

УДК 547.792.2:615.273.011



Способ оценки повреждения миокарда в условиях перфузии изолированного сердца по методу Лангендорфа

Юи Ванг¹, Е.А. Смолярчук², Д.А. Кудлай^{2,3}, В.С. Щекин⁴, К.А. Завадич², С.С. Сологова²,
Л.В. Корнопольцева², И.Д. Крылова⁴, И.Р. Абдурахмонов⁵, М.М. Галагудза⁶, А.В. Самородов⁴

¹ Ханчжоуский педагогический университет,
310030, Китай, г. Ханчжоу, ул. Юхангтан, д. 2318

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),
119048, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,
119991, Россия, г. Москва, Ленинские Горы, д. 1

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Башкирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

⁵ Самаркандский государственный медицинский университет,
140100, Республика Узбекистан, г. Самарканд, ул. Амира Темура, д. 18

⁶ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

E-mail: avsamorodov@gmail.com

Получена 17.10.2024

После рецензирования 01.11.2024

Принята к печати 11.11.2024

Одним из ведущих механизмов развития тяжёлых сердечно-сосудистых патологий является интенсификация свободнорадикальных процессов. При снижении активности антиоксидантной защиты закономерным является кумуляция свободных радикалов в организме и, как следствие, развитие оксидативного стресса. Регистрация выраженности процессов нарушения эффективности антиоксидантной защиты с последующим развитием оксидативного стресса может послужить новым достоверным методом оценки степени повреждения миокарда.

Цель. Разработать способ оценки степени ишемического и ишемически-реперфузионного повреждения миокарда на основании активности свободнорадикальных процессов в кардиомиоцитах.

Материалы и методы. Вся экспериментальная работа в условиях *in vivo* была выполнена на 50 белых беспородных половозрелых крысах-самцах. Проводилась оценка физиологических и морфологических параметров сердец, биохимических показателей и уровня липидной пероксидации перфузата. Изменение уровня липидной пероксидации перфузата оценивали в простой модельной системе, имитирующей перекисное окисление липидов. Регистрацию свечения проводили на хемилюминомере «ХЛМ-003» (Россия). Для выявления активных форм кислорода использовали люминол (5-амино-2,3-дегидро-4-фталазиндион).

Результаты. При увеличении длительности ишемии и, как следствие, степени повреждения миокарда отмечался рост значений липидной пероксидации, установленных методом хемилюминесценции. При моделировании 30-минутной ишемии формировался некроз, составляющий 8,9% от общего объёма сердца. При увеличении длительности ишемии до 60 мин, зона некроза увеличивалась в 1,4 раза ($p < 0,05$), а светосумма свечения – на 9,4% ($p < 0,05$) относительно 30-минутной ишемии. Максимальное снижение pH регистрировали на 5-й мин реперфузии, а на 10-й мин статистической разницы между исходным и реперфузионным значением уже не наблюдали (7,37 vs 7,04 при $p > 0,05$). В свою очередь показатели активности ферментов цитолиза (лактатдегидрогеназа и креатинкиназа – МВ) демонстрировали аналогичную pH тенденцию по росту в первые минуты реперфузии с последующим снижением исходных значений, что, вероятнее всего, связано с «вымыванием» продуктов обмена. При этом цикл «заморозка–хранение (14 сут)–разморозка» не сказывался на показателе активности липидной пероксидации.

Для цитирования: Юи Ванг, Е.А. Смолярчук, Д.А. Кудлай, В.С. Щекин, К.А. Завадич, С.С. Сологова, Л.В. Корнопольцева, И.Д. Крылова, И.Р. Абдурахмонов, М.М. Галагудза, А.В. Самородов. Способ оценки повреждения миокарда в условиях перфузии изолированного сердца по методу Лангендорфа. *Фармация и фармакология*. 2024;12(2):105-116. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-2-105-116

© Юи Ванг, Е.А. Смолярчук, Д.А. Кудлай, В.С. Щекин, К.А. Завадич, С.С. Сологова, Л.В. Корнопольцева, И.Д. Крылова, И.Р. Абдурахмонов, М.М. Галагудза, А.В. Самородов, 2024

For citation: Yi Wang, E.A. Smolyarchuk, D.A. Kudlay, V.S. Shchekin, K.A. Zavadih, S.S. Sologova, L.V. Kornopol'tseva, I.D. Krylova, I.R. Abdurakhmonov, M.M. Galagudza, A.V. Samorodov. Method for assessing myocardial damage under conditions of perfusion of an isolated heart according to the Langendorff method. *Pharmacy & Pharmacology*. 2024;12(2): 105-116. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-2-105-116

Заключение. Новый способ оценки повреждения миокарда в условиях перфузии изолированного сердца по методу Лангендорфа, основанный на применении методики люминол-зависимой железоиндуцированной хемилюминесценции уровня липидной пероксидации перфузата, полученного до и после перфузии изолированного сердца, может стать одним из наиболее эффективных методов оценки нарушения структуры миокарда.

Ключевые слова: кардиопротекция; оксидативный стресс; изолированное сердце; антиоксидантная защита; реперфузионный синдром

Список сокращений: АНА – Американская кардиологическая ассоциация; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ССС – сердечно-сосудистая система; ИМ – инфаркт миокарда; ВЖК – высшие жирные кислоты; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; КФК-МВ – креатинкиназа-МВ; ОСКП – объёмная скорость коронарной перфузии; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ПД – пульсовое давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; КДД – конечное диастолическое давление; ЛЖ – левый желудочек; ПОЛ – перекисное окисление липидов; АФК – активные формы кислорода; ГОФП – гематоксилин, основной фуксин, пикриновая кислота.

Method for assessing myocardial damage under conditions of perfusion of an isolated heart according to the Langendorff method

Yi Wang¹, E.A. Smolyarchuk², D.A. Kudlay^{2,3}, V.S. Shchekin⁴, K.A. Zavadich², S.S. Sologova², L.V. Kornopolitseva², I.D. Krylova⁴, I.R. Abdurakhmonov⁵, M.M. Galagudza⁶, A.V. Samorodov⁴

¹ Hangzhou Normal University,
2318 Yuhangtan Str., Hangzhou, China 310030

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Bldg. 2, 8 Trubetskaya Str., Moscow, Russia, 119048

³ Lomonosov Moscow State University,
1 Leninskie Gory, Moscow, Russia, 119991

⁴ Bashkir State Medical University,
3 Lenin Str., Ufa, Russia, 450008

⁵ Samarkand State Medical University,
18 Amir Temur Str., Samarkand, Republic of Uzbekistan, 140100

⁶ Almazov National Medical Research Centre,
2 Akkuratov Str, St. Petersburg, Russia, 197341

E-mail: avsamorodov@gmail.com

Received 17 Oct 2024

After peer review 01 Nov 2024

Accepted 11 Nov 2024

One of the leading mechanisms for the development of a severe cardiovascular pathology is the intensification of free radical processes. With a decrease in the activity of the antioxidant defense, the accumulation of free radicals in the body and, as a consequence, the development of the oxidative stress is natural. The registration of the severity of processes that impair the effectiveness of the antioxidant protection, with the subsequent development of an oxidative stress, can serve as a new reliable method for assessing the degree of a myocardial damage.

The aim of the work was to develop a method for assessing the degree of ischemic and ischemia-reperfusion kinds of damage to the myocardium based on the activity of free radical processes in cardiomyocytes.

Materials and methods. All the experimental work under *in vivo* conditions was performed on 50 white sexually mature mongrel male rats. The physiological and morphological parameters of the hearts, biochemical parameters and the lipid peroxidation level of the perfusate were assessed. The changes in the level of the perfusate lipid peroxidation were assessed in a simple model system simulating the lipid peroxidation. The registration of luminescence was carried out using a chemiluminometer KHLМ-003 (Russia). Luminol (5-amino-2,3-dehydro-4-phthalazinedione) was used to detect the reactive oxygen species.

Results. With an increase in the ischemia duration and, as a consequence, the degree of the myocardial damage, an increase in the values of the lipid peroxidation determined by chemiluminescence is observed. When simulating 30 minutes of ischemia, necrosis is formed; it accounts for 8.9% of the total heart volume. With an increase in the ischemia duration to 60 minutes, the necrosis zone increases by 1.4 times ($p < 0.05$), and the light sum of luminescence increases by 9.4% ($p < 0.05$) relative to the 30-minute ischemia. A maximum decrease in pH is recorded at the 5th minute of the reperfusion. Next comes the restoration of pH values, and at the 10th minute, there is no longer any statistical difference between the initial and reperfusion values (7.37 vs 7.04 at $p > 0.05$). In turn, the activity indicators of cytolysis enzymes (lactate dehydrogenase [LDH] and creatine phosphokinase-MB [CPK-MB]) show a similar pH trend of the growth in the first minutes of the reperfusion, followed by a decrease in the initial values, which is most likely due to the “washing out” of metabolic products. At the same time, the “freeze-storage (14 days)–defrost” cycle does not affect the indicator of the lipid peroxidation activity.

Conclusion. A new method for assessing a myocardial damage during the perfusion of an isolated heart using the Langendorff method, based on the use of the luminol-dependent iron-induced chemiluminescence of the lipid peroxidation level of the perfusate obtained before and after the perfusion of an isolated heart, can become one of the most effective methods for assessing the damage to the myocardial structure.

Keywords: cardioprotection; oxidative stress; isolated heart; antioxidant protection; reperfusion syndrome

Abbreviations: AHA – American Heart Association; CVD – coronary vascular diseases; MI – myocardial infarction; HFA – higher fatty acids; LDH – lactate dehydrogenase; CPK-MB – creatine phosphokinase-MB; VCPR – volumetric coronary perfusion rate; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; PP – pulse pressure; HR – heart rate; EDP – end-diastolic pressure; LV – left ventricular; LP – lipid peroxidation; ROS – reactive oxygen species; HBFP – Haematoxylin-Basic Fuchsin-picric acid.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Американской кардиологической ассоциации (АНА), распространённость сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в США и Канаде составляет от 1,5 до 1,9% населения, а в Европе – до 2%. [1]. Показатели смертности от ССЗ в России среди мужчин и женщин трудоспособного возраста остаются одними из самых высоких [2]. Так ежегодно в Европе умирает около 4 млн. человек, на долю населения России приходится от вышеуказанного показателя около 1 млн [3]. При этом одно из ведущих мест в структуре смертности от болезней сердечно-сосудистой системы (ССС) занимает инфаркт миокарда (ИМ).

Согласно данным Управления медицинской статистикой ФГБУ «Центральный исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» в 2020 году было зарегистрировано около 170,5 тыс. случаев ИМ среди трудоспособного населения, 33% из которых составили летальные исходы. Представленные статистические данные обуславливают интерес многих исследователей и клиницистов к поиску методов точной ранней диагностики и профилактики ССЗ. В том числе интерес представляет разработка методов оценки площади некротизированного, оглушенного и гибернирующего миокарда при ИМ, так как это прямо коррелирует как с прогнозом летального исхода / инвалидности пациентов, так и с процессами ремоделирования миокарда, что, в свою очередь, определяет предоперационный отбор больных и выбор наиболее эффективных кардиохирургических вмешательств [4].

На сегодняшний день определён ряд маркеров массивности некроза сердечной мышцы. Однако нарушения в регуляции свободнорадикальных процессов – важный базис для развития тяжёлых ССЗ и ряда других заболеваний. Система антиоксидантной защиты обеспечивает адекватную регуляцию образования свободных радикалов в клетках, в том числе и в кардиомиоцитах. При снижении её эффективности закономерным является кумуляция свободных радикалов в организме и, как следствие, развитие оксидативного стресса [5, 6]. Помимо этого, ишемия приводит к снижению энергообеспечения, что влечёт за собой нарушения трансмембранной концентрации катионов Ca^{2+} , Na^{+} , K^{+} [7–9]. Высокая концентрация Ca^{2+} внутри клетки приводит к активации «липидной триады», которая

является источником активных детергентных веществ (высшие жирные кислоты (ВЖК), лизофосфолипиды). В результате усиливаются процессы окисления свободных радикалов, повышается активность фосфолипаз, липаз, кумулируются свободные длинноцепочечные ВЖК [10], что способствует повреждению мембран лизосом и высвобождению лизосомальных протеаз [11–13]. С другой стороны, при ишемии высокая внутриклеточная концентрация Ca^{2+} является самостоятельным фактором повреждения миофибрилл и нарушения функциональной активности митохондрий [14]. Таким образом, есть множество оснований полагать, что регистрация выраженности процессов нарушения эффективности антиоксидантной защиты, с последующим развитием оксидативного стресса, могут послужить новым достоверным методом определения степени повреждения миокарда.

ЦЕЛЬ. Разработать способ оценки степени ишемического и ишемически-реперфузионного повреждения миокарда на основании активности свободнорадикальных процессов в кардиомиоцитах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные

Экспериментальная работа выполнена на 50 белых беспородных половозрелых крысах-самцах ($225,7 \pm 22,4$ г), полученных из питомника лабораторных животных «Пушино», на базе кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России с января по февраль 2024 года. Исследование выполнено в соответствии с международными рекомендациями Европейской конвенции по защите позвоночных животных в лабораторных условиях; Правилами проведения лабораторных доклинических исследований в Российской Федерации (ГОСТ 3 51000.3-96 и 51000.4-96, ГОСТ 50258-92) и приказом Минздравсоцразвития России № 708н (23.08.2010) «Об утверждении правил проведения лабораторных исследований» (GLP).

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Протокол № 1 от 30.01.2024). Содержание животных осуществлялось в соответствии с правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Директива 2010/63/EU) и Руководством по содержанию и уходу

за лабораторными животными (ГОСТ 33215-2014) в условиях вивария в соответствии с санитарно-эпидемическими правилами (СП 2.2.1.3218-14). Крысы содержались не более, чем по 5 голов в одной клетке, на неограниченном потреблении корма и воды, при фиксированном световом режиме 12 ч / 12 ч. Температура поддерживалась в пределах 22–25°C, относительная влажность – 50–70%. Длительность карантина для всех животных составляла 14 дней, после чего крысы были включены в исследование одномоментно. Животные были разделены на 5 экспериментальных групп по 10 крыс в каждой: 1 группа – контрольная (без ишемии и реперфузии); 2 группа – моделирование тотальной ишемии (без реперфузии), 3 группа – ишемия 30 минут с последующей двухчасовой реперфузией, 4 группа – ишемия 45 минут с последующей двухчасовой реперфузией, 5 группа – ишемия 60 минут с последующей двухчасовой реперфузией.

Перфузия изолированного сердца по методу Лангендорфа

В асептических условиях животных наркотизировали с использованием золетил-ксилазинового наркоза по следующей схеме: золетил 0,3 мг в/м («Virbac», Франция) + ксиланит 0,8 мг в/м (ЗАО «НИТА-ФАРМ, Россия) из расчёта на 100 г массы тела животного [15, 16]. Далее проводили торакотомию, отсекали магистральные сосуды сердца (выше места захвата). Извлечённые сердца с целью прекращения спонтанных сокращений помещали в раствор Кребса–Хензеляйта ($T_p = +4^\circ\text{C}$). Для того, чтобы обеспечить поступление в миокард раствора Кребса–Хензеляйта, насыщенного карбогеном (95% O_2 и 5% CO_2), восходящую часть аорты канюлировали. Для определения показателей сократимости миокарда в полость левого желудочка (ЛЖ) вводили катетер с баллончиком, заполненный водой очищенной (объём жидкости достаточный для создания конечного диастолического давления – КДД) 10–15 мм рт.ст.). После окончания всех манипуляционных действий выдерживался стабилизационный период в течение 5 мин. С помощью системы мониторинга PhysExr (ООО «Кардипротект», Россия) проводилась регистрация кардиофизиологических показателей. Осуществляли регистрацию показателей сократимости изолированного миокарда: давление, развиваемое ЛЖ; частота сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин); КДД (мм рт. ст.).

В условиях эксперимента поступление кислорода и плазмозамещающего раствора (раствора Кребса–Хензеляйта) к кардиомиоцитам, а также отток от них продуктов диссимиляции был полностью прекращён (модель тотальной ишемии). После ишемии 30, 45 и 60 минут (в зависимости от задач) проводилось восстановление перфузии сердца с последующим проведением оценки оксидативного потенциала перфузата, показателя pH, а также биохимического анализа и морфологической оценки миокарда.

Перфузат подвергали заморозке и хранению при -20 – -22°C , с последующей разморозкой и повторной оценкой параметров для определения стабильности уровня липидной пероксидации в течение 14 сут.

Оценка оксидативного потенциала перфузата

Оценку оксидативного потенциала проводили методом люминол-зависимой железоиндуцированной хемилюминесценции уровня липидной пероксидации перфузата, полученного до и после перфузии изолированного сердца по методу Лангендорфа. Изменение уровня липидной пероксидации перфузата оценивали в простой модельной системе, имитирующей перекисное окисление липидов (ПОЛ). Регистрацию свечения проводили на хемилюминомере «ХЛМ-003» (Россия). Для регистрации активных форм кислорода (АФК) использовали люминол (5-амино-2,3-дегидро-4-фалазиндион), который окисляется и образует электронно-возбуждённые карбонильные хромофоры с высоким квантовым выходом, в результате чего резко повышается интенсивность свечения, связанного с образованием АФК. Хемилюминесценцию регистрировали в течение 3 мин. Одна условная единица хемилюминесценции равнялась $5,1 \times 10^5$ квант/с [17]. Регистрировали показатели интенсивности свечения: светосумму свечения и амплитуду медленной вспышки модельной системы в присутствии перфузата, полученного до перфузии, и интенсивность свечения модельной системы в присутствии перфузата, полученного после перфузии. По интенсивности развивающегося свечения оценивали процессы ПОЛ в модельной системе в присутствии перфузата. Чем больше были значения показателей интенсивности хемилюминесценции модельной системы в присутствии перфузата, полученного после перфузии в сравнении с исходными показателями, тем массивнее была степень повреждения миокарда в результате ишемических и ишемически-реперфузионных факторов повреждения миокарда.

Оценка биохимических показателей

Биохимические показатели (лактатдегидрогеназа – ЛДГ и креатинкиназа-MB – КФК-MB) определяли общепризнанными методиками на автоматическом биохимическом анализаторе с открытой реагентной системой «Dirui CS-T240» (DIRUI Industrial Co., Ltd, Китай) с применением оригинальных наборов реагентов и инструкции к ним.

Морфологическая оценка сердец

По окончании реперфузии половина сердец в каждой исследуемой группе (по 5 сердец из каждой) подвергалась окрашиванию трифенилтетразолийхлоридом с последующей макроскопической оценкой. Другую половину сердец фиксировали в 10% забуференном нейтральном растворе формалина. Макроскопическую съёмку проводили с помощью системы лазерного

спекл-имиджинга LSCI (RWD, Китай) в режиме фоторегистрации цветового паттерна стекла. Фиксированные сердца поперечно рассекались на 4 части от основания к верхушке сердца: так в срезы попадали желудочки и межжелудочковая перегородка. Далее выполнялась стандартная гистологическая обработка по спиртам возрастающих концентраций, после чего препараты были заключены в парафин и изготовлены срезы толщиной 4 мк, которые были окрашены гематоксилином-эозином, гематоксилином-основным фуксином, пикриновой кислотой (ГОФП). Для повышения точности оценки результатов специальной окраски ишемии срезы делали вдвое больше, чем гематоксилин-эозин, с изготовлением каждого среза в парафиновой ленте. Применение такого способа уменьшало возможность постановки ложноположительной или ложноотрицательной реакции. Готовые стеклопрепараты были отсканированы на «Pannoramic 250» (3DHISTECH Ltd, Венгрия) с последующим изучением гистологических срезов под различным увеличением с помощью программы «CaseViewer» (3DHISTECH Ltd, Венгрия), измерения проводили прямыми линиями в микрометрах (мкм), после чего результаты обрабатывали в программе Statistica 10 (StatSoft Inc, США). Оценка выраженности повреждения кардиомиоцитов проводилась полуколичественным методом в стеклопрепаратах, окрашенных по ГОФП-методу, при 10-кратном увеличении объектива микроскопа по 10-ти полям зрения следующим образом: 0 баллов – миокард интактный, 1 балл – минимальное повреждение (<26% миокарда), 2 балла – от минимального до умеренного уровня (26–50% миокарда), 3 балла – умеренный уровень повреждения (51–75% миокарда), 4 балла – тяжёлое повреждение (>75% миокарда).

Статистический анализ

Результаты исследования были обработаны с применением статистического пакета Statistica 10 (StatSoft Inc, США). Проверку на нормальность распределения фактических данных выполняли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для описания групп использовали медиану и межквартильный интервал. Дисперсионный анализ проводили с помощью критериев Краскела–Уоллиса или Манна–Уитни (для независимых наблюдений) и Фридмана (для повторных наблюдений). Критический уровень значимости принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования перфузата, собранного до начала ишемии и после реперфузии, а также данные измерений кардиофизиологических параметров и гистологического исследования в эксперименте при 45-минутной ишемии и реперфузии представлены в таблице 1.

Из данных таблицы 1 видно, что ишемия-реперфузия миокарда изменяет показатели

физиологических констант. К примеру, показатели систолического артериального давления (САД) характеризуются снижением после реперфузии максимально на 23,7% (15 мин реперфузии) с последующим восстановлением до 141,3 мм рт.ст. (86,6% исходных значений) на 45 мин реперфузии. Показатели диастолического артериального давления (ДАД) характеризуются увеличением в среднем на 40% ($p < 0,05$) сразу после пуска кровотока и на протяжении всех 45 мин реперфузии.

Следует отметить, что показатель pH перфузата после 40 мин ишемии характеризуется снижением на 5,0% ($p < 0,05$) относительно исходных значений. Максимальное снижение pH регистрируется на 5-й минуте реперфузии. Далее идет восстановление значений pH, а на 10-й мин уже нет статистической разницы между исходным и реперфузионным значением (7,37 vs 7,04 при $p > 0,05$). В свою очередь показатели активности ферментов цитолиза (ЛДГ и КФК-MB) демонстрируют аналогичную pH тенденцию по росту в первые минуты реперфузии с последующим снижением исходных значений, что, вероятнее всего, связано с «вымыванием» продуктов обмена.

Результаты оценки влияния длительности ишемии на размеры некротизированного миокарда, установленные макроскопической оценкой при окраске трифенилтетразолий хлоридом (Рис. 1), и уровень липидной пероксидации, установленный методом хемилюминесценции, через 10 минут после окончания периода ишемии, представлены в таблице 2.

Из данных таблицы 2 видно, что при увеличении длительности ишемии регистрировалось увеличение активности липидной пероксидации, установленной методом хемилюминесценции. При моделировании 30-минутной ишемии формировался некроз, составляющий 8,9% ($p < 0,05$) от общего объёма сердца (Рис. 1). При увеличении длительности ишемии в 2 раза (60 мин), зона некроза увеличивалась в 1,4 раза ($p < 0,05$), а светосумма свечения – на 9,5% ($p < 0,05$) относительно 30-минутной ишемии.

Результаты оценки влияния одного цикла «заморозка–хранение–разморозка» на стабильность показаний уровня липидной пероксидации, установленных методом хемилюминесценции, представлены в таблице 3.

Согласно данным таблицы 3, цикл «заморозка–хранение–разморозка» не сказывался на показателе активности липидной пероксидации. Хранение более 14 сут в условиях бытового морозильника не приводило к искажению полученных данных.

Микроскопическая картина после ишемического перфузионного воздействия на сердечную мышцу на изолированном сердце характеризовалась прежде всего отёком желудочков (Рис. 2), причём преимущественно за счёт его эпикардального и миокардального слоёв.

Следует отметить, что сам факт перфузии

Таблица 1 – Результаты оценки свойств перфузата и морфологической картины в эксперименте при 45-минутной ишемии и реперфузии, Ме [Q1–Q3]

Показатель	Интактные значения	После стабилизационного периода (до ишемии)	Реперфузия, мин					
			1	5	10	15	30	45
pH	7,37 (7,33–7,42)*	7,07 (6,98–7,12)	6,95 (6,87–7,08)*	6,75 (6,61–6,92)*	7,04 (6,89–7,13)	7,10 (7,01–7,15)	7,18 (7,09–7,21)†	7,31 (7,27–7,36)*, †
САД, мм рт.ст.	–	163,2 (161,5–172,4)	143,5 (140,2–149,7)*	151,2 (147,3–158,4)*	149,4 (142,6–154,2)*	124,5 (120,5–134,9)*, †	144,5 (140,2–151,4)*	141,3 (137,8–145,4)*
ДАД, мм рт.ст.	–	10,8 (9,1–11,6)	18,5 (17,4–19,3)*	17,4 (17,1–18,2)*, †	16,5 (15,7–17,8)*, †	17,1 (16,8–18,3)*, †	16,5 (15,2–17,9)*, †	17,7 (16,7–18,5)*, †
ПД, мм рт.ст.	–	106,1 (104,2–107,8)	56,1 (54,3–60,2)*	41,8 (38,5–42,7)*, †	42,4 (40,1–45,4)*, †	51,6 (49,3–54,8)*	64,3 (62,7–65,0)*, †	71,3 (70,2–73,5)*, †
ЧСС, уд/мин	–	241,2 (237,8–245,3)	187,8 (180,2–192,4)*	290,4 (287,3–296,5)*, †	292,7 (284,5–300,2)*, †	252,2 (247,1–263,5)†	264,3 (251,6–274,8)†	231,9 (227,6–233,8)†
ОСКП	–	13,8 (12,3–14,7)	19,8 (17,8–21,4)*	15,3 (14,2–17,8)†	14,4 (12,5–15,7)†	10,6 (8,6–12,7)*, †	9,2 (8,7–10,3)*, †	9,4 (8,5–11,2)*, †
КФК-МВ, МЕ/л	–	10,4 (9,8–11,7)	12,3 (10,7–13,8)	17,4 (15,8–19,2)*, †	21,3 (19,4–22,6)*, †	26,8 (24,3–29,5)*, †	12,8 (11,5–14,6)†	11,9 (10,2–12,5)
ЛДГ, МЕ/л	–	16,2 (15,4–17,9)	18,3 (17,6–20,4)	28,4 (24,5–30,7)*, †	32,6 (28,4–34,7)*, †	29,3 (28,7–30,1)*, †	17,2 (16,4–18,9)	17,1 (15,7–19,3)
Светосумма свечения, 5,1×10 ⁵ квант/с	–	30,7 (26,5–33,8)	45,4 (38,1–47,3)*	104,5 (98,5–107,6)*, †	105,2 (96,3–102,4)*, †	104,7 (97,6–107,8)*, †	100,2 (97,3–104,5)*, †	110,3 (106,3–113,7)*, †
Амплитуда медленной вспышки, 5,1×10 ⁵ квант/с	–	16,6 (14,4–18,7)	24,5 (19,4–27,3)*	37,2 (34,4–42,3)*, †	38,7 (35,2–42,6)*, †	36,7 (33,4–40,2)*, †	36,2 (33,3–39,6)*, †	38,4 (36,1–44,3)*, †
Толщина миокарда, мкм	11,8 (10,5–12,1)*	13,8 (12,4–14,2)	13,6 (13,1–14,9)	13,9 (12,7–15,2)	14,9 (14,5–17,1)*	16,7 (15,1–17,3)*, †	18,3 (16,8–19,1)*, †	19,1 (17,4–20,1)*, †

Примечание: ОСКП – объёмная скорость коронарной перфузии; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ПД – пульсовое давление; ЧСС – частота сердечных сокращений, ЛДГ – лактатдегидрогеназа; КФК-МВ – креатинкиназа-МВ; * $p < 0,05$ – показатели до ишемии vs после ишемии или интактные значения; † $p < 0,05$ – показатели сразу после ишемии (1 минута реперфузии) vs остального периода реперфузии.

Таблица 2 – Показатели уровня липидной пероксидации, установленные методом хемилюминисценции, и значения объёма повреждения миокарда, установленные макроскопически при окраске трифенилтетразолийхлоридом, Ме [Q1–Q3]

Показатель	Раствор Кребса–Хензеля до перфузии	После стабилизационного периода (до ишемии)	Ишемия, мин		
			30	45	60
Светосумма свечения, 5,1×10 ⁵ квант/с	53,76 (48,3–57,8)*, †	30,7 (26,4–33,6)	100,2 (97,3–102,5)*, †	106,3 (105,1–108,3)*	116,8 (114,7–122,5)*, †
Амплитуда медленной вспышки, 5,1×10 ⁵ квант/с	24,73 (20,1–27,6)*, †	16,6 (14,4–18,7)	35,1 (32,4–37,2)*, †	38,4 (37,9–39,2)*	40,1 (39,6–44,8)*, †
Объём зоны ИМ к общему объёму сердца, %	–	0,0 (0,0–0,0)	8,9 (6,7–11,9)*, †	21,0 (17,9–23,5)*	39,4 (34,5–40,3)*, †

Примечание: * $p < 0,05$ – показатели до ишемии vs после ишемии или интактные значения, † $p < 0,05$ – показатели 45 мин ишемии vs интактные значения или ишемия 30 и 60 минут. ИМ – инфаркт миокарда.

**Таблица 3 – Результаты оценки свойств перфузата одного цикла «заморозки–хранение–разморозки»,
Me [Q1–Q3]**

Показатель	Раствор	Значения до заморозки	Период, сутки			
			1	3	7	14
Светосумма I свечения, 5,1×105 квант/с	I	100,2 (97,3–104,5)	101,5(97,5–106,6)†	100,5 (95,6–104,2)†	102,4 (98,4–106,2)†	101,3(96,2–103,4) †
	II	98,5 (96,3–101,4)*, †	99,8 (95,6–100,8)*, †	97,5 (93,1–100,2)*, †	98,6 (97,9–101,4)*, †	98,7 (97,7–101,5)*, †
Амплитуда I медленной вспышки, 5,1×105 квант/с	I	36,2 (33,7 –39,6)	35,2 (32,6 –37,6)†	36,2 (33,5 –37,7)†	38,3 (34,6–41,5)†	36,4 (34,2 –38,6)†
	II	35,4 (32,4–37,3)*, †	33,5 (30,5–36,4)*, †	33,8 (30,2–35,3)*, †	35,2 (35,7–38,2)*, †	36,8 (36,4–39,3)*, †

Примечание: I – раствор Кребса-Хензеляйта до перфузии; II – перфузат через 45 мин ишемии и 5 мин реперфузии изолированного сердца. * $p < 0,05$ – показатели I vs II для соответствующего периода разморозки; † $p \geq 0,05$ – показатели раствора Кребса-Хензеляйта I и II до заморозки vs размороженные пробы.

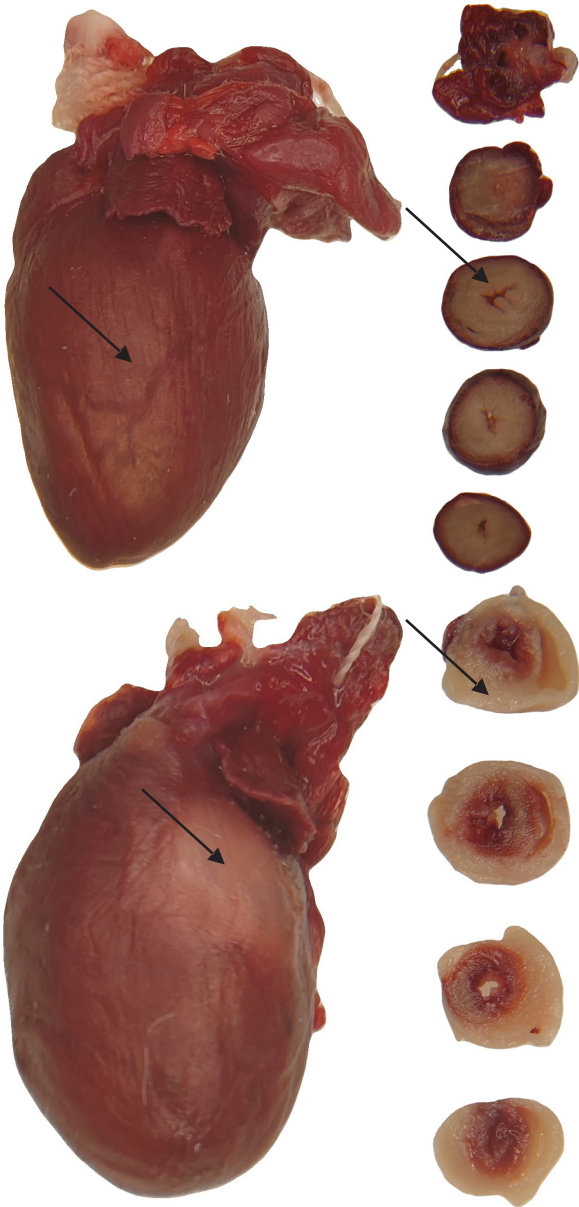
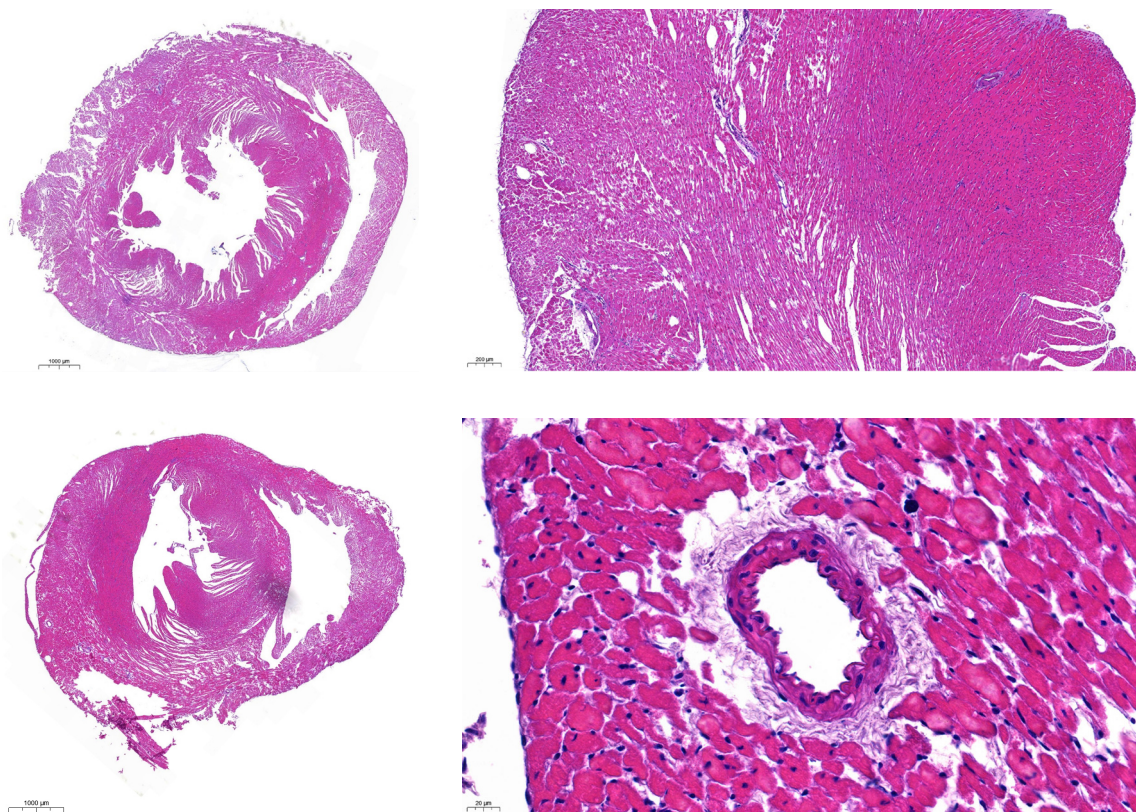


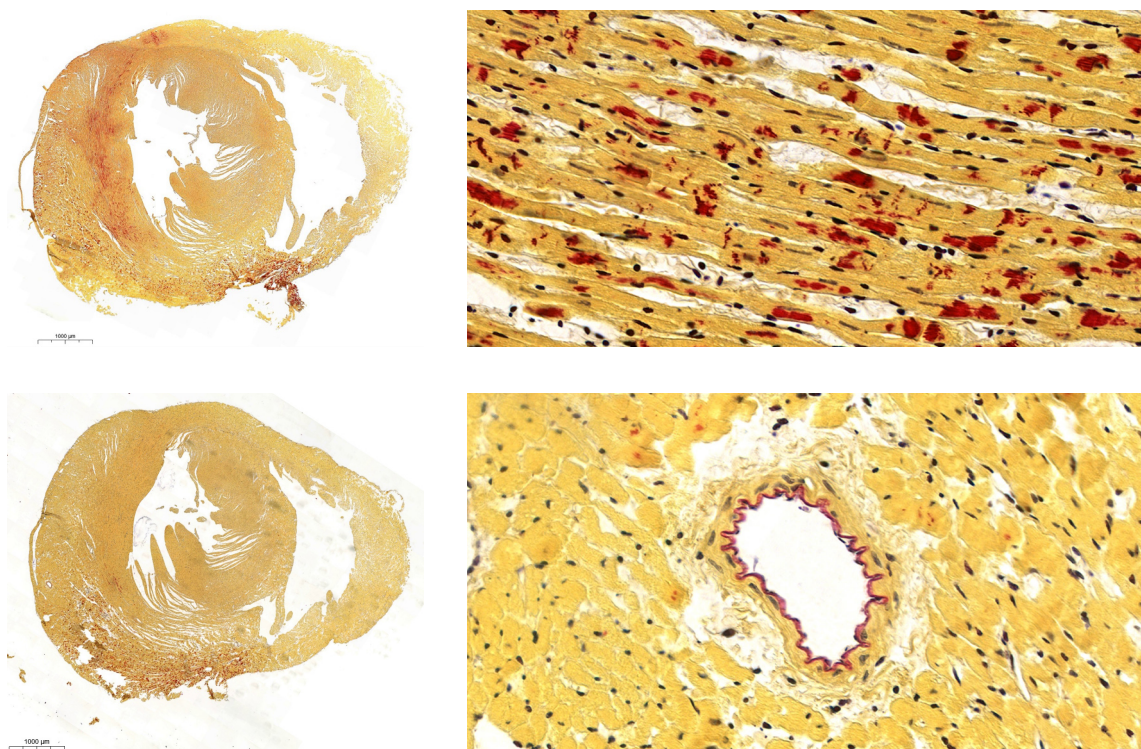
Рисунок 1 – Изображения окраски сердец трифенилтетразолий хлоридом

Примечание: области жизнеспособной части миокарда окрашены в красный цвет; ишемизированные белые части отмечены стрелками. Макроскопически оценивали ишемию на разрезе с выявлением локализации патологии.

Гематоксилин–эозин



ГОФП-метод

**Рисунок 2 – Микроизображения поперечного среза миокарда**

Примечание: визуализируется отёк желудочков и паравазального пространства в органе. При специализированной окраске на ишемию отмечаются очаги повреждённых кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток.

Окрашивание: гематоксиин-эозин, ГОФП-методом; увеличение $\times 15$ и $\times 400$.

сердца в искусственных условиях приводит к отёку миокарда, увеличивая тем самым его толщину на 16,9% ($p < 0,05$) по сравнению с сердцами, не подвергшимися перфузии по методу Лангендорфа. Восстановление кровотока после 45 мин ишемии приводило к постепенному нарастанию отёка. Медиана толщины миокарда уже на 10-й минуте реперфузии достигала 14,9 мкм, что больше на 26,5 ($p < 0,05$) и 7,9% ($p < 0,05$) значений сердец интактных и без ишемии соответственно. Максимальных значений отёк достигал на 45 мин реперфузии, когда медиана значения толщины миокарда достигала 19,1 мкм ($p < 0,05$), что в 1,3 раза ($p < 0,05$) превышало показатели сердец без ишемии. Одновременно с тем стенка артерий утолщалась, эндотелиальные клетки набухали. Применение специализированной окраски ГОФП-методом обозначило области ишемии миоцитов также эпикардальной и миокардальной части желудочка, которая ранее была визуализирована макроскопически с помощью применения окраски трифенилтетразолий хлоридом. В составе окраски ГОФП основной фуксин взаимодействовал с продуктами распада, а пикриновая кислота окрашивалась в другой цвет. Появление фуксинофильного субстрата вначале наблюдалось в области ядра, а затем распространилось по всей цитоплазме и мышечному волокну. Таким образом, при полуколичественной балльной оценке повреждения кардиомиоцитов были получены следующие результаты: контроль – $0,24 \pm 0,43$ баллов; перфузия – $1,78 \pm 0,51$ баллов ($p < 0,05$ по сравнению с контролем) и группа ишемия-реперфузия – $1,54 \pm 0,5$ баллов ($p < 0,05$ по сравнению с контролем).

Стоит отметить, что длительная ишемия с лизисом кардиомиоцитов приводила либо к снижению визуализации фуксинофильного субстрата, либо к тому, что окрас становился фоновым из-за выхода красителя в межклеточное пространство. Таким образом, проводили сравнение на макроскопическом уровне с сопоставлением участков ишемии, окрашенных трифенилтетразолий хлоридом, контрактурных изменений хода мышечных волокон на гематоксилин-эозине и положительных зон, выявленных при окраске ГОФП. При этом дополнительным критерием служило определение липидной пероксидации в перфузате в случае, когда специализированные методы окраски на ишемию становятся не информативными.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день существует несколько способов моделирования повреждения миокарда, имитирующих острый коронарный синдром. Известен способ изучения степени повреждения миокарда у лабораторных крыс путём непосредственной перевязки ветвей коронарных артерий после торакотомии с последующим

ушиванием раны и ликвидацией пневмоторакса, либо термической коагуляции коронарных артерий при помощи разогретого спиртовой горелкой инструмента / электрокоагулятора [18]. Однако у всех методов для исследований в условиях *in vivo* есть ряд недостатков, которые ограничивают их повсеместное использование. Так, например, после перевязки ветвей коронарных артерий или термокоагуляции оценка степени некроза миокарда посредством анализа биохимических маркеров цитолиза (тропонин, миоглобин, КФК, КФК-MB, АЛТ, АСТ и др.) является недостаточно информативной, ввиду недостаточной специфичности, а также возможности лишь косвенно оценить степень повреждения. Более того, непосредственно метод моделирования ишемического повреждения миокарда достаточно трудно воспроизводим ввиду высоких требований к мастерству исследователя, возможных особенностей коронарных сосудов у животных [19, 20].

Более стандартизированной моделью ишемии миокарда с последующей оценкой степени ишемии сердечной ткани является метод перфузии изолированного сердца по Лангендорфу, заключающемуся в перфузии оксигенированным раствором Кребса–Хензеляйта выделенного сердца крысы [21–24]. Оценка повреждения миокарда при данной методике основана на анализе сократимости ЛЖ посредством введения измерительного баллона в полость ЛЖ, определения биохимических свойств перфузата. Несмотря на достоинства данного метода – полный контроль периода ишемии, исключение влияния эндогенных факторов, а также индивидуальных анатомических особенностей животных, – существенным недостатком является анализ полученных данных, который опирается исключительно на косвенные биохимические показатели повреждения миокарда, а также на сократительную способность сердца. В результате такого анализа можно выявить лишь диастолическую дисфункцию сократительной способности сердца, что также не является достоверным и адекватным методом оценки степени ишемии миокарда.

При этом следует отметить, что информативность динамики маркеров цитолиза кардиомиоцитов в отношении оценки массивности некроза миокарда изучается долгое время с различными подходами к оценке данных маркеров. Например, для тропонина рекомендована оценка в соответствии с референсными значениями, а для КФК-MB подобных рекомендаций нет, а имеются отдельные предложения по оценке относительно базовых значений или верхней границы нормы [25]. Нарастание КФК-MB не является специфичным и высокочувствительным индикатором повреждения миокарда особенно при кардиохирургических вмешательствах, ввиду влияния множества факторов

на данный показатель. Необходимо подчеркнуть, что важным критерием, снижающим диагностическую ценность обнаружения данного фермента, является возможность его идентификации в крови только в первые 9 часов с момента появления первых признаков ИМ – по прошествии вышеуказанного временного промежутка отсутствует достоверная взаимосвязь между степенью повреждения миокарда и количественными показателями КФК-МВ [26, 27]. Применение оценки уровня КФК-МВ в отношении некротических изменений в миокарде наиболее достоверно с диагностической точки зрения, в случае обнаружения больших зон некроза в миокарде, с характерными изменениями на ЭКГ [28, 29]. В такой ситуации появление дополнительного параметра, позволяющего детектировать повреждение миокарда и его степень в условиях доклинических исследований, поможет объективизировать картину.

Таким образом, установлено, что уровень липидной пероксидации меняется закономерно в соответствии с результатами биохимического анализа и морфологического исследования, однако при реперфузии дольше сохраняются в перфузате, что показывает возможность применения предлагаемого способа с целью определения факта и степени ишемического и ишемическо-перфузионного повреждения миокарда.

Ограничения исследования

Процессы взаимосвязи нарушения антиоксидантной защиты и выраженности

некротических изменений в сердечной мышце в условиях изолированного сердца по методу Лангендорфа не получили широкого освещения в научной литературе. Размер выборки в рамках данного исследования достаточен для подтверждения наличия закономерности между изменением уровня ПОЛ и степенью повреждения миокарда, однако в рамках данной работы невозможно до конца говорить о наличии прочных взаимосвязей. Данная закономерность требует дальнейшего углубленного изучения, в том числе с перспективой дальнейшего применения в клинической практике в качестве одного из признаков ишемического повреждения миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом. Иные механизмы, применение которых возможно оценивать как маркеры некротических изменений, в настоящем исследовании не рассматривались.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Способ оценки повреждения миокарда в условиях перфузии изолированного сердца по методу Лангендорфа, основанный на применении методики люминол-зависимой железоиндуцированной хемилюминесценции уровня липидной пероксидации перфузата, полученного до и после перфузии изолированного сердца, является одним из наиболее эффективных методов оценки нарушения структуры миокарда, так как уровень липидной пероксидации был сопоставим с результатами биохимического анализа и морфологического исследования.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено за счёт средств гранта Российского научного фонда № 24-45-00071 (грант-партнер NSFC: № 82361138563).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Юи Ванг, Е.А. Смолярчук, Д.А. Кудлай, И.Р. Абдурахмонов, М.М. Галагудза, А.В. Самородов – разработка концепции эксперимента; В.С. Щекин, К.А. Завадич, С.С. Сологова, Л.В. Корнопольцева, И.Д. Крылова – проведение исследования; И.Р. Абдурахмонов, К.А. Завадич, С.С. Сологова, Л.В. Корнопольцева – поиск научной литературы; Е.А. Смолярчук, А.В. Самородов, М.М. Галагудза – написание рукописи. Все авторы участвовали в подготовке и редактировании текста статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Roger V.L. Epidemiology of heart failure: A contemporary perspective. // Circ Res. – 2021. – Vol. 128, No. 10. – P. 1421–1434. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172
2. Драпкина О.М., Шальнова С.А., Имаева А.Э., Баланова Ю.А., Максимов С.А., Муромцева Г.А., Куценко В.А., Карамнова Н.С., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Яровая Е.Б., Литинская О.А., Покровская М.С., Ефимова И.А., Борисова А.Л., Долудин Ю.В., Концевая А.В. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭССЕ-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 5. – С. 3246. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3246
3. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и

- дизайн исследования // Профилактическая медицина. – 2013. – Т. 16, № 6. – С. 25–34.
4. Шиготарова Е.А., Галимская В.А., Голубева А.В., Олейников В.Э. Определение размеров инфаркта миокарда современными методами // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 4. – С. 105–110. DOI: 10.26442/00403660.2020.04.000571
 5. Аникин Д.А., Соловьева И.А., Демко И.В., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В. Свободнорадикальное окисление как патогенетическое звено метаболического синдрома // Ожирение и метаболизм. – 2022. – № 19(3). – С. 306–316. DOI: 10.14341/omet12804
 6. Левченко И.Н., Владимиров Г.К., Володяев И.В. Изменение структуры и функции цитохрома с при взаимодействии с кардиолипином: структура белка, его пероксидная активность и свободно радикальные процессы // Гены и клетки. – 2022. – № 3. – С. 133–134.
 7. Рыбакова Л.П., Алексанян Л.Р., Капустин С.И., Бессмельцев С.С. Окислительно-антиокислительная система организма человека, роль в развитии патологического процесса и его коррекции (обзор литературы) // Вестник гематологии. – 2022. – №4. – С. 52–56.
 8. Галеева Н.В., Валеева И.Х., Фазылова Ю.В. Взаимосвязь числа и агрегационной способности тромбоцитов с процессом перекисного окисления липидов у больных хроническим гепатитом С // Практическая медицина. – 2022. – Т. 20, № 1. – С. 37–42. DOI: 10.32000/2072-1757-2022-1-37-43
 9. Fenouillet E., Mottola G., Kipson N., Paganelli F., Guieu R., Ruf J. Adenosine receptor profiling reveals an association between the presence of spare receptors and cardiovascular disorders // Int J Mol Sci. – 2019. – Vol. 20, No. 23. – P. 5964. DOI: 10.3390/ijms20235964
 10. Peng M.L., Fu Y., Wu C.W., Zhang Y., Ren H., Zhou S.S. Signaling pathways related to oxidative stress in diabetic cardiomyopathy // Front Endocrinol (Lausanne). – 2022. – Vol. 13. – P. 907757. DOI: 10.3389/fendo.2022.907757
 11. Xu X., Jin K., Bais A.S., Zhu W., Yagi H., Feinstein T.N., Nguyen P.K., Criscione J.D., Liu X., Beutner G., Karunakaran K.B., Rao K.S., He H., Adams P., Kuo C.K., Kostka D., Pryhuber G.S., Shiva S., Ganapathiraju M.K., Porter G.A. Jr., Lin J.I., Aronow B., Lo C.W. Uncompensated mitochondrial oxidative stress underlies heart failure in an iPSC-derived model of congenital heart disease // Cell Stem Cell. – 2022. – Vol. 29, No. 5. – P. 840–855.e7. DOI: 10.1016/j.stem.2022.03.003
 12. Gumpfer-Fedus K., Park K.H., Ma H., Zhou X., Bian Z., Krishnamurthy K., Sermersheim M., Zhou J., Tan T., Li L., Liu J., Lin P.H., Zhu H., Ma J. MG53 preserves mitochondrial integrity of cardiomyocytes during ischemia reperfusion-induced oxidative stress // Redox Biol. – 2022. – Vol. 54. – P. 102357. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102357
 13. Wang J., Li S., Yu H., Gao D. Oxidative stress regulates cardiomyocyte energy metabolism through the IGF2BP2-dynamin2 signaling pathway // Biochem Biophys Res Commun. – 2022. – Vol. 624. – P. 134–140. DOI: 10.1016/j.bbrc.2022.07.089
 14. Harvey F., Aromokunola B., Montaut S., Yang G. The antioxidant properties of glucosinolates in cardiac cells are independent of H2S signaling // Int J Mol Sci. – 2024. – Vol. 25, No. 2. – P. 696. DOI: 10.3390/ijms25020696
 15. Нужный В.П., Киблер Н.А., Цветкова А.С., Харин С.Н., Байрхаев А.Б., Шмаков Д.Н. Влияние предсердной электрической стимуляции на трансмуральную последовательность деполяризации стенок желудочков сердца крыс при золетил-ксилазиновом наркозе // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2023. – Т. 59, № 3. – С. 190–197. DOI: 10.31857/S0044452923030075
 16. Кадомцев Д.В., Пасечникова Е.А., Голубев В.Г. Золетил-ксилазиновый наркоз в экспериментах у крыс // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 5. – С. 56–57.
 17. Khaliullin F.A., Mamatov Zh.K., Timirkhanova G.A., Samorodov A.V., Bashirova L.I. Synthesis, antiaggregation and antioxidant activity of salts of 2-[(1-iso-butyl-3-methyl-7-(thietanyl-3)xanthine-8-yl)thio]-acetic acid // Chemical-Pharmaceutical Journal. – 2020. – Vol. 54, No. 9. – P. 9–14. DOI: 10.1007/s11094-020-02293-w
 18. Патент RU 2407062. Способ моделирования инфаркта миокарда у крыс. Ранцев М.А., Сарапульцев П.А., Дмитриев А.Н., Плаксин К.В., Малков А.П., Медведева С.Ю. Заяв. 28.12.2007; опуб. 20.12.2010.
 19. Plitt A., Dangas G. Cardiac enzyme elevation after coronary revascularization // Catheter Cardiovasc Interv. – 2018. – Vol. 91, No. 2. – P. 224–225. DOI: 10.1002/ccd.27502
 20. Fan J., Ma J., Xia N., Sun L., Li B., Liu H. Clinical value of combined detection of CK-MB, MYO, cTnI and plasma NT-proBNP in diagnosis of acute myocardial infarction // Clin Lab. – 2017. – Vol. 63, No. 3. – P. 427–433. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2016.160533
 21. Минасян С.М., Галагудза М.М., Сонин Д.Л., Боброва Е.А., Зверев Д.А., Королев Д.В., Дмитриев Ю.В., Васильева М.С., Григорова Ю.Н., Власов Т.Д. Методика перфузии изолированного сердца крысы // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2009. – Т. 8, № 4(32). – С. 54–59.
 22. Liang T., Zhang D., Hu W., Tian C., Zeng L., Wu T., Lei D., Qiang T., Yang X., Sun X. A dual lock-and-key two photon fluorescence probe in response to hydrogen peroxide and viscosity: Application in cellular imaging and inflammation therapy // Talanta. – 2021. – Vol. 235. – P. 122719. DOI: 10.1016/j.talanta.2021.122719
 23. Dreischmeier E., Fahl W.E. Determination of plasma levels of the active thiol form of the direct-acting PrC-210 ROS-scavenger using a fluorescence-based assay // Anal Biochem. – 2021. – Vol. 616. – P. 114100. DOI: 10.1016/j.ab.2021.114100
 24. Cabello M.C., Bartoloni F.H., Bastos E.L., Baader W.J. The molecular basis of organic chemiluminescence // Biosensors (Basel). – 2023. – Vol. 13, No. 4. – P. 452. DOI: 10.3390/bios13040452
 25. Семенюта В.В., Максимов Н. И., Анисимов С.В., Рыков В.В., Мыкольников А.В., Назаров С.Б. Динамика креатинфосфокиназы МВ в контексте реперфузионного повреждения миокарда // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 10. – С. 4954. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4954
 26. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. COVID-19: окислительный стресс и актуальность антиоксидантной терапии // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2020. – Т. 75, № 4. – С. 318–325. DOI: 10.15690/vramn1360
 27. Васильев Д.К., Руденко Б.А., Фещенко Д.А., Шукуров Ф.Б.,

- Шаноян А.С. Клинический случай стентирования коронарной артерии под контролем ВСУЗИ у больного с хронической почечной недостаточностью // Креативная хирургия и онкология. – 2023. – Т. 13, № 4. – С. 342–347. DOI: 10.24060/2076-3093-2023-13-4-342-347
28. Васильев Д.К., Руденко Б.А., Фещенко Д.А., Шукуров Ф.Б., Шаноян А.С. Эндоваскулярное лечение пациента с многососудистым поражением в сочетании с хронической окклюзией правой коронарной артерии. Креативная хирургия и онкология. – 2022. – № 12(3). – С. 217–223. DOI: 10.24060/2076-3093-2022-12-3-217-223
29. Полещенко Я.И., Процак Е.С., Дружининский Д.А., Галагудза М.М., Минасян С.М., Борщев Ю.Ю., Курилов А.Б., Сонин Д.Л. Методика исследования состояния сердца у асистолических доноров в эксперименте на мелких лабораторных животных. Трансляционная медицина. – 2021. – № 8(5). – С. 50–56. DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-5-50-56

АВТОРЫ

Ванг Юи – PhD, профессор Ханчжойского педагогического университета, Институт фармации, Китай. ORCID ID: 0000-0001-9048-0092. E-mail: yi.wang1122@hznu.edu.cn

Смолярчук Елена Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой Фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-2615-7167. E-mail: smolyarchuk@mail.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); профессор кафедры фармакогнозии и промышленной фармации факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова. ORCID ID: 0000-0003-1878-4467. E-mail: kudlay_d_a@staff.sechenov.ru

Щекин Влас Сергеевич – заведующий научно-морфологической лабораторией ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-2202-7071. E-mail: vlas-s@mail.ru

Завадич Ксения Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-4792-7132. E-mail: kzavadich@mail.ru

Сологова Сусанна Сергеевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии

Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-8526-7147. E-mail: sologova_s_s@staff.sechenov.ru

Корнопольцева Любовь Васильевна – студент 4-го курса фармацевтического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0009-0005-7264-6438. E-mail: kornopolitseva_l_v@staff.sechenov.ru

Крылова Ирина Дмитриевна – студент 6-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-8979-9135. E-mail: i.krylova16@yandex.ru

Абдурахмонов Илхомжон Рустамович – PhD, заведующий кафедрой клинической фармакологии СГМУ, Республика Узбекистан. ORCID ID: 0000-0003-4409-0186. E-mail: makval81@rambler.ru

Галагудза Михаил Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, директор института экспериментальной медицины, главный научный сотрудник НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда, заведующий кафедрой патологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; член-корреспондент РАН. ORCID ID: 0000-0001-5129-9944. E-mail: galagoudza@mail.ru

Самородов Александр Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-9302-499X. E-mail: avsamorodov@gmail.com