлейкины могут быть вовлечены в патогенез МВО.

Роль Ca^{2+} -перегрузки в формировании микроваскулярной обструкции

Блокаторы Ca^{2+} -каналов L-типа вызывали эндотелий-независимую релаксацию коронарных артерий [20]. Верапамил уменьшал МВО у пациентов с ИМнСТ [35]. Можно предположить, что в формировании МВО участвуют спазм микрососудов и Ca^{2+} -перегрузка гладкой мускулатуры сосудов. Следовательно, эти данные демонстрируют возможное участие спазма коронарных артерий в патогенезе МВО (см. рис. 1).

Может ли оксид азота уменьшать проявления МВО?

Внутрикоронарное введение нитропрусида натрия, донора NO, улучшало степень кровотока по TIMI у пациентов с ОИМ и ЧКВ [36, 37]. Однако другие исследователи сообщили, что внутрикоронарное введение нитропрусида натрия не изменяет коронарный кровоток у пациентов с ОИМ и ЧКВ [38, 39]. В эти исследования были включены более крупные группы пациентов с ОИМ и ЧКВ, поэтому их результаты более значимы. Следовательно, эти данные демонстрируют, что спазм коронарных артерий может не участвовать в патогенезе МВО (см. рис. 1).

Роль эндотелинов и нейропептида Y в развитии микроваскулярной обструкции

Сообщалось, что концентрация эндотелина-1 в плазме крови коронарного синуса составляла 1,7 пмоль/л у больных со стабильной стенокардией и 3,0 пмоль/л у больных с ОИМ [40]. Концентрация эндотелина-1 в плазме крови из аорты была выше у больных с ОИМ, чем у больных стенокардией [40]. МВО оценивали у пациентов с ИМнСТ и ЧКВ ($n = 128$) с помощью МРТ [41]. Уровень эндотелина-1 в плазме крови при поступлении был связан с МВО и уровнем смертности [41]. Эти данные показали, что повышение концентрации эндотелина-1 в крови может способствовать развитию МВО. Нейропептид Y (НПУ) также является сильным вазоконстриктором, который высвобождается из симпатических окончаний [42]. Сообщалось, что внутрикоронарное введение НПУ приводило к спазму коронарных артерий у добровольцев [43].

Однако N. Herring и соавт. (2019) не обнаружили различий в показателях TIMI у пациентов с высоким и низким уровнем НПУ в крови коронарного синуса у пациентов с ИМнСТ [44]. При этом микроциркуляторное сопротивление было выше у пациентов с высоким уровнем НПУ в коронарном синусе по сравнению с пациентами с низкой концентрацией НПУ [44].

Эти данные показывают, что НПУ может участвовать в формировании МВО (см. рис. 1). Однако корреляционный анализ между уровнями НПУ и эндотелина-1 и зоной по-*reflow* не проводился, в связи с чем требуются дальнейшие исследования роли НПУ и эндотелина-1 в патогенезе МВО.

Роль обменника Na^+/H^+ в МВО. Блокаторы Na^+/H^+ -обменника не применялись для терапии и профилактики возникновения МВО у больных с ОИМ, в связи с чем роль Na^+/H^+ -обменника в развитии МВО у больных с ОИМ неизвестна.

Участие β -адренорецепторов (β -АР) в феномене по-*reflow*. Сообщалось, что внутрикоронарное введение адреналина полностью устраняло по-*reflow* у 9 из 12 пациентов с ИМнСТ и ЧКВ [45]. Следует отметить, что эта группа слишком мала, поэтому неясно, могут ли агонисты β -АР устранить или уменьшить проявления МВО. Внутрикоронарное введение адреналина значительно улучшило коронарный кровоток у пациентов с ИМнСТ и ЧКВ и по-*reflow* (TIMI = 0–1) [46]. Неблагоприятные сердечно-сосудистые события после ИМнСТ (1 год) возникали реже у пациентов, получавших адреналин, по сравнению с пациентами, получавшими аденозин [47]. Мини-свиней подвергали окклюзии коронарной артерии (3 ч) и реперфузии (1 ч) [48]. Предварительное лечение антагонистом β_1 - и β_2 -АР пропранололом не влияло на площадь МВО у свиней с окклюзией коронарной артерии (3 ч) и реперфузией (1 ч) [48].

Роль эндогенного адреналина в профилактике МВО у больных с ОИМ и ЧКВ остается неясной. Необходим корреляционный анализ размеров МВО и лечения β_1 -антагонистами у больных с ОИМ и ЧКВ.

Участие ангиотензина II в МВО. Антагонисты рецепторов ангиотензина II ранее не применялись для лечения no-reflow, поэтому роль ангиотензина II в МВО остается неясной.

Роль аденозина в МВО. Внутрикоронарная инфузия аденозина снижала частоту МВО у пациентов с ОИМ и ЧКВ [47, 49]. Следовательно, аденозин может облегчить МВО.

Роль K_{ATP} -каналов в МВО. Пинацидил, открывающий K_{ATP} -каналы, вызывает эндотелий-зависимую вазодилатацию коронарных артерий [23]. Никорандил, донор NO и активатор K_{ATP} -каналов, приводил к эндотелий-независимой вазодилатации коронарных артерий [21]. Показано, что никорандил снижает частоту МВО у больных ОИМ [50]. Однако нитропруссид натрия, донор NO, не был эффективен в отношении no-reflow у пациентов с ОИМ и ЧКВ [38, 39]. Таким образом, можно предположить, что никорандил вызывал вазодилатацию коронарных артерий за счет открытия K_{ATP} -каналов в этих сосудах, но не за счет повышения уровня NO (см. рис. 1). К сожалению, влияние других активаторов K_{ATP} -каналов на МВО ранее не изучалось.

Реперфузионная терапия микроваскулярной обструкции

По нашему мнению, МВО может быть мишенью для лечения реперфузионного повреждения сердца. Частота МВО у пациентов с ИМнСТ и ЧКВ, получавших антагонист $P2Y_{12}$ клопидогрел, составила 66%, а у пациентов, получавших антагонисты $P2Y_{12}$ прасугрел или тикагрелор, данный показатель составил 49% [51]. Блокатор гликопротеина IIb/IIIa тирофибан вводили внутривенно или внутрикоронарно пациентам с ИМнСТ и ЧКВ [52]. Площадь МВО измеряли с помощью МРТ. Все пациенты перед ЧКВ получали клопидогрел и аспирин. Внутрикоронарное введение тирофибана способствовала снижению частоты возникновения МВО по сравнению с внутривенным введением тирофибана [52].

Выше сообщалось, что внутрикоронарная инфузия аденозина предотвращает появление МВО у больных с ОИМ и ЧКВ [49]. Однако G. Niccoli и соавт. (2013) сообщили, что внутрикоронарное введение аденозина не влияло на возникновение МВО у пациентов ($n = 160$) с ИМнСТ и ЧКВ [38]. S.A. Nazir и соавт. также не удалось обнаружить улучшения МВО у пациентов ($n = 168$) с ИМнСТ и ЧКВ [39]. Следует отметить, что аденозин может усугублять ишемическое/реперфузионное повреждение сердца у пациентов с ОИМ вследствие коронарного обкрадывания [53]. Следовательно, аденозин не может быть рекомендован для лечения ОИМ и МВО.

Выше сообщалось, что нитропруссид натрия, донор NO, не изменяет площадь МВО. Однако никорандил предотвращает появление МВО на 50% у больных ($n = 81$) ОИМ [50]. Комбинированная внутрикоронарная инфузия аденозина и никорандила снижала частоту no-reflow (TIMI = 0–1) на 40% [54].

Агонисты β -адренорецепторов могут повышать коронарный кровоток у собак с интактными коронарными артериями без гипоксии миокарда [55]. Однако внутрикоронарное введение норадреналина стимулировало

потребление миокардом O_2 и приводило к гипоксии миокарда у собак с коронарным стенозом [56]. Внутривенное введение агониста β_1 - и β_2 -АР изопротеренола (0,1 мкг/кг/мин) в период окклюзии коронарных артерий и реперфузии приводило к увеличению размера инфаркта у кроликов [57], тем самым применение агонистов β -АР у пациентов с ОИМ может усугубить ишемическое/реперфузионное повреждение сердца.

Однако эти данные не исключают клинического изучения эффективности внутрикоронарной инфузии адреналина при терапии МВО [46]. A. Darwish и соавт. (2022) продемонстрировали, что внутрикоронарная инфузия адреналина увеличивает коронарный кровоток у пациентов с ОИМ и ЧКВ по сравнению с пациентами без адреналина [47]. Следует отметить, что обе группы исследователей не оценивали влияние адреналина на уровень тропонина I или креатинкиназы в сыворотке крови, поэтому неясно, может ли адреналин усугубить реперфузионное повреждение сердца или предотвратить его. Кроме того, следует отметить, что эти исследования не были двойными слепыми и плацебо-контролируемыми. Следовательно, адреналин можно использовать для терапии МВО, но следует оценить его негативные эффекты.

Блокаторы Ca^{2+} -каналов L-типа вызывают вазодилатацию коронарных артерий [20]. Внутрикоронарное введение верапамила уменьшало площадь МВО у больных с ОИМ и ЧКВ [35, 58]. Внутрикоронарная инфузия блокатора Ca^{2+} -каналов L-типа никардипина улучшила степень кровотока по TIMI у 71 из 72 пациентов с ОИМ и ЧКВ [59]. Способность блокаторов Ca^{2+} -каналов улучшать кровоток по шкале TIMI у пациентов с ИМнСТ и ЧКВ была подтверждена другими исследователями [16]. Совместное введение никардипина, аденозина и нитроглицерина устраняло no-reflow у пациентов с ОИМ и ЧКВ [60].

Следовательно, блокаторы Ca^{2+} -каналов L-типа могут быть использованы для лечения и профилактики МВО.

Заключение

Тромбоциты могут быть вовлечены в развитие МВО у пациентов с ОИМ и ЧКВ. Ca^{2+} -перегрузка гладкомышечных клеток сосудов коронарных артерий также принимает участие в патогенезе МВО. Получены косвенные данные об участии воспаления в формировании МВО. Повышенная вязкость крови может способствовать возникновению МВО. МВО способствует формированию неблагоприятного ремоделирования миокарда.

Вероятно, эндогенные катехоламины не принимают участия в развитии МВО у больных с ОИМ и ЧКВ. Аденозин и нитропруссид натрия не способны предотвратить появление МВО. Внутрикоронарное введение никорандила может быть использовано для терапии МВО. Блокатор гликопротеина IIb/IIIa тирофибан и антагонисты $P2Y_{12}$ малоэффективны в профилактике и лечении МВО. Блокаторы Ca^{2+} -каналов L-типа могут быть использованы для лечения МВО.

Многие вопросы еще ждут своего ответа. Не ясна роль повреждения эндотелиальных клеток в патогенезе МВО у больных с ОИМ и реперфузией сердца. Неоспоримых доказательств участия воспаления в развитии МВО пока нет. Роль активных форм кислорода в патогенезе МВО никто не изучал. Роль некроптоза и пироптоза в патогенезе МВО у больных с ОИМ и ЧКВ также не изучена. Роль тромбосана А, вазопрессина, ангиотензина II, нарушений продукции NO и синтеза простагличина в фор-

мировании МВО ранее не изучалась. Роль нейротропика Y и эндотелина-1 в развитии МВО требует дальнейших исследований. Не ясна роль спазма коронарных артерий в формировании МВО.

Сообщалось, что нитропруссид натрия, являющийся донором NO и эндотелий-независимым вазодилатором, не улучшал коронарный кровоток у пациентов с ОИМ и ЧКВ. Однако верапамил, блокатор Ca^{2+} -каналов

L-типа и эндотелий-независимый вазодилатор, снижал проявления МВО у пациентов с ОИМ и ЧКВ. Возможно, что гладкомышечные клетки коронарных артерий утратили чувствительность к оксиду азота у больных с МВО. Сосудорасширяющий эффект никорандила, донора NO и активатора K_{ATP} -каналов, может быть опосредован открытием K_{ATP} -каналов в гладкомышечных клетках коронарных артерий.

Литература / References

1. Majno G., Ames A., Chaing J., Wright R.L. No reflow after cerebral ischemia. *Lancet*. 1967;290(7515):569–570. DOI: 10.1016/S0140-6736(67)90552-1.
2. Kloner R.A., Ganote C.E., Jennings R.B. The “no-reflow” phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J. Clin. Invest.* 1974;54(6):1496–1508. DOI: 10.1172/JCI107898.
3. Schofer J., Montz R., Mathey D.G. Scintigraphic evidence of the “no reflow” phenomenon in human beings after coronary thrombolysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985;5(3):593–598. DOI: 10.1016/s0735-1097(85)80381-8.
4. Алексеева Я.В., Вышлов Е.В., Павлюкова Е.Н., Усов В.Ю., Марков В.А., Рябов В.В. Влияние разных фенотипов микрососудистого повреждения миокарда на сократительную функцию левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиология*. 2021;61(5):23–31. [Alekseeva Y.V., Vyshlov E.V., Pavlyukova E.N., Ussov V.Y., Markov V.A., Ryabov V.V. Impact of microvascular injury of various types on function of left ventricular in patients with primary myocardial infarction with ST segment elevation. *Kardiologiya*. 2021;61(5):23–31. (In Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2021.5.n1500.
5. McCartney P.J., Eteiba H., Maznyczka A.M., McEntegart M., Greenwood J.P. Muir D.F. et al.; T-TIME Group. Effect of low-dose intracoronary alteplase during primary percutaneous coronary intervention on microvascular obstruction in patients with acute myocardial infarction: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(1):56–68. DOI: 10.1001/jama.2018.19802.
6. McCartney P.J., Berry C. Redefining successful primary PCI. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2019;20(2):133–135. DOI: 10.1093/ehjci/ey159.
7. Ndrepepa G., Tiroch K., Fusaro M., Keta D., Seyfarth M., Byrne R.A. et al. 5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55(21):2383–2389. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.054.
8. Rossington J.A., Sol E., Masoura K., Aznaouridis K., Chelliah R., Cunningham M. et al. No-reflow phenomenon and comparison to the normal-flow population postprimary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction: case-control study (NORM PPCI). *Open Heart*. 2020;7(2):e001215. DOI: 10.1136/openhrt-2019-001215.
9. Wu K.C., Zerhouni E.A., Judd R.M., Lugo-Olivieri C.H., Barouch L.A., Schulman S.P. et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(8):765–772. DOI: 10.1161/01.cir.97.8.765.
10. Mayr A., Klug G., Schocke M., Trieb T., Mair J., Pedarnig K. et al. Late microvascular obstruction after acute myocardial infarction: relation with cardiac and inflammatory markers. *Int. J. Cardiol.* 2012;157(3):391–396. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.12.090.
11. Ober C.D., Ober M.C., Iancu A.C. Serial transthoracic coronary Doppler shows complete reversibility of microvascular obstruction pattern at one month after reperfused acute myocardial infarction. *Med. Ultrason.* 2017;19(1):45–50. DOI: 10.11152/mu-941.
12. Вышлов Е.В., Алексеева Я.В., Усов В.Ю., Мочула О.В., Рябов В.В. Синдром микрососудистого повреждения миокарда у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: распространенность и связь с клиническими характеристиками. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(1):36–46. [Vyshlov E.V., Alexeeva Y.A., Ussov W.Yu., Mochula O.V., Ryabov V.V. Phenomena of microvascular myocardial injury in patients with primary ST-segment elevation myocardial infarction: Prevalence and association with clinical characteristics. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(1):36–46. (In Russ.)]. DOI: 10.29001/2073-8552-2022-37-1-36-46.
13. Romano M., Buffoli F., Lettieri C., Aroldi M., Tomasi L., Baccaglioni N. et al. No reflow in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction at high risk: incidence and predictive factors. *Minerva Cardioangiol.* 2005;53(1):7–14.
14. Klug G., Mayr A., Schenk S., Esterhammer R., Schocke M., Nocker M. et al. Prognostic value at 5 years of microvascular obstruction after acute myocardial infarction assessed by cardiovascular magnetic resonance. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2012;14(1):46. DOI: 10.1186/1532-429X-14-46.
15. Kitabata H., Kubo T., Ishibashi K., Komukai K., Tanimoto T., Ino Y. et al. Prognostic value of microvascular resistance index immediately after primary percutaneous coronary intervention on left ventricular remodeling in patients with reperfused anterior acute ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2013;6(10):1046–1054. DOI: 10.1016/j.jcin.2013.05.014.
16. Porto I., Biasucci L.M., De Maria G.L., Leone A.M., Niccoli G., Burzotta F. et al. Intracoronary microparticles and microvascular obstruction in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention. *Eur. Heart J.* 2012;33(23):2928–2938. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs065.
17. Jesel L., Morel O., Ohlmann P., Germain P., Faure A., Jahn C. et al. Role of pre-infarction angina and inflammatory status in the extent of microvascular obstruction detected by MRI in myocardial infarction patients treated by PCI. *Int. J. Cardiol.* 2007;121(2):139–147. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.10.022.
18. Zalewski J., Durak M., Lech P., Gajos G., Undas A., Nessler J. et al. Platelet activation and microvascular injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Kardiol. Pol.* 2012;70(7):677–684.
19. Basili S., Tanzi G., Raparelli V., Calvieri C., Pignatelli P., Carnevale R. et al. Aspirin reload before elective percutaneous coronary intervention: impact on serum thromboxane b2 and myocardial reperfusion indexes. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2014;7(4):577–584. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.001197.
20. Takahashi T., Fukai T., Hata H., Kasuya H., Kuga T., Egashira K. et al. Effects of a new calcium antagonist, CD-832, on experimental coronary artery spasm in miniature pigs. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1993;7(2):265–271. DOI: 10.1007/BF00878517.
21. Ghaleh B., Dubois-Randé J.L., Hittinger L., Giudicelli J.F., Berdeaux A. Comparisons of the effects of nicorandil, pinacidil, nicardipine and nitroglycerin on coronary vessels in the conscious dog: role of the endothelium. *Br. J. Pharmacol.* 1995;114(2):496–502. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1995.tb13254.x.
22. Abebe W., Makujina S.R., Mustafa S.J. Adenosine receptor-mediated relaxation of porcine coronary artery in presence and absence of endothelium. *Am. J. Physiol.* 1994;266(5):H2018–H2025. DOI: 10.1152/ajpheart.1994.266.5.H2018.
23. Ghaleh B., Béa M.L., Dubois-Randé J.L., Giudicelli J.F., Hittinger L., Berdeaux A. Endothelial modulation of beta-adrenergic dilation of large coronary arteries in conscious dogs. *Circulation*. 1995;92(9):2627–2635. DOI: 10.1161/01.cir.92.9.2627.
24. Lee S.R., Jung J.M., Jung L.Y., Lee J.H., Lee S.H., Rhee K.S. et al. Elevated coronary whole blood viscosity in acute coronary syndrome patients. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2013;55(1):85–94. DOI: 10.3233/CH-131692.
25. Fracassi F., Vetrugno V., Mandurino-Mirizzi A., Cosentino N., Panicale S., Caprari P. et al. Effect of hemorheological parameters on myocardial injury after primary or elective percutaneous coronary intervention. *Coron. Artery Dis.* 2018;29(8):638–646. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000661.
26. Tarantini G., Razzolini R., Cacciavillani L., Bilato C., Sarais C., Corbetti F. et al. Influence of transmural infarct size, and severe microvascular obstruction on left ventricular remodeling and function after primary coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 2006;98(8):1033–1040. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.05.022.
27. Galiuto L., Garramone B., Scarà A., Rebuzzi A.G., Crea F., La Torre G. et al. The extent of microvascular damage during myocardial contrast echocardiography is superior to other known indexes of post-infarct reperfusion in predicting left ventricular remodeling: results of the multicenter AMICI study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;51(5):552–559. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.051.

28. Zhang L., Mandry D., Chen B., Huttin O., Hossu G., Wang H. et al. Impact of microvascular obstruction on left ventricular local remodeling after reperfused myocardial infarction. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2018;47(2):499–510. DOI: 10.1002/jmri.25780.
29. Dregoes M.I., Iancu A.C., Ober C.D., Homorodean C., Bălănescu Ș., Bolboacă S. In ST-segment elevation myocardial infarction, the echocardiographic parameters of microvascular obstruction are not associated with left ventricular remodeling at five years of follow-up. *Echocardiography*. 2019;36(6):1103–1109. DOI: 10.1111/echo.14371.
30. Tsujioaka H., Imanishi T., Ikejima H., Tanimoto T., Kuroi A., Kashiwagi M. et al. Post-reperfusion enhancement of CD14(+)CD16(–) monocytes and microvascular obstruction in ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Circ. J.* 2010;74(6):1175–1182. DOI: 10.1253/circj.cj-09-1045.
31. Reindl M., Reinstadler S.J., Feistritzer H.J., Klug G., Tiller C., Mair J. et al. Relation of inflammatory markers with myocardial and microvascular injury in patients with reperfused ST-elevation myocardial infarction. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care*. 2017;6(7):640–649. DOI: 10.1177/2048872616661691.
32. Holzknecht M., Tiller C., Reindl M., Lechner I., Troger F., Hosp M. et al. C-reactive protein velocity predicts microvascular pathology after acute ST-elevation myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 2021;338:30–36. DOI: 10.1016/j.ijcard.2021.06.023.
33. Guo F., Dong M., Ren F., Zhang C., Li J., Tao Z. et al. Association between local interleukin-6 levels and slow flow/microvascular dysfunction. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2014;37(4):475–482. DOI: 10.1007/s11239-013-0974-0.
34. Shetelig C., Limalanathan S., Hoffmann P., Seljeflot I., Gran J.M., Eritsland J. et al. Association of IL-8 with infarct size and clinical outcomes in patients with STEMI. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72(2):187–198. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.053.
35. Abdelaziz H.K., Elkilany W., Khalid S., Sabet S., Saad M. Efficacy and safety of intracoronary verapamil versus sodium nitroprusside for the prevention of microvascular obstruction during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 2017;28(1):11–16. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000423.
36. Hillegass W.B., Dean N.A., Liao L., Rhinehart R.G., Myers P.R. Treatment of no-reflow and impaired flow with the nitric oxide donor nitroprusside following percutaneous coronary interventions: initial human clinical experience. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001;37(5):1335–1343. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01138-x.
37. Wang H.J., Lo P.H., Lin J.J., Lee H., Hung J.S. Treatment of slow/no-reflow phenomenon with intracoronary nitroprusside injection in primary coronary intervention for acute myocardial infarction. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2004;63(2):171–176. DOI: 10.1002/ccd.20149.
38. Niccoli G., Rigattieri S., De Vita M.R., Valgimigli M., Corvo P., Fabbiochi F. et al. Open-label, randomized, placebo-controlled evaluation of intracoronary adenosine or nitroprusside after thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention for the prevention of microvascular obstruction in acute myocardial infarction: the REOPEN-AMI study (Intracoronary Nitroprusside Versus Adenosine in Acute Myocardial Infarction). *JACC Cardiovasc. Interv.* 2013;6(6):580–589. DOI: 10.1016/j.jcin.2013.02.009.
39. Nazir S.A., McCann G.P., Greenwood J.P., Kunadian V., Khan J.N., Mahmoud I.Z. et al. Strategies to attenuate micro-vascular obstruction during P-PCI: the randomized reperfusion facilitated by local adjunctive therapy in ST-elevation myocardial infarction trial. *Eur. Heart J.* 2016;37(24):1910–1919. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw136.
40. Taylor A.J., Bobik A., Richards M., Kaye D., Raines G., Gould P. et al. Myocardial endothelin-1 release and indices of inflammation during angioplasty for acute myocardial infarction and stable coronary artery disease. *Am. Heart J.* 2004;148(2):e10. DOI: 10.1016/j.ahj.2004.03.018.
41. Eitel I., Nowak M., Stehl C., Adams V., Fuernau G., Hildebrand L. et al. Endothelin-1 release in acute myocardial infarction as a predictor of long-term prognosis and no-reflow assessed by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Am. Heart J.* 2010;159(5):882–890. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.02.019.
42. Tan C.M.J., Green P., Tapoulal N., Lewandowski A.J., Leeson P., Herring N. The role of neuropeptide Y in cardiovascular health and disease. *Front. Physiol.* 2018;9:1281. DOI: 10.3389/fphys.2018.01281.
43. Clarke J.G., Davies G.J., Kerwin R., Hackett D., Larkin S., Dawbarn D. et al. Coronary artery infusion of neuropeptide Y in patients with angina pectoris. *Lancet*. 1987;1(8541):1057–1059. DOI: 10.1016/s0140-6736(87)90483-1.
44. Herring N., Tapoulal N., Kalla M., Ye X., Borysova L., Lee R. et al. Neuropeptide-Y causes coronary microvascular constriction and is associated with reduced ejection fraction following ST-elevation myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2019;40(24):1920–1929. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz115.
45. Aksu T., Guler T.E., Colak A., Baysal E., Durukan M., Sen T. et al. Intracoronary epinephrine in the treatment of refractory no-reflow after primary percutaneous coronary intervention: a retrospective study. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2015;15:10. DOI: 10.1186/s12872-015-0004-6.
46. Navarese E.P., Frediani L., Kandzari D.E., Caiazzo G., Cennamo A.M., Cortese B. et al. Efficacy and safety of intracoronary epinephrine versus conventional treatments alone in STEMI patients with refractory coronary no-reflow during primary PCI: The RESTORE observational study. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2021;97(4):602–611. DOI: 10.1002/ccd.29113.
47. Darwish A., Frere A.F., Abdelsamie M., Awady W.E., Gouda M. Intracoronary epinephrine versus adenosine in the management of refractory no-reflow phenomenon: a single-center retrospective cohort study. *Ann. Saudi. Med.* 2022;42(2):75–82. DOI: 10.5144/0256-4947.2022.75.
48. Zhao J., Yang Y., You S., Cui C., Gao R. Carvedilol preserves endothelial junctions and reduces myocardial no-reflow after acute myocardial infarction and reperfusion. *Int. J. Cardiol.* 2007;115(3):334–341. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.03.017.
49. Marzilli M., Orsini E., Marraccini P., Testa R. Beneficial effects of intracoronary adenosine as an adjunct to primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2000;101(18):2154–2159. DOI: 10.1161/01.cir.101.18.2154.
50. Ito H., Taniyama Y., Iwakura K., Nishikawa N., Masuyama T., Kuzuya T. et al. Intravenous nicorandil can preserve microvascular integrity and myocardial viability in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999;33(3):654–660. DOI: 10.1016/s0735-1097(98)00604-4.
51. Khan J.N., Greenwood J.P., Nazir S.A., Lai F.Y., Dalby M., Curzen N. et al. Infarct size following treatment with second-versus third-generation P2Y12 antagonists in patients with multivessel coronary disease at ST-segment elevation myocardial infarction in the CvLPRIT study. *J. Am. Heart Assoc.* 2016;5(6):e003403. DOI: 10.1161/JAHA.116.003403.
52. Ma Q., Ma Y., Wang X., Li S., Yu T., Duan W. et al. Intracoronary compared with intravenous bolus tirofiban on the microvascular obstruction in patients with STEMI undergoing PCI: a cardiac MR study. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2020;36(6):1121–1132. DOI: 10.1007/s10554-020-01800-0.
53. Aetesam-Ur-Rahman M., Brown A.J., Jaworski C., Giblett J.P., Zhao T.X., Braganza D.M. et al. Adenosine-induced coronary steal is observed in patients presenting with ST-segment-elevation myocardial infarction. *J. Am. Heart Assoc.* 2021;10(13):e019899. DOI: 10.1161/JAHA.120.019899.
54. Lim S.Y., Bae E.H., Jeong M.H., Kang D.G., Lee Y.S., Kim K.H. et al. Effect of combined intracoronary adenosine and nicorandil on no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention. *Circ. J.* 2004;68(10):928–932. DOI: 10.1253/circj.68.928.
55. Knabb R.M., Ely S.W., Bacchus A.N., Rubio R., Berne R.M. Consistent parallel relationships among myocardial oxygen consumption, coronary blood flow, and pericardial infusate adenosine concentration with various interventions and beta-blockade in the dog. *Circ. Res.* 1983;53(1):33–41. DOI: 10.1161/01.res.53.1.33.
56. Buffington C.W., Feigl E.O. Adrenergic coronary vasoconstriction in the presence of coronary stenosis in the dog. *Circ. Res.* 1981;48(3):416–423. DOI: 10.1161/01.res.48.3.416.
57. Golino P., Maroko P.R., Carew T.E. The effect of acute hypercholesterolemia on myocardial infarct size and the no-reflow phenomenon during coronary occlusion-reperfusion. *Circulation*. 1987;75(1):292–298. DOI: 10.1161/01.cir.75.1.292.
58. Taniyama Y., Ito H., Iwakura K., Masuyama T., Hori M., Takiuchi S. et al. Beneficial effect of intracoronary verapamil on microvascular and myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997;30(5):1193–1199. DOI: 10.1016/s0735-1097(97)00277-5.
59. Huang R.I., Patel P., Walinsky P., Fischman D.L., Ogilby J.D., Awar M. et al. Efficacy of intracoronary nicardipine in the treatment of no-reflow during percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2006;68(5):671–676. DOI: 10.1002/ccd.20885.
60. Fischell T.A., Haller S., Pulukurthy S., Virk I.S. Nicardipine and adenosine “flush cocktail” to prevent no-reflow during rotational atherectomy. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2008;9(4):224–228. DOI: 10.1016/j.carrev.2008.03.002.

Информация о вкладе авторов

Рябов В.В., Попов С.В., Вышлов Е.В., Нарыжная Н.В., Маслов Л.Н. – разработка концепции и дизайна публикации, сбор, анализ, систематизация данных, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Сиротина М. – анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации, оформление и отправка рукописи.

Мухомедзянов А.В., Деркачев И.А., Курбатов Б.К., Гомбожапова А.Э., Диль С.В., Самойлова Ю.О., Суфианова Г.З., Хлесткина М.С. – поиск литературы, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания, оформление рукописи.

Сведения об авторах

Рябов Вячеслав Валерьевич, д-р мед. наук, доцент, заместитель директора по научной и лечебной работе, заведующий отделением неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4358-7329.

E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

Попов Сергей Валентинович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1607-1482.

E-mail: press@cardio-tomsk.ru.

Вышлов Евгений Викторович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, отделение неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3699-4807.

E-mail: evv@cardio-tomsk.ru.

Сиротина Мария, аспирант, младший научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4502-0836.

E-mail: sirotina_maria@mail.ru.

Нарыжная Наталья Владимировна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-2264-1928.

E-mail: natalynar@yandex.ru.

Мухомедзянов Александр Валерьевич, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1808-556X.

E-mail: sasha_m91@mail.ru.

Деркачев Иван Андреевич, аспирант, младший научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1998-0873.

E-mail: vanya.derkachev@mail.ru.

Курбатов Борис Константинович, младший научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9603-822X.

E-mail: bobersanker@gmail.com.

Гомбожапова Александра Энхэевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-1281-3714.

E-mail: gombozhapova@gmail.com.

Information on author contributions

Ryabov V.V., Popov S.V., Vyshlov E.V., Naryzhnaya N.V., Maslov L.N. – development of study concept and design, data collection, analysis and systematization, substantiation of the manuscript and revision of critical intellectual content, final approval of the manuscript for the publication.

Sirotina M. – data analysis and interpretation, final approval of manuscript for publication, preparation and sending of the manuscript.

Mukhomedzyanov A.V., Derkachev I.A., Kurbatov B.K., Gombozhapova A.E., Dil S.V., Samoylova J.O., Sufianova G.Z., Khlestkina M.S. – literature search, data analysis and interpretation, revision of critical intellectual content, manuscript design.

Information about the authors

Vyacheslav V. Ryabov, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Research and Clinical Services, Head of Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-4358-7329.

E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

Sergey V. Popov, Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-1607-1482.

E-mail: press@cardio-tomsk.ru.

Evgeny V. Vyshlov, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-3699-4807.

E-mail: evv@cardio-tomsk.ru.

Maria Sirotina, Graduate Student, Junior Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-4502-0836.

E-mail: sirotina_maria@mail.ru.

Natalia V. Naryzhnaya, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-2264-1928.

E-mail: natalynar@yandex.ru.

Alexander V. Mukhomedzyanov, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences". ORCID 0000-0003-1808-556X.

E-mail: sasha_m91@mail.ru.

Ivan A. Derkachev, Graduate Student, Junior Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-1998-0873.

E-mail: vanya.derkachev@mail.ru.

Boris K. Kurbatov, Junior Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0001-9603-822X.

E-mail: bobersanker@gmail.com.

Aleksandra E. Gombozhapova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-1281-3714.

E-mail: gombozhapova@gmail.com.

Stanislav V. Dil, Junior Research Scientist, Cardiologist, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0003-3692-5892.

E-mail: dil.stanislav@mail.ru.

Диль Станислав Викторович, врач отделения неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-3692-5892.

E-mail: dil.stanislav@mail.ru.

Самойлова Юлия Олеговна, младший научный сотрудник, отделение неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-7545-7388.

E-mail: samoylova.ssmu@yandex.ru.

Суфианова Галина Зиновьевна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-1291-0661.

E-mail: sufarm@mail.ru.

Хлесткина Мария Сергеевна, ассистент кафедры фармакологии, Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-5966-8916.

E-mail: kh_m_s@mail.ru.

Маслов Леонид Николаевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-6020-1598.

E-mail: maslov@cardio-tomsk.ru.



Маслов Леонид Николаевич, e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru.

Julia O. Samoylova, Junior Research Scientist, Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0001-7545-7388.

E-mail: samoylova.ssmu@yandex.ru.

Galina Z. Sufianova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology, Tyumen State Medical University. ORCID 0000-0003-1291-0661.

E-mail: sufarm@mail.ru.

Maria S. Khlestkina, Assistant, Department of Pharmacology, Tyumen State Medical University. ORCID 0000-0002-5966-8916.

E-mail: kh_m_s@mail.ru.

Leonid N. Maslov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia. ORCID 0000-0002-6020-1598.

E-mail: maslov@cardio-tomsk.ru.



Leonid N. Maslov, e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru.

Received April 10, 2023

Поступила 10.04.2023