

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Сорокина Екатерина Андреевна

**КАРДИОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ
ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА**

3.3.3. Патологическая физиология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент

Занин Сергей Александрович

Краснодар – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	17
1.1 Этиология и патогенез нарушений ритма сердца, ассоциированных с проведением чрескожного коронарного вмешательства со стентированием коронарных артерий у пациентов с острым инфарктом миокарда	17
1.2 Опиоидэргическое пре- и посткондиционирование в патогенезе нарушений ритма сердца	23
1.3 Современные аспекты лечения нарушений ритма сердца у пациентов с острым инфарктом миокарда	26
1.4 Транскраниальная электростимуляция, как метод лечения постреперфузионных аритмий	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1 Структура исследования	35
2.2 Клинико-демографическая характеристика пациентов	37
2.3 Медикаментозная терапия	40
2.4 Чрескожное коронарное вмешательство со стентированием инфаркт-связанной артерии	42
2.5 Методика транскраниальной электростимуляции (ТЭС-терапии)	42
2.6 Лабораторные методы исследования	44
2.7 Инструментальные методы исследования	46
2.8 Методы статистической обработки данных	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	51
3.1 Характеристика пациентов на основании инструментальных методов исследования	51

3.2	Динамика электрофизиологических показателей сердечной деятельности после реваскуляризации миокарда	55
3.2.1	Распределение НРС внутри групп и динамика восстановления синусового ритма сердца	56
3.2.2	Характеристика интегральных параметров кардиоцикла	60
3.3	Динамика сывороточной концентрации биогенных аминов	62
3.3.1	Динамика сывороточной концентрации адреналина	62
3.3.2	Динамика сывороточной концентрации норадреналина	64
3.3.3	Динамика сывороточной концентрации дофамина	66
3.3.4	Динамика коэффициента адреналин-норадреналин	69
3.4	Динамика концентрации β -эндорфина в сыворотке крови	70
3.4.1	Влияние β -эндорфина на динамику биогенных аминов	72
3.4.2	Влияние концентрации β -эндорфина на электрофизиологические параметры сердечной деятельности	74
3.5	Динамика уровня маркеров альтерации миокарда в сыворотке крови	75
3.5.1	Динамика активности креатинфосфокиназы	76
3.5.2	Динамика активности креатинфосфокиназы МВ фракции	77
3.5.3	Динамика концентрации высокочувствительного тропонина I	78
3.6	Влияние β -эндорфина на динамику маркеров альтерации миокарда и частоту сердечных сокращений	80
3.7	Клинические примеры влияния ТЭС-терапии на восстановление синусового ритма сердца	81
ГЛАВА 4. ИТОГИ ВЫПОЛНЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ		94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		107
Выводы		109
Практические рекомендации		111
Перспективы дальнейшей разработки темы		112

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	116
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	156
ПРИЛОЖЕНИЕ	161

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из наиболее значимых проблем современного здравоохранения. Эпидемиологические исследования, как в мировой практике, так и в России, демонстрируют глобальную распространенность ССЗ среди населения разных возрастных групп и фиксируют высокую долю смертности и инвалидизации [24, 119]. По данным ВОЗ летальность от ССЗ в 2019 г. составила 9 миллионов случаев [30]. Среди ССЗ наиболее часто встречаются ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ) и сосудистые поражения головного мозга [61]. Наибольший вклад в структуру заболеваемости ССЗ вносит ИБС, а именно острый инфаркт миокарда (ОИМ), смертность от которого составляет от 11,6 % до 16 % [24, 278].

Золотым стандартом лечения ОИМ является ранняя реперфузионная стратегия, к которой относится чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием инфаркт-связанной артерии или, при невозможности его выполнения, тромболитическая терапия. Ранняя реваскуляризация позволяет уменьшить зону некроза миокарда и улучшает клинические исходы острых сосудистых катастроф [254, 290].

Спасение ишемизированного миокарда в первые часы ОИМ главная задача реперфузии, однако реперфузия также может приводить и к увеличению размеров очага повреждения [139]. В результате молекулярных механизмов, таких как, активация реакций свободно-радикального окисления, повреждение мембран кардиомиоцитов (КМЦ), воспаление, нарушение ионного баланса, происходит распространение зоны ишемии миокарда и увеличивается риск развития нарушений ритма сердца (НРС) [138]. По данным ряда авторов, на постреперфузионные НРС приходится 5 % осложнений ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии [190, 324].

НРС, появляющиеся в раннем постреперфузионном периоде, зачастую являются транзиторными, и в ряде случаев не требуют коррекции [68]. Однако

возможно развитие жизнеугрожающих НРС [239]. По данным разных исследований, среди постреперфузионных НРС доля впервые выявленной фибрилляции предсердий (ФП) составляет в среднем 6–28 %, стойкой желудочковой тахикардии (ЖТ) 3–6 % [315] из них, от 3,7 % до 42 % являются летальными [210, 212, 292, 293]. Поэтому в настоящее время остро стоит вопрос купирования впервые возникших НРС после проведенной реваскуляризации миокарда.

Кроме описанных выше патогенетических механизмов, участвующих в возникновении постреперфузионных НРС, значимую роль играет активация симпатoadреналовой системы и гиперкатехоламинемия [71]. Давно известен факт, что вегетативная нервная система регулирует работу сердечно-сосудистой системы, запуская комплекс адаптационных реакций в ответ на повреждение, в частности при ОИМ. Это достигается путем равновесной работы симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы [314]. Нарушение функционирования вегетативной нервной системы вносит важный вклад в развитие НРС при ОИМ [335].

Эндогенные опиоидные пептиды (ОП), такие как эндорфины, энкефалины и динарфины, а также их предшественники, выделяются в головном мозге, почках и в самом сердце и контролируют работу сердечно-сосудистой системы, действуя как непосредственно на сердце, так и опосредовано через вегетативную нервную систему [313, 314, 339]. Исследованиями доказано кардиопротективное влияние ОП на миокард при патологии, связанной с гиперактивацией и дисфункцией симпатoadреналовой системы [74]. ОП, их предшественники и рецепторы к ним, в сердце оказывают отрицательный инотропный эффект, а также влияют на возбудимость КМЦ, непосредственно влияя на АТФ-зависимые K^+ -каналы. Многие эффекты ОП приводят к уменьшению частоты сердечных сокращений (ЧСС) и оказывают протективное влияние на ишемизированный миокард [75, 130]. Эти данные позволяют говорить о возможном кардиопротективном и антиаритмическом эффекте эндогенных ОП.

Исследования синтетических ОП, таких как даларгин показали кардиопротективный эффект, однако их антиаритмические свойства остаются спорными [4].

Современные методы лечения НРС включают использование медикаментозных препаратов, а также применение инвазивных методов лечения – электрокардиоверсии, имплантации кардиовертера-дефибриллятора, катетерной радиочастотной абляции, криоабляции, которые получили большое распространение и показали положительные результаты в этом направлении [81]. Однако применение антиаритмических лекарственных препаратов и инвазивных методов лечения имеет ряд противопоказаний, побочных эффектов и нередко используемые методы сами оказывают проаритмогенное воздействие [84]. Таким образом, остается актуальным вопрос поиска новых методов терапии постреперфузионных НРС, развивающихся у пациентов с ОИМ после выполнения ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии.

В данном контексте перспективным представляется применение метода транскраниальной электростимуляции биполярным импульсным током (ТЭС-терапия). Применение ТЭС-терапии стимулирует эндогенную опиоидергическую систему и сопровождается ростом содержания ОП в биологических жидкостях организма. Согласно данным экспериментальных и клинических исследований, ТЭС-терапия оказывает кардиопротективное влияние на ишемизированный миокард [25, 99].

В связи с вышесказанным, является актуальным вопрос изучения кардиопротективного и антиаритмического влияния ТЭС-терапии и выделяющихся в ходе процедуры эндогенных ОП у пациентов с НРС, впервые возникшими после выполнения ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии при ОИМ.

Степень разработанности темы исследования

Известно, ранняя реперфузия коронарной артерии (КА) методом ЧКВ со стентированием или баллонированием инфаркт-связанной артерии, является золотым стандартом лечения ОИМ [240]. Однако, несмотря на клиническое преимущество хирургических методов лечения ОИМ, риск возникновения постреперфузионных аритмий остается достаточно высоким [203, 315]. Показано, что НРС развивающиеся после стентирования инфаркт-связанной артерии носят

реперфузионный генез [8]. Помимо этого, важный вклад в развитие постреперфузионных НРС вносит гиперактивация и дисфункция вегетативной нервной системы, в частности проявляющаяся в виде роста содержания катехоламинов в циркулирующей крови [6, 39, 82].

В основе адаптационных реакций, развивающихся в ответ на повреждение, помимо активации компонентов стресс-реализующей системы важное значение имеет функционирование стресс-лимитирующих механизмов, в частности, эндогенных ОП, таких как β -эндорфин [18, 96, 22].

В целом существующие методы лечения НРС зарекомендовали себя с положительной стороны [109, 173, 174], однако ни один из них не обладает возможностью неинвазивной активации стресс-лимитирующих механизмов, в частности системы эндогенных ОП. Таким образом, в отношении лечения постреперфузионных НРС представляет интерес изучение методов транскраниальной электростимуляции. В основе терапевтического эффекта методов транскраниальной электростимуляции лежит неинвазивное воздействие слабого электрического тока на структуры головного мозга, в том числе, связанных с развитием адаптационных реакций стресс-реализующих и стресс-лимитирующих механизмов.

Методики родственные ТЭС-терапии, такие как, транскраниальная электростимуляция импульсным током (tPCS – transcranial pulsed current stimulation) и транскраниальная электростимуляция переменным током (tACS – transcranial alternating current stimulation), нашли широкое применение в неврологической практике [87, 282, 317, 322]. Однако, исследований по применению tPCS и tACS для лечения впервые возникших постреперфузионных НРС у пациентов с ОИМ в доступной нам литературе не обнаружено.

В исследовании на здоровых добровольцах применение транскраниальной электростимуляции постоянным током (tDCS – transcranial direct current stimulation) оказало положительное влияние на показатели вариабельности сердечного ритма [176]. Тем не менее, клинических исследований по применению tDCS для лечения впервые возникших постреперфузионных НРС у пациентов с ОИМ в доступной нам литературе также не обнаружено.

В данном контексте перспективным представляется применение метода транскраниальной электростимуляции биполярным импульсным током (ТЭС-терапия). В основе терапевтического эффекта ТЭС-терапии лежит неинвазивное воздействие слабого электрического тока на структуры ствола головного мозга приводящее к активации эндогенных стресс-протективных механизмов и сопровождающееся ростом продукции эндогенных ОП, в частности β -эндорфина [99]. Выделяющийся при ТЭС-терапии β -эндорфин оказывает стресс-протективное и гомеостатическое влияние, тем самым улучшает состояние организма при разных видах патологии посредством нормализации течения адаптационных реакций, развивающихся в ответ на повреждение [85].

В ряде исследований показаны благоприятные эффекты ТЭС-терапии при разных видах патологии, в том числе ССЗ [13, 14, 94, 98, 99].

Отмечено положительное влияние ТЭС-терапии на центральную регуляцию гемодинамики [3] у пациентов со стресс-индуцированной АГ [70]. Применение ТЭС-терапии сопровождалось снижением уровня маркеров системного вялотекущего воспаления у пациентов со стенокардией напряжения [25]. В экспериментальных исследованиях применение ТЭС-терапии способствовало росту устойчивости миокарда к ишемии [16]. Показано положительное влияние ТЭС-терапии на течение экспериментального ОИМ, связанное с нормализацией параметров оксидативного статуса и содержания ряда про- и противовоспалительных цитокинов [15, 47]. В клинических исследованиях применение ТЭС-терапии у пациентов с ОИМ на фоне роста уровня β -эндорфина в крови сопровождалось снижением содержания маркеров альтерации миокарда [11] и окислительного стресса [28].

В большинстве исследований терапевтические эффекты ТЭС-терапии объясняются с позиции активации эндогенных опиоидных стресс-лимитирующих механизмов, в особенности подчеркивается связь с ростом уровня β -эндорфина в крови и ликворе [99].

В литературе имеются данные свидетельствующие в пользу терапевтического потенциала β -эндорфина при лечении ОИМ, в частности

описаны: анальгетический [179], кардиопротективный [185], антиоксидантный [351] и антиаритмический [241] эффекты.

Таким образом, сформулирована гипотеза о том, что ТЭС-терапии обладает антиаритмическим и кардиопротективным потенциалом у пациентов с НРС, впервые возникшими после выполнения ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии, при ОИМ.

Цель исследования

Оценка кардиопротективного действия транскраниальной электростимуляции (ТЭС-терапии) у пациентов с нарушениями ритма сердца, впервые возникшими после выполнения чрескожного коронарного вмешательства со стентированием инфаркт-связанной артерии при остром инфаркте миокарда.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние транскраниальной электростимуляции на сывороточную концентрацию β -эндорфина в динамике у пациентов с нарушениями ритма сердца, впервые возникшими после выполнения чрескожного коронарного вмешательства со стентированием инфаркт-связанной артерии при остром инфаркте миокарда.

2. Изучить влияние транскраниальной электростимуляции на сывороточную концентрацию биогенных аминов (адреналина, норадреналина и дофамина) в динамике у пациентов с нарушениями ритма сердца, впервые возникшими после выполнения чрескожного коронарного вмешательства со стентированием инфаркт-связанной артерии при остром инфаркте миокарда.

3. Изучить влияние транскраниальной электростимуляции на уровень маркеров альтерации миокарда (высокочувствительный тропонин I, креатинфосфокиназа и креатинфосфокиназа МВ фракции) в динамике в сыворотке крови пациентов с впервые выявленными нарушениями ритма сердца после выполнения чрескожного коронарного вмешательства со стентированием инфаркт-связанной артерии при остром инфаркте миокарда.

4. Оценить влияние транскраниальной электростимуляции на электрофизиологические параметры кардиоцикла у пациентов с нарушениями

ритма сердца, впервые возникшими после чрескожного коронарного вмешательства со стентированием инфаркт-связанной артерии при остром инфаркте миокарда.

Научная новизна исследования:

1. Впервые показано, что применение транскраниальной электростимуляции биполярным импульсным током (ТЭС-терапии) у пациентов с впервые выявленными нарушениями ритма сердца после выполнения чрескожного коронарного вмешательства со стентированием инфаркт-связанной артерии при остром инфаркте миокарда, сопровождается ростом содержания β -эндорфина в сыворотке крови на 5-е и 10-е сутки госпитализации, по отношению к группе сравнения.

2. Впервые показано, что применение ТЭС-терапии у пациентов с впервые выявленными нарушениями ритма сердца после выполнения чрескожного коронарного вмешательства со стентированием инфаркт-связанной артерии при остром инфаркте миокарда, сопровождается ростом сывороточной концентрации норадреналина на 5-е сутки и снижением коэффициента адреналин-норадреналин на 5-е и 10-е сутки госпитализации, по отношению к группе сравнения.

3. Впервые показано, что применение ТЭС-терапии у пациентов с впервые выявленными нарушениями ритма сердца после выполнения чрескожного коронарного вмешательства со стентированием инфаркт-связанной артерии при остром инфаркте миокарда, ассоциировано с улучшением таких интегративных электрофизиологических параметров сердечной деятельности как гармоничность и величина кванта электромагнитного потока кардиоцикла и с ускорением восстановления синусового ритма сердца, по отношению к группе сравнения.

4. Впервые показано, что применение ТЭС-терапии у пациентов с впервые выявленными нарушениями ритма сердца после выполнения чрескожного коронарного вмешательства со стентированием инфаркт-связанной артерии при остром инфаркте миокарда, сопровождается кардиопротективным и антиаритмическим эффектами, ассоциированными с ростом сывороточной концентрации β -эндорфина, подъемом сывороточной концентрации

норадреналина на 5-е сутки, а также со снижением коэффициента адреналин-норадреналин и снижением уровня маркеров альтерации миокарда на 5-е и 10-е сутки госпитализации, по отношению к группе сравнения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты исследования пациентов с впервые выявленными нарушениями ритма сердца после проведенного чрескожного коронарного вмешательства со стентированием инфаркт-связанной артерии при остром инфаркте миокарда, расширяют теоретические знания в области патогенеза возникновения постреперфузионных аритмий за счет комплексной оценки интегративных электрофизиологических показателей кардиоцикла в сочетании с динамикой сывороточной концентрации β -эндорфина, адреналина, норадреналина, коэффициента адреналин-норадреналин, дофамина и маркеров альтерации миокарда.

Полученные результаты исследования позволяют расширить теоретические представления о кардиопротективном и антиаритмическом эффектах транскраниальной электростимуляции биполярным импульсным током у пациентов с впервые выявленными нарушениями ритма сердца после проведенного чрескожного коронарного вмешательства со стентированием инфаркт-связанной артерии при остром инфаркте миокарда, ассоциированных с изменением сывороточной концентрации β -эндорфина, адреналина, норадреналина, коэффициента адреналин-норадреналин, дофамина и маркеров альтерации миокарда, а также нормализацией интегративных электрофизиологических показателей кардиоцикла.

Практическая значимость работы заключается в том, что полученные данные показывают благоприятную перспективу применения транскраниальной электростимуляции биполярным импульсным током (ТЭС-терапии) в комплексной терапии впервые выявленных нарушений ритма сердца развившихся у пациентов после проведения чрескожного коронарного вмешательства со стентированием инфаркт-связанной артерии при остром инфаркте миокарда.

Методология и методы исследования

Проведение исследования, сбор и обработка полученных данных выполнялись диссертантом, согласно разработанной схеме исследования, с использованием описательного, инструментального, биохимического и статистического методов исследования.

В исследование включены мужчины и женщины, стационара ГБУЗ «Научно-исследовательский институт–Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства Здравоохранения Краснодарского края, с впервые выявленными НРС после проведения ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии при ОИМ, после их добровольного согласия на участие в исследовании.

Пациенты распределены на две группы: группа № 1 (сравнения, $n = 20$) и группа № 2 (основная, $n = 21$) – в их комплексное лечение дополнительно включена ТЭС-терапия.

В обеих группах пациенты получали стандартное лечение ОИМ, выполнялись диагностические лабораторные и инструментальные методы исследования.

Исследование включало три контрольные точки (1-е, 5-е и 10-е сутки госпитализации), в которых проводился забор образцов венозной крови для определения сывороточной концентрации β -эндорфина, адреналина, норадреналина, коэффициента адреналин-норадреналин, дофамина и уровня маркеров альтерации миокарда – КФК, КФК-МВ, высокочувствительного тропонина I, запись ЭКГ в 12 стандартных отведениях, оценка интегративных электрофизиологических параметров кардиоцикла.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Применение транскраниальной электростимуляции биполярным импульсным током (ТЭС-терапии) с силой тока 2 мА, частотой 77,5 Гц, продолжительностью процедуры 15–45 мин. у пациентов с впервые выявленными НРС после проведения ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии при ОИМ, оказывает кардиопротективное действие на миокард, проявляющееся в

снижении уровня маркеров альтерации миокарда (высокочувствительный тропонин I, креатинфосфокиназа и креатинфосфокиназа МВ фракции) в сыворотке крови на 5-е и 10-е сутки госпитализации, по отношению к группе сравнения.

Применение ТЭС-терапии с силой тока 2 мА, частотой 77,5 Гц, продолжительностью процедуры 15–45 мин. у пациентов с впервые выявленными НРС после проведения ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии при ОИМ сопровождается статистически значимым ($p < 0,05$) ростом сывороточной концентрации норадреналина на 5-е сутки и снижением коэффициента адреналин-норадреналин на 5-е и 10-е сутки госпитализации, по отношению к группе сравнения.

Применение ТЭС-терапии с силой тока 2 мА, частотой 77,5 Гц, продолжительностью процедуры 15–45 мин. у пациентов с впервые выявленными НРС после проведения ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии при ОИМ, ассоциировано с антиаритмическим эффектом, что подтверждается восстановлением синусового ритма сердца в более короткие сроки и нормализацией таких интегративных электрофизиологических параметров сердечной деятельности как гармоничность и величина кванта электромагнитного потока кардиоцикла, по отношению к группе сравнения.

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством наблюдений, объемом собранного материала, а также использованием современных, информативных методов исследования и статистического анализа, адекватных поставленной цели и задачам исследования.

Основные положения диссертационного исследования представлены на следующих конференциях: конгресс с международным участием «Сердечная недостаточность 2022» (г. Москва, Россия, 9–10 декабря 2022 г.), VII съезд биофизиков России (Краснодар, Россия, 17–23 апреля 2023 г.), научно-практическая конференция, посвященная памяти д.м.н., профессора Валерия Павловича Лебедева (Санкт-Петербург, Россия, 30–31 октября 2023 г.),

международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы патологической физиологии», посвященная памяти профессора Азамата Халидовича Каде (Краснодар, Россия, 16 октября 2024 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения, сформулированные в диссертации внедрены в учебный процесс кафедры общей и клинической патологической физиологии, кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, а также внедрены в процесс лечения пациентов кардиологического отделения № 1 ГБУЗ «Научно-исследовательский институт–Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства Здравоохранения Краснодарского края (Приложение А).

Публикации результатов исследования

По результатам диссертационного исследования опубликовано 8 печатных работ, из них 6 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, или индексируемых базой данных RSCI, или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и издания, приравненные к ним, в том числе 3 – в журналах, индексируемых в международной библиографической и реферативной базе данных SCOPUS.

Личный вклад автора в исследование

Автор принимала непосредственное участие на всех этапах исследования. Предложение основной идеи, формулировка основной рабочей гипотезы, постановка целей и задач исследования, разработка дизайна исследования проводилась автором совместно с научным руководителем. Набор пациентов в группы исследования, сбор и анализ материалов исследования, проведение исследования, формирование базы данных, статистическая обработка и анализ полученных результатов, предоставление полученных результатов в научных публикациях, написание и оформление рукописи выполнены автором лично.

Личный вклад автора составляет 95 % при получении результатов и оформлении публикаций по теме диссертации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 163 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей материалы и методы исследования, главы с изложением результатов собственного исследования, главы с подведением итогов исследования, заключения, выводов, рекомендаций и перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала, приложения с 3 актами внедрения. Библиографический указатель включает 251 зарубежный и 101 отечественный источники литературы. Работа содержит 28 таблиц и 35 рисунков.

Благодарности

Автор выражает огромную благодарность безвременно ушедшему научному руководителю заведующему кафедрой общей и клинической патологической физиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, доктору медицинских наук, профессору Каде Азамату Халидовичу за помощь и поддержку, оказанные при планировании и работе над диссертацией. А также благодарность сотрудникам кардиологических отделений № 1 и 2, клинико-диагностической лаборатории, ультразвукового отделения ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства Здравоохранения Краснодарского края.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Этиология и патогенез нарушений ритма сердца, ассоциированных с проведением чрескожного коронарного вмешательства со стентированием коронарных артерий у пациентов с острым инфарктом миокарда

По данным ВОЗ, патология сердечно-сосудистой системы по-прежнему доминирует в экономически развитых странах, и остается на сегодняшний день основной причиной смерти во всем мире [78, 136]. Данные Росстата показывают стабильное снижение летальности от болезней кровообращения, однако показатели смертности от неинфекционных заболеваний, в том числе и ССЗ, остаются на достаточно высоком уровне, их доля составляет 23,7 % [80].

Факторы риска, лежащие в основе возникновения и прогрессирования ССЗ увеличивают число летальных случаев в 12,5 раз [101]. Риск внезапной сердечной смерти (ВСС) возрастает при наличии коронарной патологии, поэтому ИБС остается ведущей причиной ВСС [341].

Тяжелая дисфункция левого желудочка (ЛЖ), возникающая у пациентов с ОИМ, даже после успешной реперфузионной терапии, вносит свой вклад в смертность от ССЗ [21]. Однако, ВСС зачастую развивается у пациентов без предшествующей систолической дисфункции ЛЖ [112] и ассоциирована с электрической нестабильностью миокарда [147, 158], проявляющейся жизнеугрожающими НРС [59]. Данные исследователей показывают, что чем меньше временной промежуток между первыми симптомами ОИМ и остановкой сердца, тем больше вероятность ее аритмической природы [37].

НРС при ОИМ могут быть как предсердного происхождения в виде фибрилляции предсердий (ФП) [91, 202] и трепетания предсердий (ТП) [69, 89,

191], так и желудочкового – желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) и фибрилляция желудочков (ФЖ) [237]. Частота возникновения НРС у пациентов с ОИМ [91] продолжает неуклонно расти [234] и вносит свой вклад в структуру осложнений инфаркта миокарда [104, 192] и ВСС [120, 126].

К факторам риска возникновения НРС, кроме ишемии миокарда, относятся: реперфузионное повреждение кардиомиоцитов (КМЦ) [344], диаметр инфаркт-связанной артерии [209, 268], нарушения водно-электролитного баланса [63] и пожилой возраст [57, 247].

ЧКВ с баллонированием или стентированием инфаркт-связанной артерии, является золотым стандартом лечения ОИМ и дает возможность уменьшить ишемическое повреждение КМЦ [253] и предотвратить новые приступы ангинозных болей [291].

Однако этому методу лечения сопутствует такое осложнение как синдром реперфузии миокарда [336]. Показана временная взаимосвязь между проведением ЧКВ и регистрацией НРС при ОИМ. Установлено, что ранее начало проведения ангиопластики сопровождается большим риском развития НРС [315].

У 6 % пациентов в первые сутки после проведения ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии регистрируются НРС [190]. При этом, чаще наблюдаются суправентрикулярные аритмии, в частности ФП, на долю которой, приходится около 30–40 % [172], из них у 42,6 % пациентов ФП носит рецидивирующий характер [125].

В основе патогенеза реперфузионного повреждения миокарда и развития аритмий лежит гипоксия-реоксигенация, приводящая к нарушению электролитного баланса, в частности кальциевой перегрузке митохондрий [219], истощению запасов АТФ [245] и накоплению активных форм кислорода, с последующей активацией свободно-радикального окисления [263].

Гипоксия при ишемии-реперфузии миокарда связана с микрососудистой обструкцией частицами атеросклеротической бляшки [265] и лейкоцитами [257], а также отеком эндотелия [338]. Сдавление извне, обусловленное отеком КМЦ, уменьшает диаметр микрососудов миокарда, что еще больше усугубляет

гипоксию и способствует развитию ацидоза, коррекция которого происходит посредством изменения электролитного баланса КМЦ [144, 288].

Кальциевая перегрузка КМЦ, ассоциированная с гипоксией-реоксигенацией [206, 243] лежит в основе патогенеза постреперфузионных аритмий [140, 148, 251].

В результате действия активных форм кислорода на митохондрии КМЦ, происходит открытие кальциевых каналов и его накопление в цитоплазме [348]. Спонтанное высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума посредством рианодиновых рецепторов (каналы высвобождения (RyR2)/Ca²⁺) приводит к повышению концентрации иона кальция в цитоплазме [167, 220], деполяризации клеточной мембраны и нарушению сократимости КМЦ [141, 308]. В результате электролитный дисбаланс способствует электромеханической диссоциации в работе миокарда, так называемой электрофизиологической фрагментации [34, 132] и постишемической сократительной дисфункции (stunning myocardium) [71, 106].

В результате колебаний мембранного потенциала с развитием ранних и поздних «постдеполяризаций» в миокарде наблюдается «триггерная активность» [188, 277, 342]. Именно появление поздних желудочковых потенциалов зачастую отмечается после выполнения ЧКВ и кратковременной ишемии миокарда [9]. Чрезмерная электрокардиостимуляция усугубляет состояние ишемизированного миокарда и повышает риски развития НРС [128, 281].

Показано, что повышение автоматизма самих водителей ритма, первого, второго и третьего порядка, молекулярная и структурная перестройка песмейкеров способствуют нарушению проводимости и возникновению аритмий [211, 279, 325].

Кроме электрической нестабильности как главной причины возникновения постреперфузионных аритмий [128], доказана роль ассоциированного с гипоксией-реоксигенацией нарушения внутриклеточного метаболизма, итогом которого, является ацидоз и некроз КМЦ [137, 260, 296].

Окислительный стресс при ишемии-реперфузии миокарда вызывает кальциевое повреждение КМЦ, повреждение биологических мембран, снижение

мембранного потенциала КМЦ, гибель клеток с последующим развитием фиброза, что ассоциировано с возникновением НРС [219, 295].

Окисленные липопротеиды, как продукты перекисного окисления липидов, способствуют повышенной экспрессии медиаторов воспаления, которые приводят к повреждению КМЦ предсердий и эндотелия микроциркуляторного русла миокарда, что также связано с возникновением НРС [262] (рисунок 1).

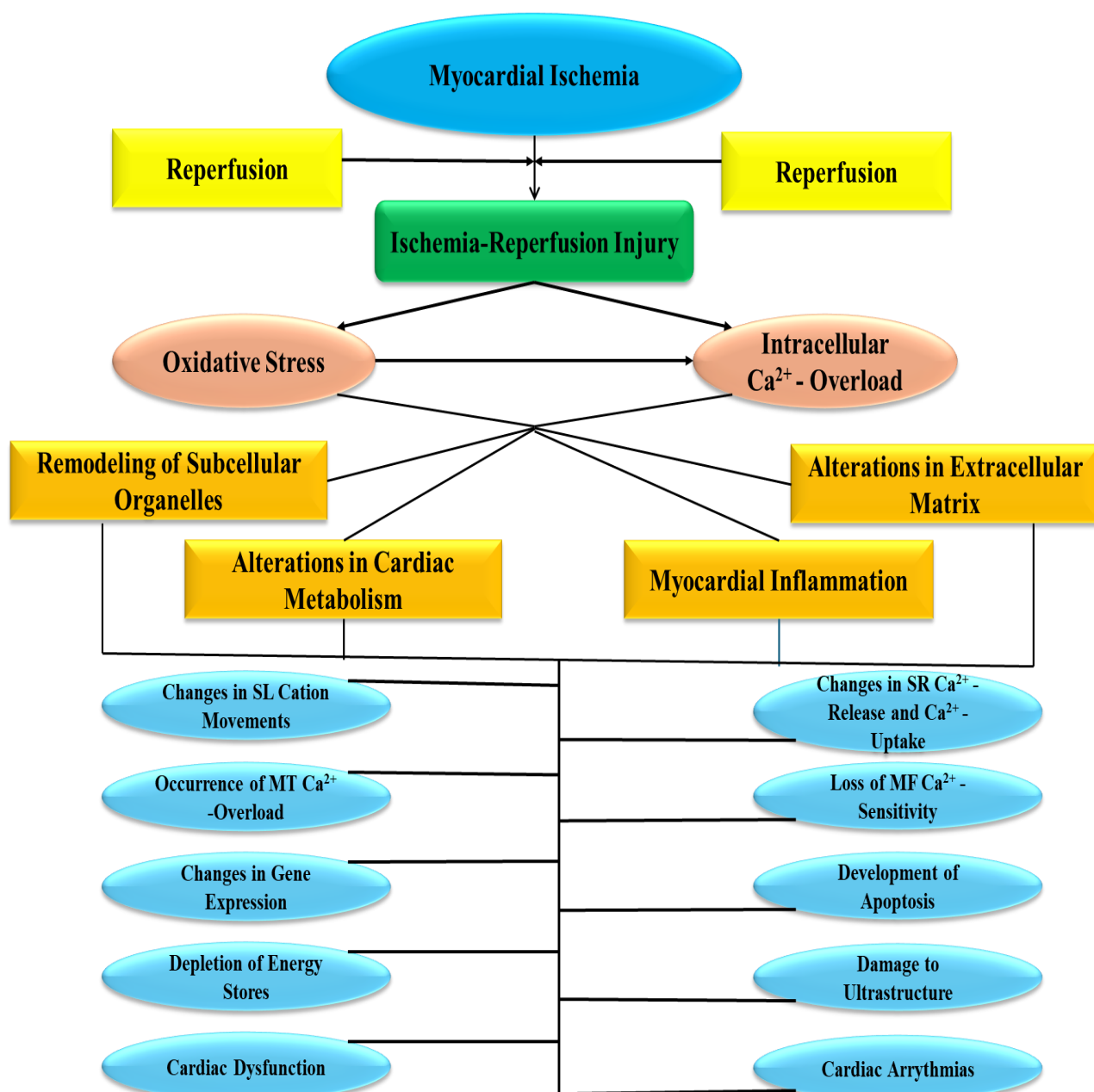


Рисунок 1 – Основные патогенетические механизмы миокардиальных и субклеточных нарушений, обусловленных окислительным стрессом и внутриклеточной Ca^{2+} перегрузкой, вследствие реперфузионного повреждения миокарда (из Dhalla N.S., Shah A.K., Adameova A., Bartekova M., 2022)

Полиморфноядерные лейкоциты также принимают участие в возникновении постреперфузионного повреждения миокарда и развитии НРС, путем продукции супероксид анион радикала и медиаторов воспаления [79, 97]. Доказана, связь повышения содержания С-реактивного белка [213], провоспалительных цитокинов и, в особенности, фактора некроза опухоли- α с возникновением НРС при ишемии-реперфузии миокарда. Полагают, что медиаторы воспаления меняют структуру и электрофизиологию предсердий, тем самым вызывая электрическую нестабильность миокарда [207] (рисунок 1).

Аритмогенным субстратом является структурно измененный миокард, зачастую наблюдаемый при ОИМ [273, 146]. Эктопические волны, встречая на своем пути поврежденный миокард, распадаются и создают дополнительные источники электрической активности, что способствует дальнейшему структурному и электрическому ремоделированию миокарда [216]. Установлено, что анатомическая и электрофизиологическая неоднородность миокарда, а также симпатические влияния являются субстратами для возникновения поздних потенциалов желудочков [164].

Краткосрочная активация симпатической нервной системы (СНС) у пациентов с ОИМ является адаптационной реакцией на повреждение. СНС и симпатoadреналовая система посредством продукции биогенных аминов (адреналин, норадреналин, дофамин) поддерживают сократимость миокарда и центральную гемодинамику при ОИМ [294].

Катехоламины обеспечивают определенные физиологические изменения в органах и системах с целью поддержания жизнедеятельности организма при повреждении [171]. Влияние биогенных аминов реализуется как прямо при воздействии на сердечно-сосудистую систему, так и опосредованно, посредством влияния на структуры центральной и периферической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и почечный кровоток, иммунную систему [350].

Снижение сердечного выброса при ОИМ компенсируется посредством адренергической стимуляции миокарда, что приводит к увеличению ЧСС, силы сердечных сокращений и увеличению потребления кислорода КМЦ [163, 194].

Однако, длительная активация СНС опасна для миокарда, главным образом из-за «токсического» влияния катехоламинов, которое опосредуется изменением плотности и функции β -адренорецепторов, активацией оксидативного стресса и индукцией апоптоза КМЦ [111, 114, 151, 302]. Таким образом, окислительный стресс лежит в основе митохондриальной дисфункции [280] и дальнейшей кальциевой перегрузки КМЦ [155, 297].

Митохондриальная дисфункция КМЦ обуславливает нарушение сердечного метаболизма и, следовательно, дефицит АТФ, который необходим для работы ионных каналов. Таким образом, нарушается работа активного ионного транспорта, в частности Na^+/K^+ -АТФазы, активируется анаэробный гликолиз, что приводит к снижению рН в КМЦ. Низкий уровень рН активирует Na^+/H^+ -транспортер что приводит к увеличению концентрации иона натрия в цитозоле и угнетению Na^+/K^+ -каналов [333]. Таким образом, избыток натрия стимулирует выход ионов кальция из митохондрий, что еще больше ингибирует синтез АТФ и способствует накоплению кальция в КМЦ [222]. Данные электролитные изменения внутри клеток приводят к формированию ранней постдеполяризации и триггерной активности, которые лежат в основе возникновения НРС [246, 299].

Повышение тонуса СНС сердца оказывает непосредственное влияние на электрофизиологические характеристики миокарда [63, 155]. Исследования показали связь между дисфункцией ВНС и клинически значимыми НРС [125, 244].

После произошедшего острого сосудистого события происходит ремоделирование иннервации сердца, отмечается денервация в зоне рубца и новый рост нервов в периинфарктной области [145]. Эти механизмы приводят к дисперсии реполяризации [145], особенно в условиях гиперстимуляции симпатических нервов [343], что проявляется в виде электрической нестабильности миокарда [309].

Локализация ишемизированной ткани миокарда также играет роль в возникновении аритмий. Так, по данным некоторых авторов, пациенты с проксимальной окклюзией передней нисходящей коронарной артерии чаще

подвержены ишемически-реперфузионному повреждению миокарда, дисперсии реполяризации желудочков и, как следствие, появлению желудочковых НРС [175]. Другие исследования показывают прямую корреляцию между возникновением НРС в виде ФП у пациентов и локализацией ОИМ в бассейне ПКА [225].

1.2 Опиоидэргическое пре- и посткондиционирование в патогенезе нарушений ритма сердца

Известно, что на очаг ишемии организм отвечает адаптационной реакцией, направленной на сохранение гомеостаза и поддержание нормальной жизнедеятельности организма [320]. В процессах адаптации принимает участие стресс-лимитирующая система, к которой относятся эндогенные опиоидные пептиды (ОП) и опиоидные рецепторы (ОР) [18].

Эндогенные ОП и их рецепторы представлены во всех органах и системах, модулируют физиологические и психологические процессы организма [29, 154]. Впервые ОП были обнаружены в головном мозге и надпочечниках [118], а вскоре были идентифицированы в периферической нервной системе, в том числе в нервных волокнах, иннервирующих сердце [306, 307, 311]. Исследованиями показано, что КМЦ способны синтезировать ОП в ответ на ишемическое повреждение миокарда [349].

В миокарде желудочков идентифицированы три разных подтипа ОР – μ , κ и δ ОР, степень их экспрессии меняется при различных патологических состояниях [189]. Таким образом, сердце можно рассматривать в качестве сложного эндокринного органа. При этом эндогенные ОП способны влиять на миокард как аутокринным, паракринным и юкстакринным способами, непосредственно выделяясь в самом сердце, так и подобно гормонам действовать дистантно [129].

Стратегия защиты миокарда от реперфузионного повреждения на сегодняшний день является актуальной задачей [181]. Существует большое

количество данных, показывающих защитные эффекты механизмов preconditionирования, включающих в себя ишемическое [162, 248, 287], фармакологическое [218], гипотермическое и опиоидное пре- и postconditionирование [201].

Preconditionирование посредством воздействия на ОР и синтез ОП и представляет научный и клинический интерес. Однако, механизмы защиты миокарда от реперфузионного повреждения достаточно сложны [345]. Это обусловлено вариабельностью экспрессии разных типов ОР и их чувствительностью к ОП, что проявляется различными физиологическими эффектами со стороны сердечно-сосудистой системы [184]. Многие научные исследования подтвердили кардиопротективный эффект ОП при реперфузионном повреждении миокарда, однако механизмы их воздействия на миокард во многом остаются спорными [110, 217]. Так, некоторые данные показывают, что кардиопротективный эффект обусловлен активацией μ -ОР, однако существуют противоречивые данные, свидетельствующие о первостепенной важности активации δ -ОР [347]. В других исследованиях на животных моделях сообщалось, что стимуляция κ -ОР, приводила как к ограничению размера инфаркта, так и к антиаритмическому эффекту [156].

Получены данные о высокой антиаритмической активности ОП [75]. Продemonстрирован антиаритмический эффект β -эндорфина при введении в желудочки сердца [228]. Кроме того, при внутривенном введении ОП снижали частоту возникновения НРС, потенцированных адреналином [195].

Имеются данные о влиянии ОП на электролитный баланс КМЦ, в частности, показано уменьшение выраженности кальциевого повреждения КМЦ [200]. Показана роль агонистов ОР в активации митохондриальных K^+ -АТФ зависимых каналов. Открытие K^+ -АТФ каналов приводит к стабилизации мембранного потенциала митохондрий, тем самым уменьшая приток ионов кальция [198]. Таким образом уменьшается степень ремоделирования мембран митохондрий и их кальциевая перегрузка [168], что предотвращает развитие преждевременной электрической активности миокарда [352] и, следовательно, возникновение НРС.

Исследования, направленные на кардиопротективный эффект ОП при реперфузионном повреждении миокарда, заключались не только в изучении эндогенных ОП, но и различных фармакологических препаратов, в частности на основе алкалоидов. Морфин был первым агонистом ОР, который показал кардиопротективный эффект [231]. Ремифентанил, используемый в анестезиологической практике, является агонистом δ -OR и NMDA-рецепторов [283, 286], а суфентанил – селективный агонист μ -OR [284]. Оба препарата зарекомендовали себя как кардиопротекторы при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда [285]. Однако, применение алкалоидов и синтетических опиатов ассоциировано с риском развития побочных эффектов, таких как угнетение дыхания, тошнота, рвота, развитие зависимости [121].

Таким образом, представляет интерес изучение способов стимуляции синтеза и секреции эндогенных ОП и изучение их антиаритмического влияния в постреперфузионном периоде у пациентов с ОИМ.

Развитие НРС ассоциировано с осложнениями, которые носят жизнеугрожающий характер и увеличивают время нахождения пациента в стационаре и затраты на лечение.

Доказано, что риск развития кардиоэмболических инсультов у пациентов с ФП в 5 раз больше, чем у лиц с синусовым ритмом [19]. Источником эмболов при инсультах кардиогенной этиологии являются камеры сердца, измененные ишемией при ОИМ и ФП. На участках повреждения эндотелия формируются тромботические массы, которые и являются источником эмболов [127]. Особенно опасным представляется период восстановления синусового ритма при пароксизмальной ФП, когда происходит отрыв тромба от ушка левого предсердия в момент его сокращения [92]. Такие сопутствующие заболевания как ГБ, сахарный диабет (СД) увеличивают риск ишемических событий у пациентов с ФП [166, 303, 321].

Кроме кардиоэмболических инсультов, также существует большой риск системных эмболий у пациентов с ФП. В литературе отмечают, что чаще возникают эмболии артерий нижних конечностей – 58 %, далее следуют висцеральные и мезентериальные сосуды – 32 % [5].

1.3 Современные аспекты лечения нарушений ритма сердца у пациентов с острым инфарктом миокарда

Лечение НРС всегда представляет для врача непростую задачу. Назначение того или иного антиаритмического препарата (ААП) требует серьезного и взвешенного подхода, особенно у пациентов с выраженным структурным повреждением сердца. Однако, антиаритмики были и остаются основной терапией НРС и по данным некоторых исследований, частота назначения пульсурежающих препаратов только растет [300].

Важной вехой в вопросе изучения действия ААП стали исследования CAST I и CAST II, объектом которых были пациенты, перенесшие ОИМ с сохранной ФВ ЛЖ ($> 40 \%$) и бессимптомными или малосимптомными желудочковыми аритмиями (ЖА). Эти работы дали представление об опасности применения любых ААП I класса в любых дозировках при различных НРС у пациентов с органическими поражениями сердца [256]. Проанализировав данные CAST, исследователи пришли к выводу, что некоторые препараты обладают проаритмогенным действием у пациентов с ОИМ, сниженной ФВ и ЖА, механизм данного явления заключается в неоднородном замедлении проведения импульса в пораженном ишемией миокарде, а также возникновении зон функциональных блокад при раннем возбуждении в случае ЖЭ. Таким образом создаются предпосылки к появлению волн re-entry, что в дальнейшем приводит к фибрилляции желудочков [44].

Согласно клиническим рекомендациям по лечению желудочковых НРС, пациентам с ЖЭ, органическими заболеваниями сердца и высоким риском ВСС, рекомендовано назначать β -адреноблокаторы, а также соталол и амиодарон с возможной комбинацией β -адреноблокатора с амиодароном [51].

Терапия ФП предусматривает снижение ЧСС, достижение синусового ритма и снижение количества рецидивов ФП. Длительная терапия ФП с использованием ААП приводит к снижению частоты рецидивов, длительности

эпизодов ФП и снижению ЧСС, что переносится пациентами значительно легче, однако при этом не всегда удается достигнуть синусового ритма [90].

Подобрать адекватную антиаритмическую терапию, является непростой задачей, в связи с широким спектром противопоказаний и состоянием пациента, перенесшего ОИМ и имеющего признаки СН. Так же немаловажно, что ААП имеют побочные эффекты [229]. Кроме того, сами ААП обладают проаритмогенной активностью, приводя к развитию полиморфной ЖТ с переходом в ФЖ [258]. При использовании ААП развиваются ранние постдеполяризации и удлинение интервала Q-T более 500 мсек., острая левожелудочковая недостаточность. Такие осложнения характерны для соталола и амиодарона [76, 115].

При отсутствии эффекта от проводимой ААП и медикаментозной кардиоверсии, развитии жизнеугрожающих, персистирующих НРС, таких как ФЖ, ЖТ, ФП и нестабильности гемодинамики, с целью предупреждения ВСС, прибегают к электрической кардиоверсии (ЭК) [233].

При устойчивых пароксизмах ЖТ, малой эффективности лекарственной и электрической кардиоверсии выбирают тактику имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), с целью профилактики ВСС, особенно у пациентов, перенесших ОИМ и с постинфарктной дисфункцией ЛЖ [10, 170].

В случае частых срабатываний ИКД выполняется катетерная радиочастотная абляция (РЧА). Эта процедура выполняется пациентам как с ЖТ, так и с ФП. Целью этого метода является кавотрикуспидальный перешеек в области круга патологической импульсации, образовавшейся в зоне рубцов после перенесенного ОИМ [56, 149]. Если же наблюдается длительно персистирующая ФП, то объем абляции увеличивается и распространяется на предсердия, ушко левого предсердия, роторы и ганглионарные сплетения [43, 264].

При отсутствии возможности выполнения катетерной абляции, у пациентов с рецидивирующей ЖТ, прибегают к трансвенозной катетерной учащающей стимуляции по типу «овер драйв» [90].

Инструментальные методы лечения являются инвазивными и несут множество жизнеугрожающих осложнений. К ним относятся: геморрагические

осложнения, тромбоэмболии, стеноз легочных вен, повреждение диафрагмального и блуждающего нервов. Так, на тампонаду сердца приходится около 1,2–2,9 % всех осложнений инвазивных методик купирования НРС [20]. Также при проведении катетерной абляции не всегда удается достигнуть желаемого эффекта, в этом случае прибегают к расширенной абляции, которая требует большего времени и повышает риск процедуры [52, 165]. Кроме того, возникают сложности с идентификацией всех петель re-entry, которых при ЖТ бывает несколько. Поэтому такой метод требует большого количества времени, не всегда удастся обнаружить очаг возбуждения, что может потребовать построения высокодетализированной амплитудной карты ЛЖ [56].

ИКД терапия также не всегда дает необходимые результаты и нормализацию ритма сердца, что приводит к более частому срабатыванию ИКД и как результат к «электрическим шокам», которые снижают качество жизни пациентов, вызывают болезненные ощущения и тревожно-фобические расстройства в ожидании очередного разряда [67].

Несмотря на, развивающиеся инвазивные методы лечения НРС, потребность в ААП остается высокой. Это связано прежде всего с необходимостью купирования остаточных НРС при ОИМ [230]. Таким образом, на сегодняшний день остается актуальным вопрос разработки новых как инвазивных методов лечения, так и лекарственных препаратов и способов их доставки у пациентов с нарушениями ритма и проводимости миокарда.

1.4 Транскраниальная электростимуляция, как метод лечения постреперфузионных аритмий

В настоящее время отмечается повышенный научный и клинический интерес к неинвазивной электростимуляции структур головного мозга путем использования постоянного или переменного тока через неповрежденный череп с использованием двух и более электродов [197].

Методы транскраниальной электростимуляции включают в себя: транскраниальную электростимуляцию постоянным электрическим током – transcranial direct current stimulation (tDCS), транскраниальную электростимуляцию переменным током – transcranial alternating current stimulation (tACS) и транскраниальную электростимуляцию импульсным током – transcranial pulsed current stimulation (tPCS) [186].

Транскраниальная электростимуляция постоянным током (tDCS) – это неинвазивный метод стимуляции головного мозга постоянным током низкой интенсивности, 1–2 мА, который протекает от анодного электрода к катодному и создает слабое электрическое поле (рисунок 2, А) [249].

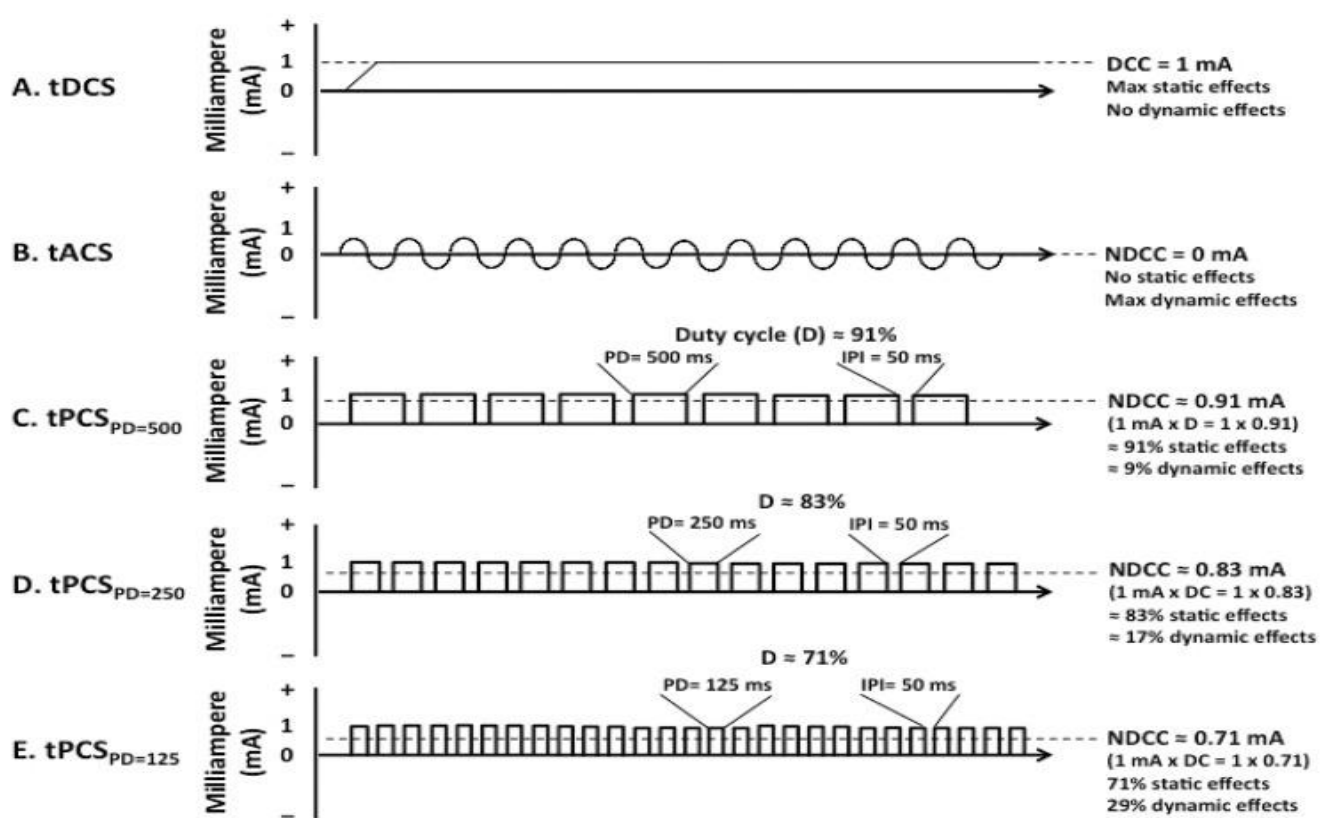


Рисунок 2 – Схематичное изображение тока, используемого при tDCS, tACS и tPCS
(из Jaberzadeh S. et al., 2015)

tDCS модулирует активность кортикальных нейронов головного мозга, путем поляризации мембраны [304]. При этом анодная электростимуляция деполяризует мембрану, повышая возбудимость коры, а катодная – гиперполяризует мембрану нейронов, тем самым, снижая возбудимость корковых структур [123, 330].

В отличие от других видов неинвазивной стимуляции ЦНС, при tDCS не происходит прямой стимуляции нервных центров, метод меняет спонтанную возбудимость корковых структур, путем подпороговой модуляции электрических процессов на мембранах нейронов [232].

Механизм действия tACS заключается в воздействии переменного тока на структуры головного мозга, заряд которого постепенно меняется с положительного на отрицательный каждые полцикла (рисунок 2, В) [134]. Таким образом, происходит моделирование естественного ритмического паттерна электрофизиологически активного головного мозга [346], путем изменения мембранного потенциала нейронов в сторону гиперполяризации либо деполяризации [187].

При tACS не наблюдается нейрональных всплесков, как при tDCS, так как импульс тока способствует возникновению потенциалов действия в нейронах, а не изменяет частоту их возникновения [326].

Ниже представлены возможные механизмы воздействия tACS на нейроны [208]:

1. Нейроны, различающиеся по вероятности генерации потенциалов действия, будут реагировать стохастически на электростимуляцию, становясь деполяризованными или гиперполяризованными;
2. Частота стимуляции tACS совпадает с частотой эндогенных колебаний, это проявляется в виде столкновения волны стимуляции с эндогенной волной возбуждения нейронов;
3. Внутренние токи и волна электростимуляции работают синергетически, возбуждая одну и ту же группу нейронов в каждом цикле стимуляции;
4. Вовлечение эндогенной нерегулярной активности требует наличия внешнего тока с высокой амплитудой.

Эти положения подтверждают, что эффекты tACS объясняются двумя синергетическими явлениями: вовлечением и нейропластичностью [135]. Эффект вовлечения проявляется в виде воздействия внешней ритмической системы на эндогенную, навязывая ей собственную частоту колебаний. Эффект автономной

нейропластичности заключается в двух механизмах: усиления или ослабления синаптической связи между нейронами, таким образом происходит автономное увеличение или уменьшение нейронной синхронизации [133]. Этот механизм показан в исследованиях, где эффект tACS сохранялся в течении 70 минут после одного сеанса стимуляции [227].

Представляет интерес и механизм воздействия на структуры головного мозга посредством транскраниальной электростимуляции импульсным током (tPCS) (рисунок 2, С).

Как и другие родственные ему методы, tPCS включает в себя применение токов низкой амплитуды через поверхностные электроды, расположенные на коже головы [182]. Отличительной чертой этого метода являются дополнительные параметры тока: длительность импульса и интервал между импульсами. Таким образом, ток протекает однонаправленно и разделен интервалами [238]. При этом межимпульсные интервалы могут быть короткими (tPCSSIPI) и длинными (tPCSLIPI) (рисунок 2, С–Е).

Считается что эффекты tPCS зависят не только от полярной модуляции деятельности коры головного мозга, но и от активации белков-переносчиков нейромедиаторов посредством подаваемого импульса, находящихся на нейрональной мембране и синаптической щели [223]. Степень активации коры головного мозга при использовании tPCS зависит от таких параметров как размер и положение электродов, интенсивность и частота импульсов, форма выходного сигнала (однофазный, двухфазный) [117, 196].

Кроме перечисленных неинвазивных методов электростимуляции структур головного мозга, выделяют транскраниальную электростимуляцию биполярным импульсным током или ТЭС-терапию (tES- transcranial electrical stimulation). Этот метод был разработан коллективом исследователей под руководством профессора В.П. Лебедева в начале 80-х годов прошлого века [50]. Механизм действия ТЭС-терапии заключается в селективной стимуляции ствола головного мозга с активацией опиоидергической системы, что приводит к повышению концентрации β -эндорфина в плазме крови, ликворе, тканях и органах. Данный метод считается

подвидом tACS [196] и совмещает применение постоянного тока tDCS с силой 3 мА, плотностью $0,01 \text{ мА/см}^2$ и импульсного тока tPCS с силой 1,5–2 мА, частотой 77,5 Гц, длительностью импульса $3,75 \pm 0,25 \text{ мс}$. Соотношение постоянного и импульсного тока при использовании ТЭС-терапии, составляет 2–5 : 1 [13].

Основными эффектами ТЭС-терапии являются: центральные, периферические и смешанные. Аналгезия и стабилизация гемодинамики относятся к центральным эффектам, изменение динамики острофазных показателей воспалительного ответа, замедление опухолевого роста, ускорение заживления кожных ран, язв слизистых оболочек, уменьшение очага некроза в миокарде – периферические эффекты, к смешанным эффектам относят противозудный эффект, антистрессорный и антитоксический. Все эти эффекты ТЭС-терапии связаны с повышением продукции β -эндорфина и ростом его содержания в биологических жидкостях организма, подтверждением чему служит исчезновение эффектов при введении антагониста ОР – налоксона [3].

Изначально методы транскраниальной электростимуляции, а именно tDCS, tACS, tPCS разрабатывались для лечения пациентов нейропсихиатрического профиля [310]. Данными некоторых исследований показано, что электростимуляция модулирует возбудимость коры головного мозга [169] и синаптическую пластичность [305] и оказывает влияние на функции нервной системы [221, 298]. Существуют данные применения транскраниальной электростимуляции с целью коррекции поведенческих и когнитивных функций, а также памяти и обучения. Представлены результаты использования терапии при многих заболеваниях, включая болезнь Паркинсона [318], инсульт, мигрень, наркоманию [122], а также острую и хроническую боль [328].

Имеются отдельные исследования tDCS в кардиологической практике, в частности, влияние на ЧСС и вариабельность сердечного ритма, однако данные носят противоречивый характер. Показано, что анодная стимуляция постоянным током левой дорсолатеральной префронтальной коры достоверно снижает ЧСС и модулирует вариабельность сердечного ритма у здоровых молодых людей в условиях психологического стресса [327]. Механизм заключался в изменении

пластичности коры головного мозга за счет деполяризации мембраны и активации ионных каналов под влиянием анодного электрода [183]. Однако в других исследованиях, воздействующая на срединную линию лобной коры анодная стимуляция, не показала значимого изменения ЧСС [337].

По мере накопления данных, ТЭС-терапия зарекомендовала себя с положительной стороны при различных заболеваниях. В литературе отмечается большое количество экспериментальных и клинических работ, посвященных ТЭС-терапии, в которых значительное внимание уделяется повышению концентрации эндогенного β -эндорфина в сыворотке крови и ликворе [17, 25, 47, 86, 94, 99, 329]. К преимуществам метода относятся: невозможность передозировки, в результате настройки аппарата, основываясь на субъективных ощущениях пациента, наличия безопасных режимов и простотой в управлении. Метод ТЭС-терапии полностью совместим с другими физиотерапевтическими и медикаментозными методами лечения. В отличие от лекарственных препаратов, эта методика не вызывает аллергических реакций [64].

Применение ТЭС-терапии, кроме того, способствует увеличению устойчивости к физическим нагрузкам и повышению выносливости, что показано в исследованиях включающих спортсменов разных видов спорта. Под влиянием ТЭС-терапии обнаружено увеличение физической работоспособности и повышение функциональных возможностей миокарда. Под влиянием ТЭС-терапии после физической нагрузки отмечалось ускорение нормализации всех физиологических параметров и деятельности ЦНС, в особенности ЧСС. Улучшалось психологическое состояние спортсменов, что проявлялось в уменьшении времени реакции [98, 152].

В экспериментальном исследовании на крысах с моделированием острого адреналинового сердца, показано, что применение ТЭС-терапии предотвращало гибель экспериментальных животных, а также нормализовало сердечную деятельность. Это исследование подтверждает теорию вклада СНС и катехоламинов в развитие сердечной недостаточности и ВСС, а также показывает стресс-лимитирующий эффект эндогенных ОП, полученных с помощью стимуляции структур головного мозга посредством ТЭС-терапии [14].

Эксперимент на крысах с ОИМ доказал кардиопротективное влияние ТЭС-терапии, ассоциированное с механизмами preconditionирования. При этом показано повышение устойчивости КМЦ к ишемии [16].

Другое экспериментальное исследование показало влияние ТЭС-терапии на состояние антиоксидантной системы при острой ишемии миокарда. Положительный эффект стимуляции проявлялся в виде уменьшения количества кардиотоксических продуктов перекисного окисления липидов в гомогенате миокарда и уменьшении ингибирования активности супероксиддисмутазы [48].

Достоверные данные были получены в области исследования провоспалительных цитокинов при ОИМ. Применение ТЭС-терапии приводило к значимому снижению ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α в эксперименте на модели ОИМ [15].

В исследовании, направленном на изучение влияния ОП в комплексе с амиодароном на течение НРС показана антиаритмическая активность данной комбинации [160]. Антиаритмическая активность ОП также подтверждается рядом других исследований [261, 269].

Однако, при анализе доступной нам литературы, не было найдено исследований по проблеме впервые возникших НРС у пациентов, перенесших реваскуляризацию при ОИМ и возможности их купирования путем применения ТЭС-терапии.

НРС связаны с большим количеством осложнений, это и ВСС, высокий риск ОНМК, удвоение риска деменции, СН. Существующие варианты лечения аритмий ограничены в применении, сопровождаются большим количеством побочных эффектов, а сами антиаритмики обладают проаритмогенным эффектом [107, 124, 250]. В комплексе, все вышеперечисленные факторы показывают высокую актуальность поиска новых патогенетических методов лечения НРС.

Изучение влияния ТЭС-терапии и эндогенных ОП с целью купирования НРС представляет интерес, как с точки зрения выявления центрогенных саногенетических механизмов, так и с клинической точки зрения, предотвращения развития аритмий или восстановление синусового ритма сердца в более короткие сроки у пациентов с ОИМ после реваскуляризации и, следовательно, предотвращения развития жизнеугрожающих осложнений и уменьшения сроков госпитализации пациентов.

ГЛАВА 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Структура исследования

Исследование проводилось на базе ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства Здравоохранения Краснодарского края.

Исследование проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (7 пересмотр, 2013 г.) [53], отраженных в ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» [27], правилах ICH GCP [199], а также директиве Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2014/536/ЕС от 16 апреля 2014 г.

Протокол исследования был одобрен на заседании Независимого Этического Комитета на базе ФГБОУ ВО «Куб ГМУ» Минздрава России (Протокол № 82 от 18.10.2019 г.).

В проспективное, открытое, псевдорандомизированное исследование проводили набор пациентов по мере их поступления в стационар за 2020–2022 гг. Дизайн исследования составлен на основе перечня рекомендаций ARRIVE guidelines 2.0 [289].

По мере набора с использованием критериев соответствия, пациенты случайным образом распределены на две группы:

1) группа № 1 ($n = 20$) – группа сравнения, включала пациентов, перенесших ОИМ и ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии, впервые выявленными НРС, без проведения ТЭС-терапии;

2) группа № 2 (n = 21) – основная группа, включала пациентов, перенесших ОИМ и ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии, впервые выявленными НРС и проведением ТЭС-терапии (рисунок 3).



Рисунок 3 – Дизайн исследования

В настоящее исследование пациенты отбирались согласно критериям включения, исключения и невключения (критерии соответствия).

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте 35 до 75 лет, перенесшие Q-позитивный и Q-негативный ИМ, перенесшие ЧКВ со

стентированием инфаркт-связанной артерии; пациенты с впервые выявленными НРС после выполнения ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии при ОИМ.

Критерии исключения и невключения: отказ от участия в исследовании на любом из его этапов; дебют острого инфекционного заболевания в период госпитализации; постоянные формы НРС (с учетом анамнеза); наличие имплантированного электрокардиостимулятора; рестеноз стента после ЧКВ инфаркт-связанной артерии; гемодинамически значимые клапанные заболевания сердца; постоянный прием антиаритмических препаратов (в анамнезе); пациенты с низкой фракцией выброса – $\leq 28\%$; противопоказания к выполнению ТЭС-терапии; пациенты в терминальном состоянии (шок, кома); проведение системной тромболитической терапии.

Временной промежуток исследования разделен на три контрольные точки: первая контрольная точка – 1-е сутки госпитализации, вторая контрольная точка – 5-е сутки нахождения в стационаре, третья контрольная точка – 10-е сутки госпитализации.

В контрольных точках было выполнено: запись ЭКГ в 12 стандартных отведениях, набор образцов венозной крови для лабораторных исследований.

Исходы исследования: регистрация НРС, оценка электрофизиологических параметров кардиоцикла, оценка результатов лабораторных исследований сыворотки крови (адреналин, норадреналин, коэффициент адреналин-норадреналин, дофамин, β -эндорфин, КФК, КФК-МВ, тропонин I).

2.2 Клинико-демографическая характеристика пациентов

В исследование включен 41 пациент с ОИМ, с впервые выявленными НРС развившимися после выполнения ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии. Средний возраст пациентов обеих групп составил $62,1 \pm 9,6$ лет. Все

пациенты соблюдали протокол клинического исследования, осложнений и нежелательных явлений за весь период исследования зарегистрировано не было.

Пациенты обеих групп поступали в стационар с предварительным клиническим диагнозом: ИБС, острый коронарный синдром (ОКС) с подъемом (без подъема) сегмента ST. При постановке диагноза ОКС руководствовались рекомендациями ESC 2023 г. по ведению острых коронарных синдромов [108].

Далее на основании жалоб, анамнеза, физикальных методов исследования, лабораторных и инструментальных данных формулировали клинический диагноз – острый инфаркт миокарда (Q-позитивный / Q-негативный) и в соответствии с инфаркт-связанной артерией устанавливалась локализация инфаркта [108]. Установлены сопутствующие заболевания и вредные привычки (статус курения).

Исследование групп по основным клинико-демографическим показателям – возраст, половая принадлежность, сопутствующие заболевания, стаж курения, показатели среднего АД и ЧСС, ИМТ, при поступлении не обнаружило значимых межгрупповых различий, что позволяет сделать заключение об однородности и сопоставимости исследуемых групп (таблица 1).

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика пациентов при поступлении

Показатель	Исследуемые группы пациентов		p
	Группа № 1 (сравнения) n=20	Группа № 2 (основная) n=21	
1	2	3	4
Возраст (лет)	62,5 ± 11,9	61,7 ± 7,2	0,456
Пол мужской (% абс.)	85 % (n=17)	81 % (n=17)	0,529
Первичный ОИМ (% абс.)	70 % (n=14)	90,47 % (n=19)	0,645
Сахарный диабет 2 типа	15 % (n=3)	14,2 % (n=3)	0,950
ОНМК в анамнезе	10 % (n=2)	4,7 % (n=1)	0,532
ОСН по Killip	90 % (n=18)	66,6 % (n=14)	0,130
Статус курения	25 % (n=5)	52,4 % (n=11)	0,110
САД (мм.рт.ст.)	130,0 [121,2 – 139,5]	120,0 [112,5–150,0]	0,403

Окончание таблицы 1

1	2	3	4
ДАД (мм.рт.ст.)	80,0 [70,0 – 88,7]	75,0 [69,5–90,0]	0,268
ЧСС (уд. в мин.)	79,5 [71,25 – 94,75]	81,0 [78,5–95,0]	0,539
ИМТ ≥ 25 кг/м ² (% абс.)	75 % (n=15)	80,9 % (n=17)	0,675

Примечание: данные описаны в виде медианы и интерквартильного интервала, также приведены абсолютные значения (n) и доли (%); для оценки количественных переменных использовался U-критерий Манна-Уитни, для оценки категориальных данных использовался точный тест Фишера.

Сокращения: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОСН – острая сердечная недостаточность, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ИМТ – индекс массы тела.

После выполнения ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии, у пациентов были впервые зарегистрированы такие НРС, как наджелудочковые экстрасистолы, ФП и ЖЭ высоких градаций, согласно классификации, В. Lown [236]. Исследование групп по доле лиц с ФП, ЖЭ и наджелудочковой экстрасистолей, при поступлении не обнаружило значимых межгрупповых различий, что позволяет судить об однородности и сопоставимости исследуемых групп (таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика исследуемых групп по НРС при поступлении

Группы	Наджелудочковые экстрасистолы		Желудочковые экстрасистолы		Фибрилляция предсердий	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Группа № 1 (сравнения)	2	10,0	9	45,0	9	45,0
Группа № 2 (основная)	0	0	12	57,1	9	42,9
Точный тест Фишера	abs		value = 1,000, p > 0,05		value = 1,000, p > 0,05	

Примечание: По соотношению типов НРС группы статистически однородны

2.3 Медикаментозная терапия

Пациентам, включенным в исследование, проводилось лечение основного заболевания согласно Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ОИМ с подъемом сегмента ST электрокардиограммы – 2020 [1], ОКС без подъема сегмента ST электрокардиограммы – 2020 [65], фибрилляции и трепетаний предсердий [90], желудочковых тахикардий и внезапной сердечной смерти [35], суправентрикулярных тахикардий [106].

У пациентов с сатурацией крови кислородом менее 90 %, для устранения гипоксемии, проводили оксигенотерапию. Ингаляции кислорода проводили через лицевую маску или носовые катетеры со скоростью подачи газовой смеси 2–8 л/мин, с контролем насыщения крови путем измерения сатурации пульсоксиметром [205].

Препараты нитроглицерина назначали пациентам сублингвально или внутривенно с целью облегчения симптомов ишемии миокарда, коррекции выраженной гипертензии. Показано, что нитраты расширяют коронарные артерии, улучшают перфузию ишемизированного миокарда и снижают его потребность в кислороде [340].

Антитромбоцитарная терапия. Все пациенты, при отсутствии противопоказаний, на догоспитальном этапе и после проведения ЧКВ, получали двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТТ), с целью снижения риска тромбозов, повторных сосудистых катастроф, снижения риска тромбоза стента [102]. Терапия назначалась через нагрузочную дозу, в дальнейшем пациенты принимали ДАТТ в терапевтических дозах [270]. Использовались следующие лекарственные средства: ингибиторы циклооксигеназы – аспирин или его кишечнорастворимые формы [161], а также ингибиторы P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов – прасугрел, тикагрелор, клопидогрел [159, 226, 301].

Антикоагулянтная терапия. Пациенты, имеющие высокий риск ишемических событий, а также тромбоза стента получали низкомолекулярные гепарины подкожно в течение 24–48 часов [193].

Для снижения риска осложнений ОИМ, всем гемодинамически стабильным пациентам, не имеющим противопоказаний, а именно: кардиогенный шок, вазопрессорная и кардиотоническая поддержка, АВ-блокады II–III степени, ХОБЛ в стадии обострения, назначались β -блокаторы перорально [178].

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). Согласно рекомендациям, всем пациентам, перенесшим ОИМ показано раннее назначение (первые 24 часа) иАПФ с целью предотвращения прогрессирования сердечной недостаточности, дисфункции левого желудочка [116], снижения риска смерти, при отсутствии противопоказаний (систолическое АД ниже 100 мм.рт.ст., выраженная почечная недостаточность, двусторонний стеноз почечных артерий, гиперкалиемия) [113].

Липид-снижающая терапия. Все пациенты получали ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы [180]. Так как ведущая роль в возникновении атеротромбоза коронарных артерий принадлежит нарушению липидного обмена, применение статинов, направленных на этиопатогенетический компонент ОИМ, приводит к снижению риска ишемических событий у пациентов, перенесших ОИМ. Статины назначались пациентам с первых дней госпитализации в высоких дозах [105].

Пулсурежающая терапия. Пациенты с диагностированными жизнеугрожающими НРС, суправентрикулярной тахикардией и ФП получали пулсурежающую терапию амиодароном внутривенно со скоростью 50–70 мг/ч, с переходом в дальнейшем на пероральный прием препарата при наличии показаний [58, 323].

При необходимости коррекции гипергликемии и достижения целевых значений глюкозы использовали сахароснижающие препараты [150, 215]. Так же, по показаниям, при наличии застойных явлений в малом круге кровообращения назначались петлевые диуретики [242]. С целью минимизации процессов ремоделирования миокарда использовали антагонисты альдостерона [41]. По показаниям проводили коррекцию нарушений водно-электролитного баланса, путем введения препаратов калия в/в или перорально [31] (таблица 3).

Таблица 3 – Лекарственная терапия пациентов обеих групп

Лекарственные препараты	Исследуемые группы	
	Группа № 1 (сравнения) (кол-во пациентов, %)	Группа № 2 (основная) (кол-во пациентов, %)
НМГ	19 (95 %)	18 (85,7 %)
β-блокаторы	18 (90 %)	16 (80 %)
Амиодарон	9 (45 %)	6 (28,5 %) из них 2 пациента в/в
иАПФ	10 (50 %)	15 (71,4 %)
Петлевые диуретики	12 (60 %)	6 (28,5 %)
Спиронолактон	14 (70 %)	14 (66,6 %)

Примечание: все пациенты в обеих группах получали ингибиторы циклооксигеназы и ингибиторы P2Y₁₂ рецептора тромбоцитов.

Сокращения: НМГ – низкомолекулярный гепарин.

2.4 Чрескожное коронарное вмешательство со стентированием инфаркт-связанной артерии

Первичное ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии выполнено всем пациентам обеих групп в первые 12 часов от начала развития ангинозных болей. ЧКВ выполнялось в условиях отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения «Центра грудной хирургии ККБ № 1». Использовали стенты «Promus PREMIER» (Boston Scientific, Ирландия), представляющие собой сплав кобальта и хрома, с лекарственным покрытием рапамицином в концентрации 1,25 мкг/мм², различных длин и диаметров. Доступ к коронарным сосудам осуществлялся через лучевую или бедренную артерию [274, 332].

2.5 Методика транскраниальной электростимуляции (ТЭС-терапии)

Транскраниальная электростимуляция (ТЭС-терапия) проводилась с помощью двухпрограммного электростимулятора «ТРАНСАИР-03» (ООО «Центр

транскраниальной электростимуляции», Санкт-Петербург, Россия). Параметры электростимуляции: импульсный биполярный режим, фронтально-мастоидальное положение электродов (катод помещался на лоб в надбровной области, двойной анод – на сосцевидные отростки). Под электроды подкладывали прокладки из 16 слоев белой фланели, смоченные водопроводной водой [64].

Первый сеанс проводили с силой тока от 0,6 до 1 мА (подбирали индивидуально), частота тока 77,5 Гц, продолжительность сеанса 15 минут [36].

На втором и последующих сеансах ТЭС-терапии проводили постепенное увеличение силы тока до 2 мА и времени процедуры до 45 минут. Силу тока до 2 мА доводили постепенно, с учетом появления субъективных ощущений пациента: появление вибрации на лбу, мелькание в глазах, давление в области лба, чувство шевеления волос, сдавливание висков [88].

Сеансы ТЭС-терапии проводили пациентам основной группы с первого дня госпитализации, в общем количестве 10 процедур, с частотой 1 раз в сутки (рисунок 4).

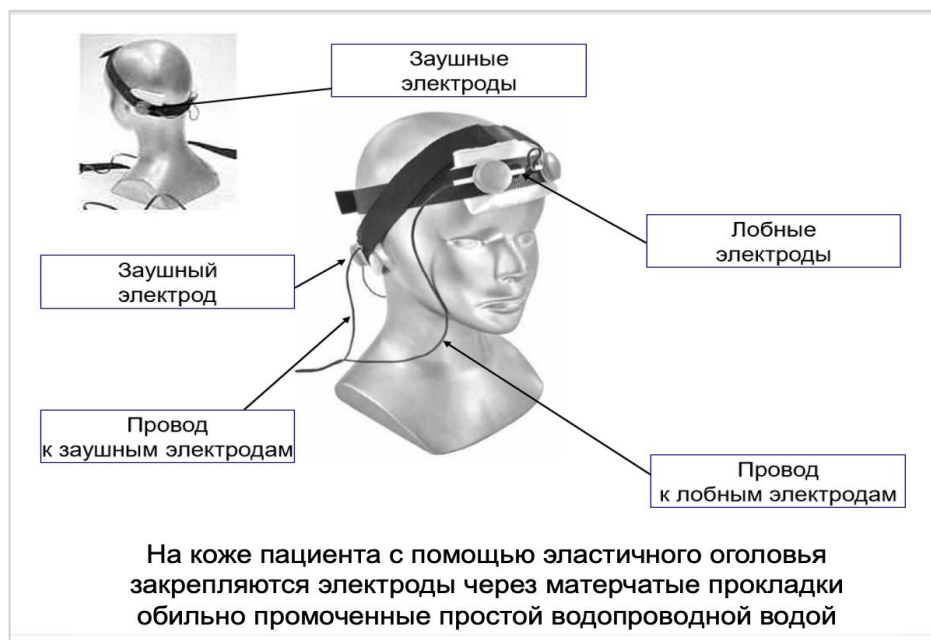


Рисунок 4 – Иллюстрация расположения электродов при проведении ТЭС-терапии
(из Толоконников Ю.А. и др., 2021)

ТЭС-терапия как метод лечения не сопровождается клинически значимыми побочными эффектами и имеет ограниченный перечень противопоказаний [3, 51].

2.6 Лабораторные методы исследования

С целью количественного определения КФК, КФК-МВ и высокочувствительного тропонина I в сыворотке крови пациентов, проводили забор венозной крови из кубитальной вены двусторонней иглой для забора крови, 0,8 мм × 38 мм (21 G*1^{1/2}) («Хебей Синло Сайн&Тех Ко. Лтд.», Китай), в вакуумные пробирки Univac 5,0 мл с активатором свертывания крови (кремнезем), с разделительным гелем (ООО «Эйлитон», Россия), в объеме 5 мл.

Определение активности КФК и КФК-МВ проводили на аппарате Advia 2400 (Siemens Healthineers, Германия) строго в соответствии с рекомендуемыми протоколами соответствующих диагностических наборов.

Определение активности КФК в сыворотке крови проводили УФ-кинетическим методом [312] с использованием набора Advia Chemistry Creatine Kinase Reagents (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Предел обнаружения набора ≤ 15 ЕД/л, предел линейности набора 1300 ЕД/л.

Определение активности КФК-МВ в сыворотке крови проводили УФ-кинетическим методом с использованием набора Advia Chemistry Creatine Kinase Reagents (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Предел обнаружения набора ≤ 5 ЕД/л, предел линейности набора 1000 ЕД/л.

Количественное определение высокочувствительного тропонина I в сыворотке крови проводили методом иммунохемилюминесцентного анализа на аппарате Advia Centaur (Siemens Healthineers, Германия), с использованием наборов реагентов ADVIA Centaur cTnI-Ultra (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Предел обнаружения набора 0,044 нг/мл тропонина I, предел линейности набора 8,59–49,76 нг/мл.

С целью определения содержания адреналина, норадреналина, дофамина, а также β-эндорфина в сыворотке крови пациентов, проводили забор венозной крови из кубитальной вены двусторонней иглой для забора крови, 0,8 мм × 38 мм (21 G*1^{1/2}) («Хебей Синло Сайн&Тех Ко. Лтд.» Китай), в вакуумные пробирки

Univac 5,0 мл с активатором свертывания крови (кремнезем), с разделительным гелем (ООО «Эйлитон», Россия), в объеме 5 мл.

Далее выполняли центрифугирование в центрифуге ELMi CM-6M (SIA «ELMI» Латвия), со скоростью 1000 оборотов в минуту, в течении 30 минут. Полученные образцы сыворотки распределялись с помощью пипетки Пастера в микропробирки типа эппендорф 1,5 мл, замораживали и хранили при минус 80 °С.

Исследование сывороточной концентрации адреналина, норадреналина, дофамина, β -эндорфина проводили на полуавтоматическом комплексе для иммуноферментного анализа (ThermoScientific, Финляндия) строго в соответствии с рекомендуемыми протоколами соответствующих диагностических наборов.

Определение концентрации адреналина в сыворотке крови выполняли методом конкурентного иммуноферментного анализа, с использованием тест-системы для иммуноферментного анализа HEA858Ge High Sensitive ELISA Kit for Epinephrine (EPI) (Cloud-Clone, Китай), на микропланшетном фотометре Multiskan FC (Thermo Scientific, Финляндия). Диапазон измерения тест-системы 12,35–1000 пг/мл, нижний предел чувствительности тест-системы 2,44 пг/мл.

Определение концентрации норадреналина в сыворотке крови выполняли методом конкурентного иммуноферментного анализа, с использованием тест-системы для иммуноферментного анализа CEA907Ge ELISA Kit for Noradrenaline (Cloud-Clone, Китай), на микропланшетном фотометре Multiskan FC (Thermo Scientific, Финляндия). Диапазон измерения тест-системы 0,312–20 пг/мл, нижний предел чувствительности тест-системы 4,39 пг/мл.

Коэффициент адреналин-норадреналин рассчитывали, как отношение сывороточной концентрации адреналина в пг/мл к сывороточной концентрации норадреналина в пг/мл, полученное значение умножали на 100 % [93].

Определение концентрации дофамина в сыворотке крови выполняли методом конкурентного иммуноферментного анализа, с использованием тест-системы для иммуноферментного анализа CEA851Ge Instant ELISA Kit for Dopamine (DA) (Cloud-Clone, Китай), на микропланшетном фотометре Multiskan FC (Thermo Scientific, Финляндия). Диапазон измерения тест-системы 12,35–1000 пг/мл, нижний предел чувствительности тест-системы 4,71 пг/мл.

Определение концентрации β -эндорфина в сыворотке крови выполняли методом конкурентного иммуноферментного анализа, с использованием тест-системы для иммуноферментного анализа CEA806Hu, ELISA Kit for Beta-Endorphin, Cloud-Clone, Китай), на микропланшетном фотометре Multiskan FC (Thermo Scientific, Финляндия). Диапазон измерения тест-системы 12,35–1000 пг/мл, нижний предел чувствительности тест-системы 5,11 пг/мл.

2.7 Инструментальные методы исследования

Всем пациентам ежедневно выполнялась запись ЭКГ в 12 стандартных отведениях в покое [103], в горизонтальном положении с помощью электрокардиографа Schiller Cardiovit AT-1 (Schiller AG, Швейцария), при скорости лентопротяжного механизма 25 мм/с. Проводилась оценка интервалов R-R, PQ, QT, а также морфологии QRS.

Диагностика ОИМ проводилась с учетом наличия элевации сегмента ST, наличия или отсутствия патологического зубца Q, инверсии зубца T. Локализацию ОИМ проводили в зависимости от наличия характерных ЭКГ признаков в соответствующих отведениях [108].

Для системного анализа ЭКГ в качестве интегральных параметров оценки, использовали гармоничность и величину кванта электромагнитного потока кардиоцикла [33, 54].

Определение гармоничности кардиоцикла позволяет охарактеризовать уровень миокардиального гомеостаза, который выражается в координированной деятельности предсердий и желудочков [26].

Для характеристики сердца как целостной системы использовался принцип вурфовой пропорции, по формуле [33]:

$$\frac{(QT - QRS)}{(QT - PQ)} \frac{(RR - PQ)}{(RR - QRS)} = 1,309 \text{ у.е.},$$

где показатель 1,309 у.е. является идеальной пропорцией. У здоровых лиц отклонение от идеальной пропорции составляет не более 5 % [33].

С целью изучения электрофизиологического состояния сердца, выполнялся анализ величины кванта электромагнитного потока кардиоцикла [83].

Величина кванта электромагнитного потока кардиоцикла рассчитывалась по формуле [83]:

$$S = \frac{(PQ+QT) \cdot R_{\text{амп.}}}{2} = 0,246 \text{ с}^x \text{ мВб.},$$

где S – площадь треугольника, катетами которого являются амплитуда напряжения R и длительность общей систолы $(PQ+QT)$. Показатель кванта электромагнитного потока кардиоцикла $0,246 \text{ с}^x \text{ мВб}$ соответствует здоровым людям.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению острых коронарных синдромов [108], всем пациентам в первые сутки госпитализации выполнена трансторакальная ЭхоКГ.

ЭхоКГ проводили на аппарате Philips IE33 (Philips, Нидерланды), определяли структурные и функциональные параметры ЛЖ.

Оценивали следующие параметры ремоделирования ЛЖ: конечный диастолический размер (КДР), см; конечный систолический размер (КСР), см; конечный диастолический объем (КДО), мл; конечный систолический объем (КСО), мл.; относительная толщина стенок ЛЖ (ОТС), см.; фракция выброса ЛЖ, ФВ ЛЖ, %; масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), гр.

Относительная толщина стенок ЛЖ (ОТС) рассчитывалась по следующей формуле:

$$\text{ОТС} = (\text{ЗСЛЖ} + \text{МЖП}) / \text{КДР}, \text{ см.}$$

ММЛЖ рассчитывалась по формуле Devereux и соавт. согласно принятой в Пенсильванском соглашении [224]:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 * [(\text{ТМЖП} + \text{ТЗС ЛЖ} + \text{КДР ЛЖ}) * 3 - \text{КДР ЛЖ}^3] - 13,6,$$

где 1,04 – плотность миокарда (в г/см^3) и 13,6 – фактор коррекции на граммы.

Основываясь на этих данных, определяли типы ремоделирования ЛЖ у пациентов с нормальным индексом массы миокарда левого желудочка (иММЛЖ): нормальная геометрия ЛЖ – при $\text{иММЛЖ} \leq 125 \text{ г/м}^2$, $\text{ОТС} \leq 0,45 \text{ см.}$; концентрическое ремоделирование левого желудочка – при $\text{иММЛЖ} \leq 125 \text{ г/м}^2$, $\text{ОТС} > 0,45 \text{ см.}$

У пациентов с превышающим нормальные значением показателя иММЛЖ проводилось распределение на концентрический и эксцентрический типы гипертрофии миокарда левого желудочка.

Концентрическая гипертрофия миокарда желудочка – при $\text{иММЛЖ} > 125 \text{ г/м}^2$, $\text{ОТС} > 0,45 \text{ см.}$; эксцентрическая гипертрофия миокарда желудочка – при $\text{иММЛЖ} > 125 \text{ г/м}^2$, $\text{ОТС} < 0,45 \text{ см.}$ [66].

2.8 Методы статистической обработки данных

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel (версия 16.54) 2021 (Microsoft, США), пакета статистического анализа данных IBM SPSS Advanced Statistics 28.0.1.0. (IBM, США) и GraphPadPrism 10 (GraphPad Software, США). Оценку нормальности распределения количественных признаков проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. Описание полученных данных представлено в виде среднего арифметического значения (Mean) и стандартного отклонения (SD) среднего арифметического. Для описания результатов электрофизиологического исследования использовали среднее геометрическое и стандартное отклонение среднего геометрического. В случае отклонения от нормального закона распределения для описания данных использовали медиану (Me) и интерквартильный размах ($Q_{25}-Q_{75}$). Качественные переменные представлены процентными долями и абсолютными величинами (n). Межгрупповые различия описывали в виде процентной разницы, определяемой как разница между двумя

показателями по отношению к их среднему арифметическому значению $\times 100 \%$. Динамику показателей внутри групп описывали в виде процентного изменения, как разницы исходного и конечного значений показателя по отношению к его исходному значению $\times 100 \%$.

Для сравнения двух независимых групп по количественным переменным, если они не соответствовали нормальному закону распределения, использовали U-тест по методу Манна-Уитни; в случае нормального распределения использовали двусторонний t-критерий Стьюдента. Уровень значимости при котором отклоняли нулевую гипотезу об отсутствии межгрупповых различий – $p < 0,05$.

В случае отклонения от нормального закона распределения, для проведения внутригруппового анализа количественных показателей по контрольным точкам исследования применяли критерий Фридмана, последующие парные внутригрупповые сравнения выполнены с помощью post-hoc теста Данна.

Для оценки категориальных данных в виде таблицы сопряженности, с двумя переменными, использовали точный тест Фишера (при необходимости модификацию метода использовали и для анализа многопольных таблиц сопряженности – тест Фримен-Халтона). В остальных случаях, использовали χ^2 критерий Пирсона, при необходимости с целью исключить или объединить низкочастотные события, использовали поправку Йейтса.

Для оценки степени корреляционных связей между различными показателями в группах использовали непараметрический тест ранговой корреляции Спирмена. Для определения силы корреляции применяли шкалу Чеддока.

В случае нормального распределения, для описания групп с повторным измерением переменных, использовали дисперсионный анализ с повторными измерениями ANOVA. С целью оценки однородности вариационно-ковариационной матрицы повторных измерений использовали тест сферичности Моучли (Mauchly) и при необходимости применяли допущение Хуня-Фельдта.

Для оценки скорости восстановления синусового ритма проведен анализ выживаемости методом Каплана-Мейера.

Для оценки связей между одной зависимой и одной или несколькими независимыми переменными использовался линейный регрессионный анализ. Кроме того, применяли метод бинарной логистической регрессии с пошаговым включением переменных, для определения диагностической эффективности исследуемой модели (представлен в виде ROC-кривых). Произведен расчет площади под ROC – кривой (AUC), определена чувствительность и специфичность исследуемых показателей.

ГЛАВА 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Характеристика пациентов на основании инструментальных методов исследования

В группе сравнения ОИМ нижней и передней локализации встречался с одинаковой частотой, то есть у 8 пациентов (40 %).

При этом у 17 пациентов (85 %) ОИМ был первичный и, только у 3 пациентов (15 %), вторичный ОИМ (таблица 4).

Таблица 4 – Характеристика групп пациентов по локализации ОИМ

ОИМ	Группы пациентов			
	Группа № 1 (сравнения)		Группа № 2 (основная)	
	абс.	%	абс.	%
Первичный ИМ	17	85,0	18	85,7
Повторный ИМ	3	15,0	3	14,3
Точный тест Фишера	value = 1,000; p = 0,645			
Передний ИМ	8	40,0	7	33,3
Нижний ИМ	8	40,0	10	47,6
Более 1 локализации	4	20	4	19
Тест Фримен-Халтона	p = 0,918			

В основной группе превалировало повреждение нижней стенки ЛЖ – 10 пациентов (47,6 %). При этом у 18 пациентов (85,7 %) ОИМ был первичный и, только у 3 пациентов (14,3 %), вторичный ОИМ (таблица 4).

По глубине поражения миокарда пациенты внутри групп распределены следующим образом: в группе сравнения превалировал Q-позитивный ИМ – 16 пациентов (80 %) и, только у 4 пациентов (20 %), выявлен Q-негативный ИМ.

В основной группе у 17 пациентов (81 %) выявлен трансмуральный ИМ и, только у 4 пациентов (19 %), выявлен субэндокардиальный ИМ (таблица 4).

Всем пациентам при поступлении была выполнена трансторакальная Эхо-КГ. Статистически значимых межгрупповых различий по основным показателям Эхо-КГ не выявлено (таблица 5).

Таблица 5 – Основные показатели Эхо-КГ у пациентов при поступлении в стационар

Показатель Ме [25–75]	Исследуемые группы	
	Группа № 1 (сравнения)	Группа № 2 (основная)
Размер ЛП (мм)	39,5 [36,5–43,0]	39,0 [36,0–42,0]
U-критерий Манна-Уитни = 0,583, p = 0,552		
КДР (мм)	51,5 [48,0–54,0]	50,0 [45,0–54,0]
U-критерий Манна-Уитни = 0,289, p = 0,284		
МЖП (мм)	12 [10,25–13,0]	12 [10,0–12,5]
U-критерий Манна-Уитни = 0,690, p = 0,558		
ЗСЛЖ (мм)	10,5 [9,0–11,0]	10,0 [9,0–11,0]
U-критерий Манна-Уитни = 0,936, p = 0,279		
ФВ ЛЖ (%)	45,5 [37,25–51,5]	44,0 [36,0–51,0]
U-критерий Манна-Уитни = 0,783, p = 0,592		
иММЛЖ г/м ²	108,0 [90,0–131,5]	102,0 [85,0–116,0]
U-критерий Манна-Уитни = 0,311, p = 0,322		
ОТСЛЖ (мм)	0,40 [0,35–0,43]	0,40 [0,37–0,44]
U-критерий Манна-Уитни = 0,402, p = 0,557		
ММ ЛЖ (г)	213 [184,8–255,0]	144 [156,0–253,0]
U-критерий Манна-Уитни = 0,212, p = 0,382		

Примечание: при $p > 0,05$ принимали нулевую гипотезу об отсутствии межгрупповых различий. Сокращения: ЛП – левое предсердие, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, иММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ОТСЛЖ – относительная толщина стенки левого желудочка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка.

На основании данных Эхо-КГ определены типы гипертрофии и наличие ремоделирования миокарда у исследуемых групп пациентов (таблица 6).

Нарушение геометрии желудочков и предсердий является прогностически неблагоприятным критерием в развитии НРС [23].

В исследуемых группах не обнаружено значимых межгрупповых различий по типам ремоделирования и гипертрофии миокарда (таблица 6).

Таблица 6 – Типы гипертрофии и ремоделирования, у пациентов обеих групп (при поступлении)

Тип	Исследуемые группы пациентов				Точный тест Фишера
	Группа № 1 (сравнения)		Группа № 2 (основная)		
	абс.	%	абс.	%	
Концентрическое ремоделирование	3	15	5	23,8	value = 0,696; p > 0,05
Эксцентрическая гипертрофия	7	35	6	28,6	value = 0,744; p > 0,05
Концентрическая гипертрофия	3	15	4	19	value = 1,000; p > 0,05
Нормальная геометрия	7	35	6	28,6	value = 0,744; p > 0,05

Пациентам с диагностированным ОКС, согласно клиническим рекомендациям, была выполнена КАГ и ЧКВ инфаркт-связанной артерии со стентированием (таблица 7).

Таблица 7 – Характеристика пациентов после выполнения ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии

ЧКВ	Группы пациентов				Точный тест Фишера
	Группа № 1 (сравнения)		Группа № 2 (основная)		
	абс.	%	абс.	%	
ПНА	7	35,0	8	38,1	value = 1,000; p > 0,05
ПКА	7	35,0	12	57,1	value = 0,214; p > 0,05
Другие артерии	3	15,0	1	4,8	value = 0,343; p > 0,05
Консервативное лечение	3	15,0	0	0	abs
Количество стентов					
1 стент	10	58,8	16	76,2	value = 0,110; p > 0,05
2 стента	6	35,3	5	23,8	value = 0,733; p > 0,05
4 стента	1	5,9	0	0	abs

На основании данных КАГ, определены бассейны пораженных КА. Проведен анализ групп по преимущественному поражению магистральной КА.

Статистически значимых различий между группами не выявлено (точный тест Фишера, $p > 0,05$).

Несмотря на то, что статистическая обработка данных не дала нам значимых межгрупповых различий по локализации патологического процесса в инфаркт-связанных артериях, стоит отметить, что окклюзия артерий правого коронарного бассейна у пациентов обеих групп встречалась чаще на 26 %, чем поражение других КА (рисунок 5).

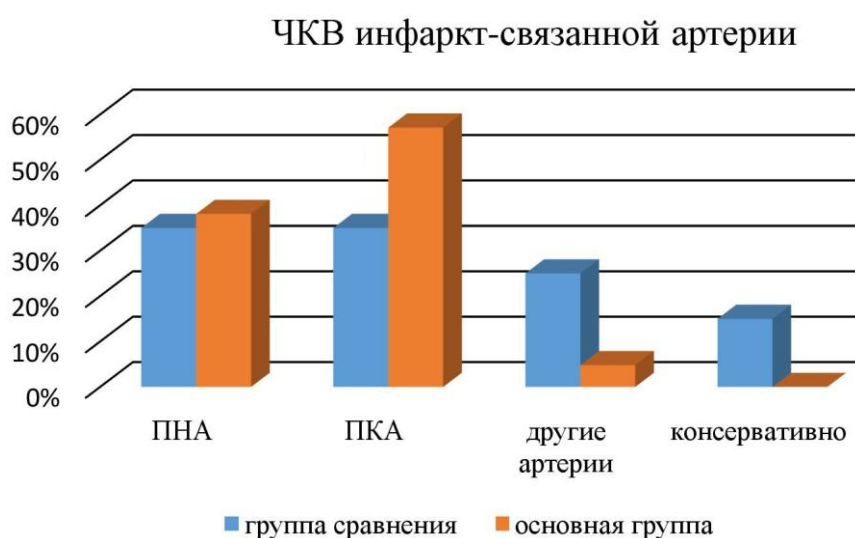


Рисунок 5 – Распределение пациентов в зависимости от вида инфаркт-связанной артерии

Выполнена сравнительная характеристика фармакотерапии в исследуемых группах пациентов (таблица 8).

Таблица 8 – Медикаментозная терапия пациентов

Препарат		Группа № 1 (сравнения)		Группа № 2 (основная)		Точный тест Фишера
		абс.	%	абс.	%	
1		2	3	4	5	6
Эноксапарин		11	55,0	11	52,4	value = 1,000; p > 0,05
Другие АК		9	45,0	10	47,6	
Клопидогрел		10	50,0	8	38,1	value = 0,535; p > 0,05
Другие ингибиторы P2Y12-рецептора		10	50,0	13	61,9	
Метопролол	да	18	90,0	16	76,2	value = 0,409; p > 0,05
	нет	2	10,0	5	23,8	

Окончание таблицы 8

1		2	3	4	5	6
Амиодарон	да	9	45,0	6	28,6	χ^2 Пирсона = 1,192, p = 0,275
	нет	11	55,5	11	71,4	
иАПФ	да	10	50,0	6	28,6	χ^2 Пирсона = 1,977, p = 0,160
	нет	10	50,0	15	71,4	
Спиронолактон	да	14	70,0	14	66,7	χ^2 Пирсона = 0,053, p = 0,819
	нет	6	30,0	7	33,3	
Фуросемид	да	12	60,0	6	28,6	χ^2 Пирсона = 4,108, p = 0,043*
	нет	8	40,0	15	71,4	

Сокращения: АК – антикоагулянты, иАПФ – ингибиторы ангиотензин превращающего фермента.

Согласно клиническим рекомендациям, пациенты обеих групп получали стандартное лечение ОИМ и НРС. Межгрупповых различий в фармакотерапии обнаружено не было. Однако в группе сравнения фуросемид назначался чаще (p = 0,043).

3.2 Динамика электрофизиологических показателей сердечной деятельности после реваскуляризации миокарда

Всем пациентам в трех контрольных точках проведена запись ЭКГ в 12 стандартных отведениях, выполнена интерпретация полученных данных. Обнаружены межгрупповые различия в динамике показателей ЧСС в течение госпитализации.

Для оценки повторных изменений показателей ЧСС в группах на протяжении всего периода лечения использовали процедуру общей линейной модели. Критерий сферичности Моучли p=0,453, это свидетельствует о том, что ковариационная матрица ошибок, ортонормированных преобразованных зависимых переменных пропорциональна единичной матрице. Далее

использовали допущение Хуня-Фельдта, которое в данном случае составляет $p = 0,000$. Прослеживается взаимосвязь снижения ЧСС в обеих группах в течении периода госпитализации (рисунок 6).

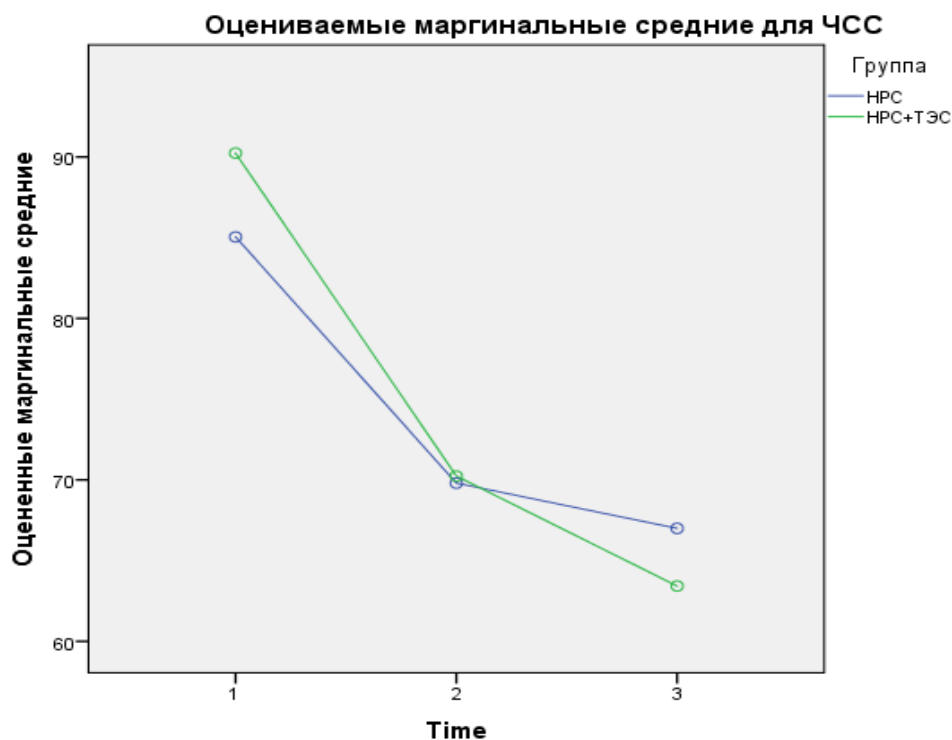


Рисунок 6 – Дисперсионный анализ величины ЧСС у пациентов обеих групп

Проведен более детальный анализ электрофизиологических показателей пациентов обеих групп, с целью выявления влияния ТЭС-терапии на скорость восстановления ритма сердца.

3.2.1 Распределение НРС внутри групп и динамика восстановления синусового ритма сердца

Пациентам обеих групп, при поступлении в стационар, было выполнено ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии и впервые зарегистрированы НРС, которые распределены следующим образом (таблица 9).

Таблица 9 – Характеристика исследуемых групп по НРС при поступлении

Группы	Наджелудочковые экстрасистолы		Желудочковые экстрасистолы		Фибрилляция предсердий	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Группа № 1 (сравнения)	2	10,0	9	45,0	9	45,0
Группа № 2 (основная)	0	0	12	57,1	9	42,9
Точный тест Фишера	abs		value = 1,000, p > 0,05		value = 1,000, p > 0,05	

Основываясь на данных таблицы, пришли к выводу, что пациенты исследуемых групп по типам НРС не имели статистически значимых различий. Обращает на себя внимание, что НРС по типу ЖЭ превалировало в обеих группах.

Проанализирована взаимосвязь развития типа НРС от пораженной коронарной артерии (рисунок 7, 8).

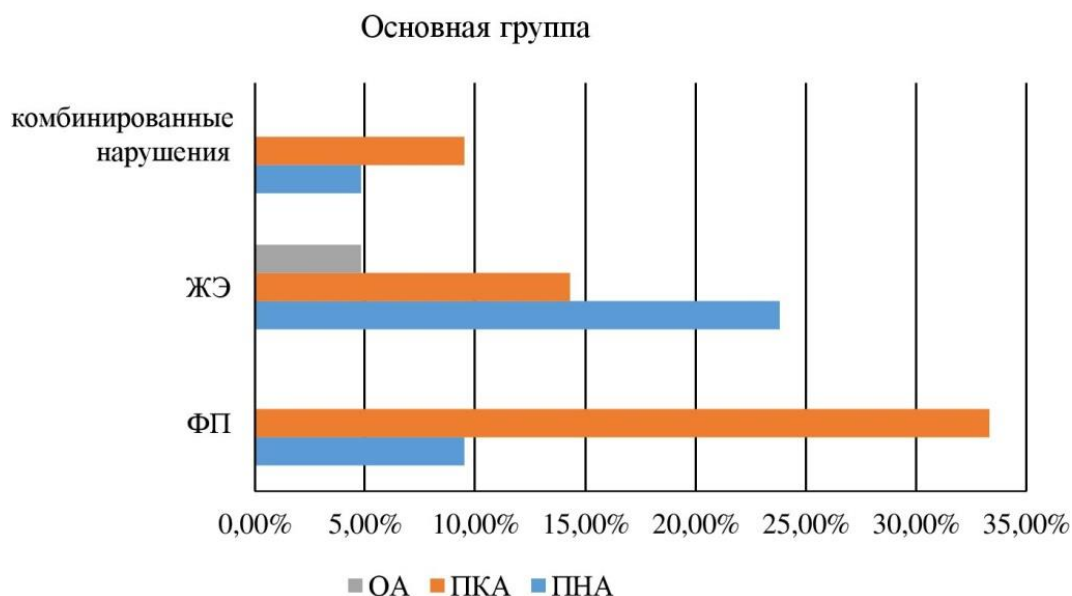


Рисунок 7 – Распределение типов НРС в зависимости от поражения коронарного русла в основной группе пациентов

Получены следующие данные: в основной группе ФП чаще наблюдалась у пациентов с нижней локализацией ИМ – 33,3 %, а ЖЭ чаще встречались у лиц с передней локализацией – 23,8 % (рисунок 7), что обусловлено анатомическими особенностями топографии проводящей системы сердца.

Проанализирована взаимосвязь развития типа НРС от пораженной КА в группе сравнения: ЖЭ чаще регистрировались у пациентов с передней локализацией ОИМ – 25 %, ФП – у пациентов с нижней локализацией – 20 % (рисунок 8), что соответствует литературным данным [40, 73, 214, 342].

Наджелудочковые экстрасистолы (суправентрикулярные экстрасистолы и экстрасистолы из АВ-соединения) регистрировались в 10 % случаев, у пациентов с поражением ПКА (рисунок 8).

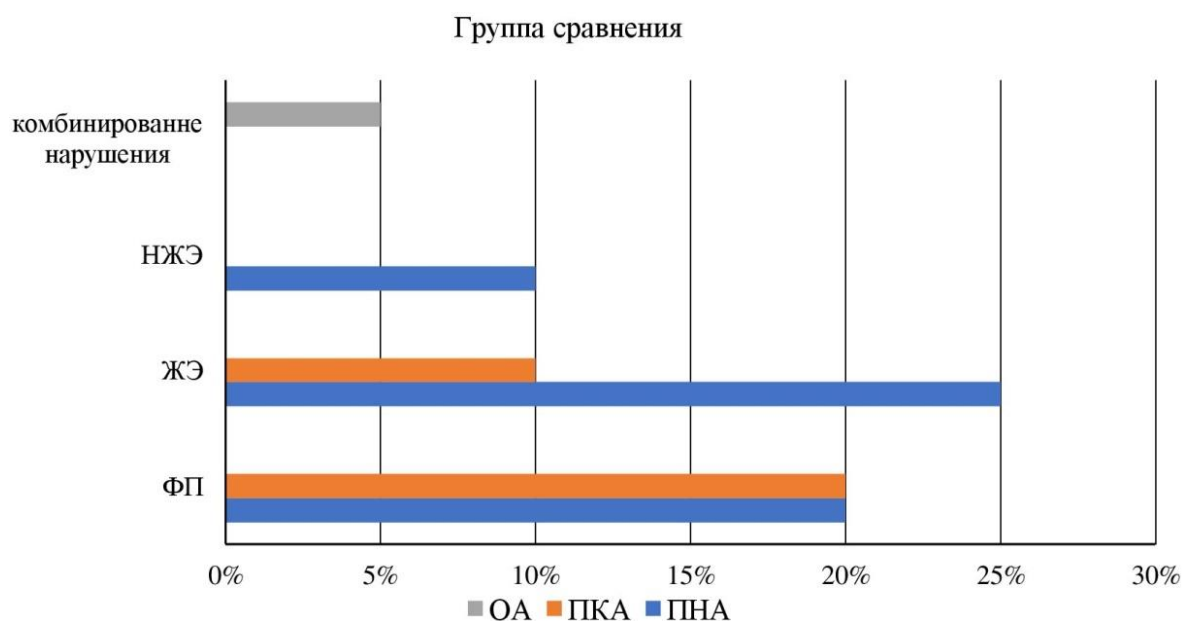


Рисунок 8 – Распределение типов НРС в зависимости от поражения коронарного русла в группе сравнения

Пациентам основной группы после выполнения ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии начаты сеансы ТЭС-терапии. И уже к середине лечения (на 5 сутки госпитализации), на фоне применения ТЭС-терапии в отношении НРС отмечена положительная динамика в виде увеличения числа пациентов с восстановлением синусового ритма (таблица 10).

Во второй контрольной точке у 92,5 % пациентов основной группы зарегистрирован синусовый ритм сердца.

К концу госпитализации у 100 % пациентов, получающих ТЭС-терапию, произошло восстановление синусового ритма сердца. В группе сравнения так и не достигнут синусовый ритм у 3 пациентов (7,3 %), все они имели НРС в виде ФП (таблица 11).

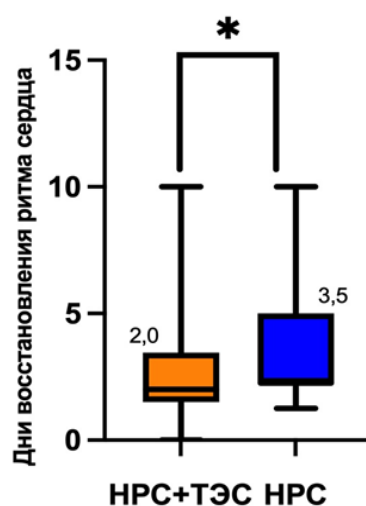
Таблица 10 – Характеристика исследуемых групп по НРС в середине лечения

Группы	Синусовый ритм		Желудочковые экстрасистолы		Фибрилляция предсердий	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Группа № 1 (сравнения)	15	75	1	5	4	20
Группа № 2 (основная)	20	92,5	1	4,8	0	0
Точный тест Фишера	value = 0,093, $p > 0,05$		value = 1,000, $p > 0,05$		abs	

Таблица 11 – Характеристика исследуемых групп по НРС в конце лечения

Группы	Синусовый ритм		Фибрилляция предсердий	
	абс.	%	абс.	%
Группа № 1 (сравнения)	17	85	3	7,3
Группа № 2 (основная)	21	100	0	0

Анализируя скорость восстановления ритма сердца в обеих группах обнаружено, что ритм сердца в основной группе пациентов восстанавливался быстрее (рисунок 9).

Рисунок 9 – Скорость восстановления синусового ритма сердца (* $p = 0,008$)

Синусовый ритм у пациентов основной группы регистрировался, в среднем через 2 (2,0–3,5) суток, пациентов группы сравнения – через 3,5 дня (2,25–5,75), ($p = 0,008$) (рисунок 9).

Для оценки скорости восстановления синусового ритма проведен анализ выживаемости методом Каплана-Мейера (рисунок 10).

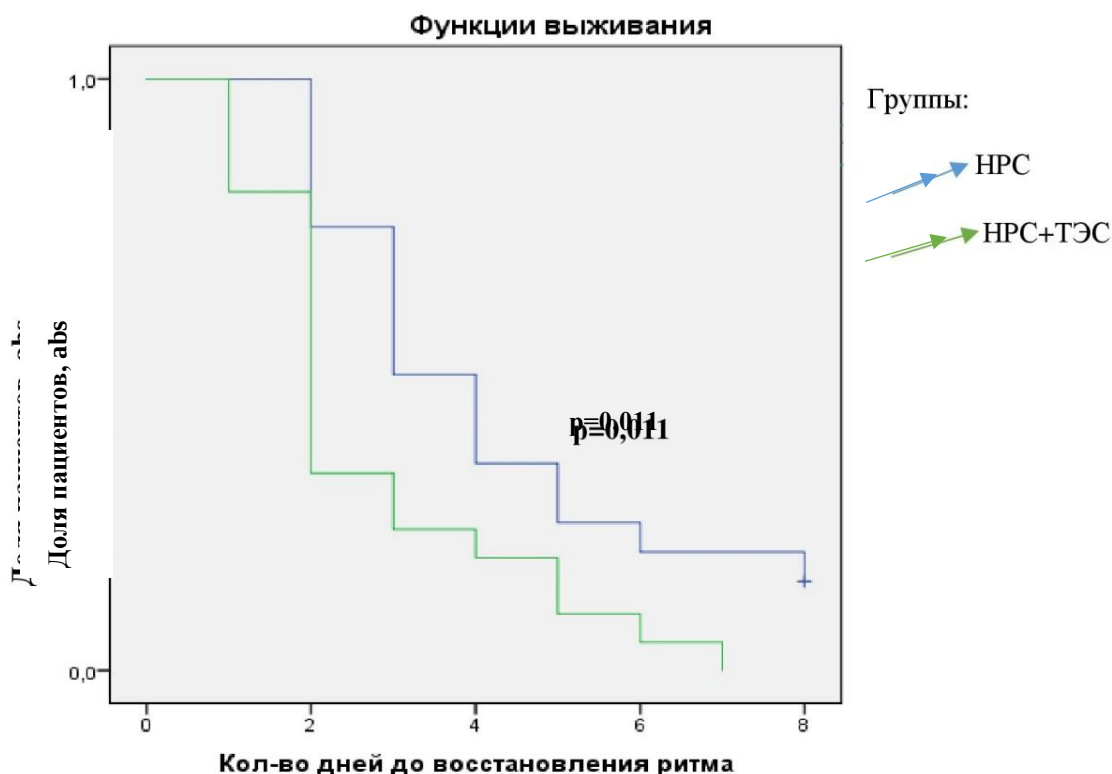


Рисунок 10 – Сроки восстановления ритма сердца в исследуемых группах, Log Rank (Mantel-Cox)

Анализ выживаемости методом Каплана-Мейера показал, что у пациентов из основной группы синусовый ритм сердца восстанавливался быстрее, чем у пациентов из группы сравнения ($p = 0,011$) (рисунок 10).

3.2.2 Характеристика интегральных параметров кардиоцикла

Проведена сравнительная характеристика интегральных параметров кардиоцикла у пациентов обеих групп. По данным таблицы 12 отмечаются статистически значимые межгрупповые различия по гармоничности и кванту электромагнитного потока кардиоцикла ($p < 0,05$), свидетельствующие в пользу

лучшего состояния электрофизиологических параметров кардиоцикла на фоне применения ТЭС-терапии у пациентов основной группы.

Таблица 12 – Сравнительная характеристика интегральных параметров кардиоцикла после проведения ЧКВ со стентированием у пациентов с ИМ, на 10-е сутки от начала госпитализации

Показатель	Гармоничность, у.е.		Квант, с ^x мВб.	
Группа	Группа № 1 (сравнения)	Группа № 2 (основная)	Группа № 1 (сравнения)	Группа № 2 (основная)
Среднее геометрическое	1,469	1,322	0,102	0,130
Стандартное отклонение	1,153	1,087	1,283	1,328
Доверительный интервал $\pm 95\%$	1,378–1,568	1,273–1,373	0,091–0,115	0,114–0,148
U-критерий Манна-Уитни	$p = 0,002^*$		$p = 0,001^*$	

Наглядное представление о межгрупповых различиях интегративных параметров кардиоцикла можно получить при рассмотрении рисунка 11.

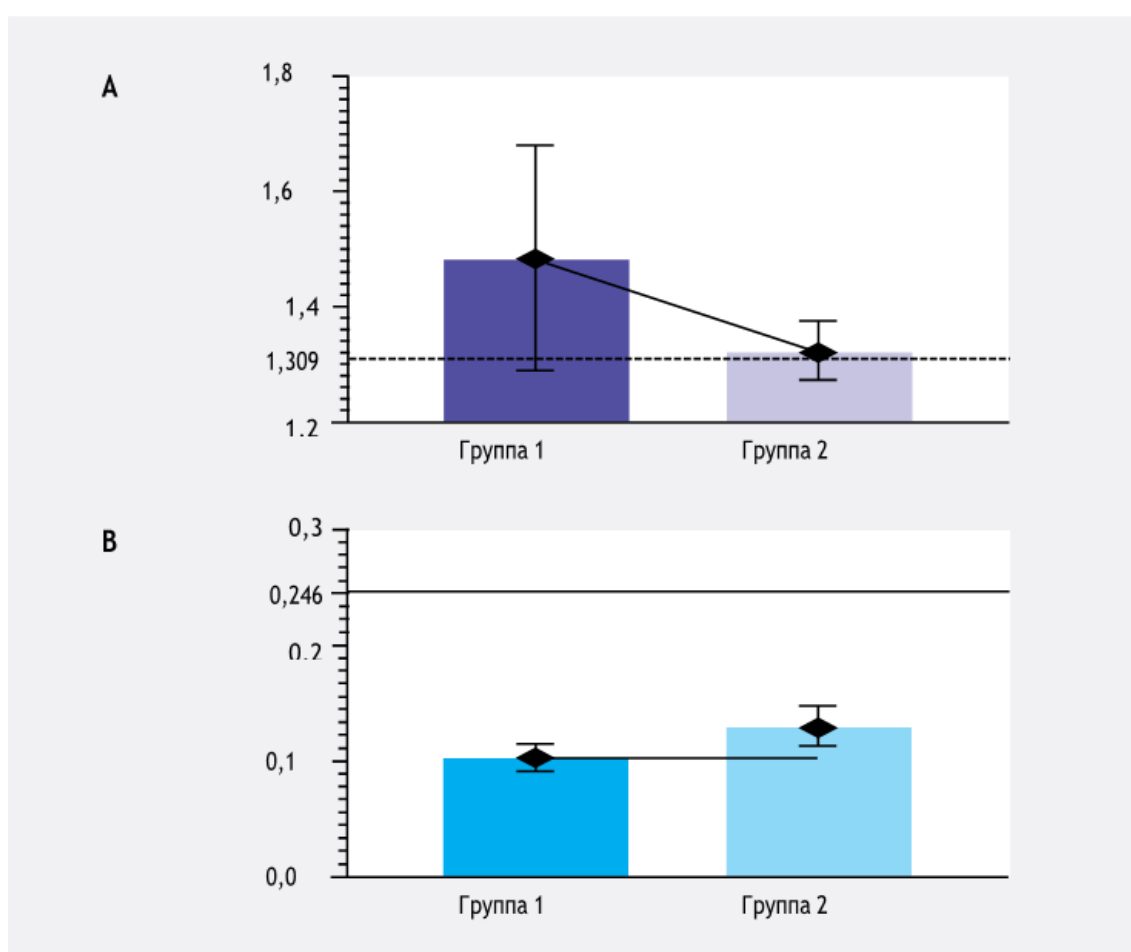


Рисунок 11 – Характеристика межгрупповых различий в значении гармоничности (А) и кванта электромагнитного потока (В) кардиоцикла пациентов группы сравнения и основной на 10-е сутки от начала госпитализации

На фоне применения ТЭС-терапии у пациентов основной группы видно, что показатель гармоничности кардиоцикла приближается к нормальным значениям – 1,304 у.е. Также в основной группе обращает на себя внимание лучшее состояние величины кванта электромагнитного потока кардиоцикла, значение показателя также приближается к нормальному уровню 0,246 с^хмВб.

Таким образом межгрупповой анализ интегративных параметров кардиоцикла оценивающих деятельность сердца как с позиции целостной системы, так и электрического осциллятора показал лучшее состояние миокарда у пациентов, получавших ТЭС-терапию (основная группа).

3.3 Динамика сывороточной концентрации биогенных аминов

С целью выявления стресс-лимитирующего влияния ТЭС-терапии, произведена оценка сывороточной концентрации биогенных аминов: адреналина, норадреналина и дофамина.

3.3.1 Динамика сывороточной концентрации адреналина

Проведен анализ динамики сывороточной концентрации адреналина по трем контрольным точкам у пациентов обеих групп (таблица 13).

Основываясь на данных статистического анализа, значимых межгрупповых различий обнаружено не обнаружено ($p > 0,05$).

С целью оценки диагностической и прогностической способности адреналина в возникновении НПС, была использована модель бинарной логистической регрессии и построена ROC-кривая. Анализ показал, что площадь под кривой (AUC) для адреналина в середине лечения, составляет 66,8 %, при доверительном интервале от 0,465 до 0,871 (рисунок 12).

Таблица 13 – Динамика концентрации адреналина в группах по трем контрольным точкам, пг/мл

Контрольные точки	Группа № 1 (сравнения)	Группа № 2 (основная)
1-е сутки	19,5 [14,7–31,5]	16,9 [7,1–37,4]
U-критерий Манна-Уитни	p = 0,653	
5-е сутки	11,1 [6,8–19,1]	17,8 [11,0–31,9]
U-критерий Манна-Уитни	p = 0,118	
10-е сутки	18,8 [12,8–24,1]	15,0 [11,2–23,1]
U-критерий Манна-Уитни	p = 0,677	

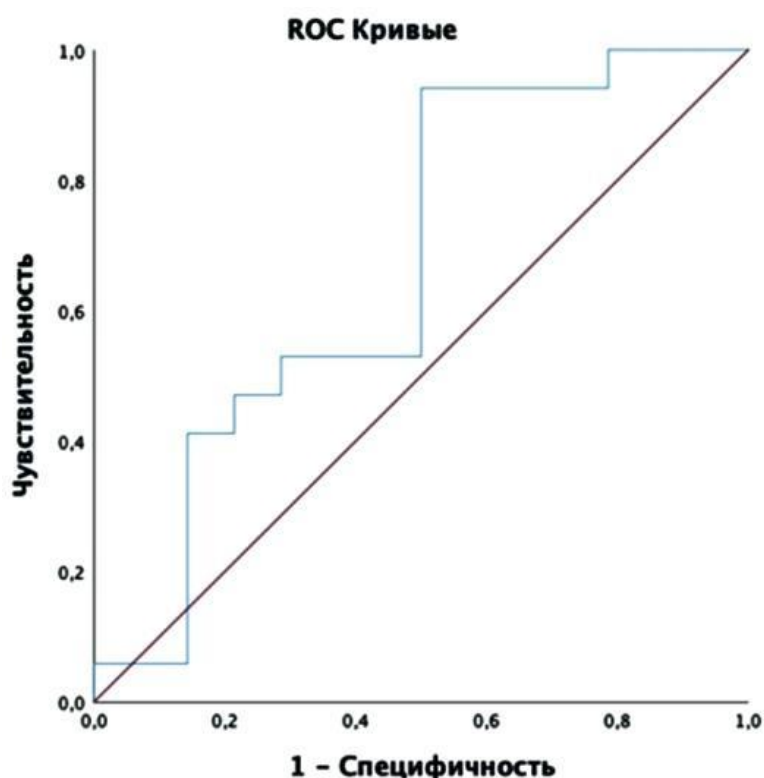


Рисунок 12 – ROC-кривая сывороточной концентрации адреналина на 5 сутки госпитализации

Проводя оценку внутригрупповой динамики концентрации адреналина в обеих группах, пришли к следующим выводам: изменение сывороточной концентрации адреналина в группе сравнения в течение наблюдения имело волнообразный характер, однако, в группе пациентов с ТЭС-терапией уровень адреналина поддерживался на относительно постоянном уровне (рисунок 13).

Таким образом, как при проведении межгрупповых, так и внутригрупповых сравнений статистически значимых различий по концентрации адреналина не

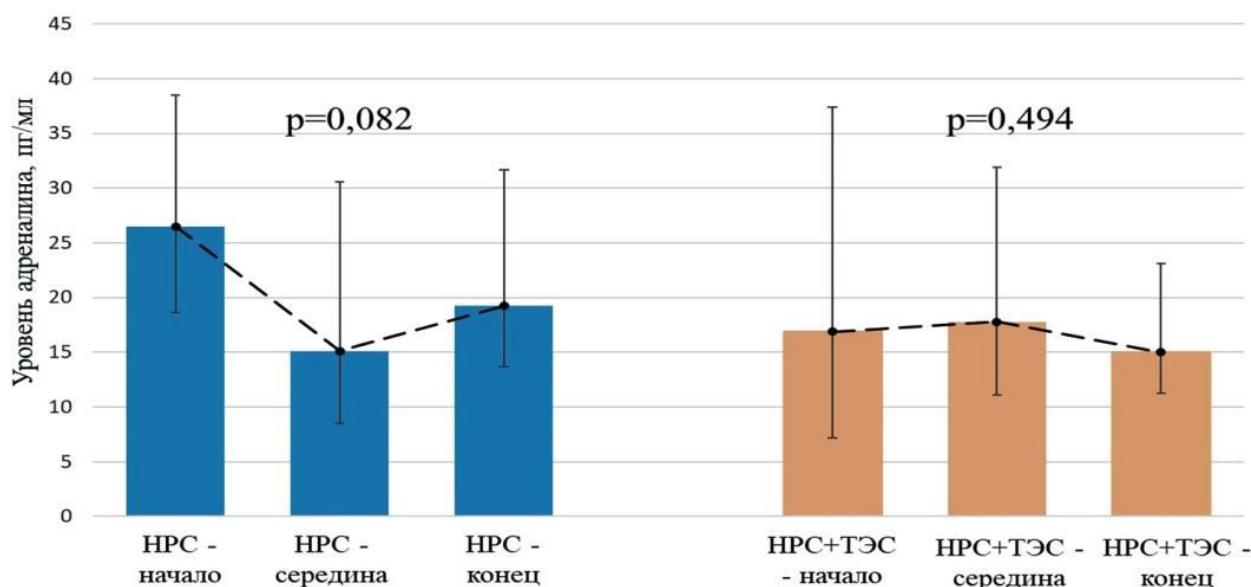


Рисунок 13 – Внутригрупповая динамика сывороточной концентрации адреналина

выявлено. У пациентов основной группы на фоне применения ТЭС-терапии концентрация адреналина поддерживалась на относительно постоянном уровне с тенденцией к снижению, по отношению к группе сравнения.

3.3.2 Динамика сывороточной концентрации норадреналина

При поступлении в стационар, статистически значимых различий по сывороточной концентрации норадреналина у исследуемых пациентов обнаружено не было ($p = 0,830$, U-критерий Манна-Уитни) (таблица 14).

Однако, на 5 сутки госпитализации сывороточная концентрация норадреналина в основной группе была статистически значимо на 66,2 % выше, по отношению к группе сравнения (таблица 14).

Анализ показал, что площадь под кривой (AUC) для норадреналина в середине лечения, составляет 73,1 %, при доверительном интервале от 0,545 до 0,917, $p = 0,029$ (рисунок 14).

Полученные данные показывают умеренную прогностическую значимость сывороточной концентрации норадреналина в развитии НПС (рисунок 14).

Таблица 14 – Динамика концентрации норадреналина в группах по трем контрольным точкам, пг/мл

Контрольные точки	Группа № 1 (сравнения)	Группа № 2 (основная)
1-е сутки	436,5 [234,4–667,3]	381,7 [204,3-807,5]
U-критерий Манна-Уитни	$p = 0,830$	
5-е сутки	249,8 [140,0–516,1]	497,0 [354,7-666,1]
U-критерий Манна-Уитни	$p = 0,029^*$	
10-е сутки	355,3 [203,9–961,5]	248,4 [127,7-424,2]
U-критерий Манна-Уитни	$p = 0,175$	

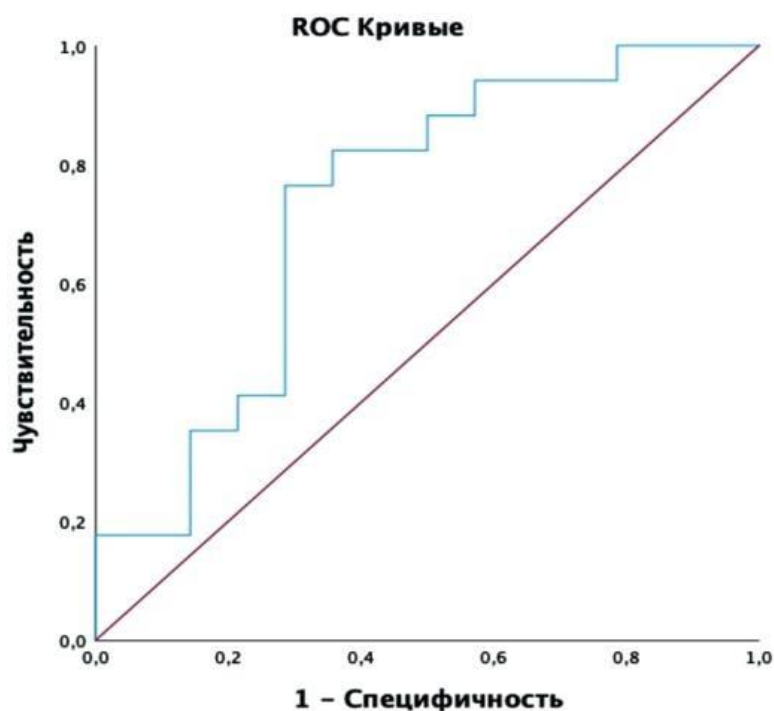


Рисунок 14 – ROC-кривая сывороточной концентрации норадреналина на 5 сутки госпитализации

Проводя оценку внутригрупповой динамики концентрации норадреналина в обеих группах, пришли к следующим выводам: изменение сывороточной концентрации норадреналина в группе сравнения в течение наблюдения имело волнообразный характер, однако, в группе пациентов с ТЭС-терапией содержание норадреналина поддерживался на относительно постоянном (рисунок 15).

Таким образом, как при проведении межгрупповых, так и внутригрупповых сравнений статистически значимых различий по концентрации норадреналина не выявлено, за исключением роста его уровня в основной группе на 5-е сутки

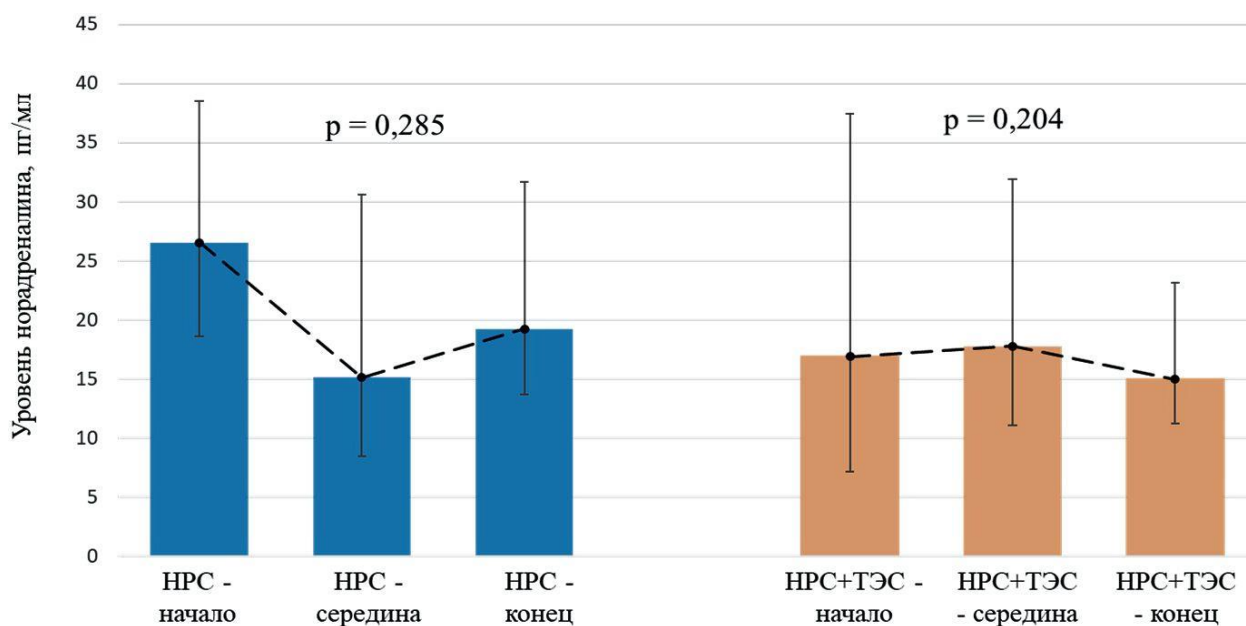


Рисунок 15 – Внутригрупповая динамика сывороточной концентрации норадреналина

госпитализации. У пациентов основной группы на фоне применения ТЭС-терапии концентрация норадреналина поддерживалась на относительно постоянном уровне с тенденцией к снижению к 10-м суткам госпитализации, в отличие от волнообразной динамики показателя в группе сравнения.

3.3.3 Динамика сывороточной концентрации дофамина

При поступлении в стационар, статистически значимых различий по сывороточной концентрации дофамина у исследуемых пациентов обнаружено не было ($p = 0,356$, U-критерий Манна-Уитни) (таблица 15).

Однако, на 5 сутки госпитализации сывороточная концентрация дофамина в основной группе имела тенденцию к повышению на 19,2 %, по отношению к группе сравнения (таблица 15).

Логистический анализ показал, что площадь под кривой (AUC) для дофамина в середине лечения, составляет 67 %, при доверительном интервале от 0,464 до 0,876 (рисунок 16).

Таблица 15 – Динамика концентрации дофамина в группах по трем контрольным точкам, пг/мл

Контрольные точки	Группа № 1 (сравнения)	Группа № 2 (основная)
1-е сутки	83,9 [56,9–103,1]	73,3 [50,1–96,9]
U-критерий Манна-Уитни	$p = 0,356$	
5-е сутки	62,5 [50,0–74,6]	75,8 [63,0–92,4]
U-критерий Манна-Уитни	$p = 0,109$	
10-е сутки	79,9 [69,1–98,5]	64,2 [52,7–96,3]
U-критерий Манна-Уитни	$p = 0,175$	

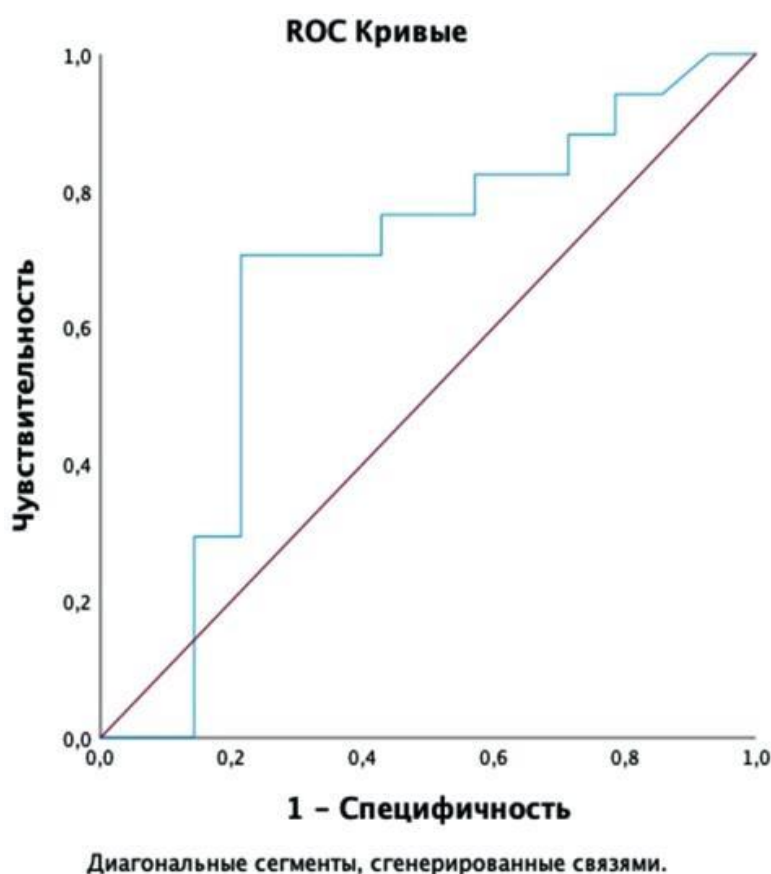


Рисунок 16 – ROC-кривая сывороточной концентрации норадреналина на 5 сутки госпитализации

Проводя оценку внутригрупповой динамики концентрации дофамина в обеих группах, пришли к следующим выводам: изменение сывороточной концентрации дофамина в группе сравнения в течение наблюдения имело волнообразный характер.

Однако, в группе пациентов с ТЭС-терапией содержание дофамина поддерживалось на относительно постоянном уровне, с тенденцией к снижению на 10-е сутки госпитализации (рисунок 17).

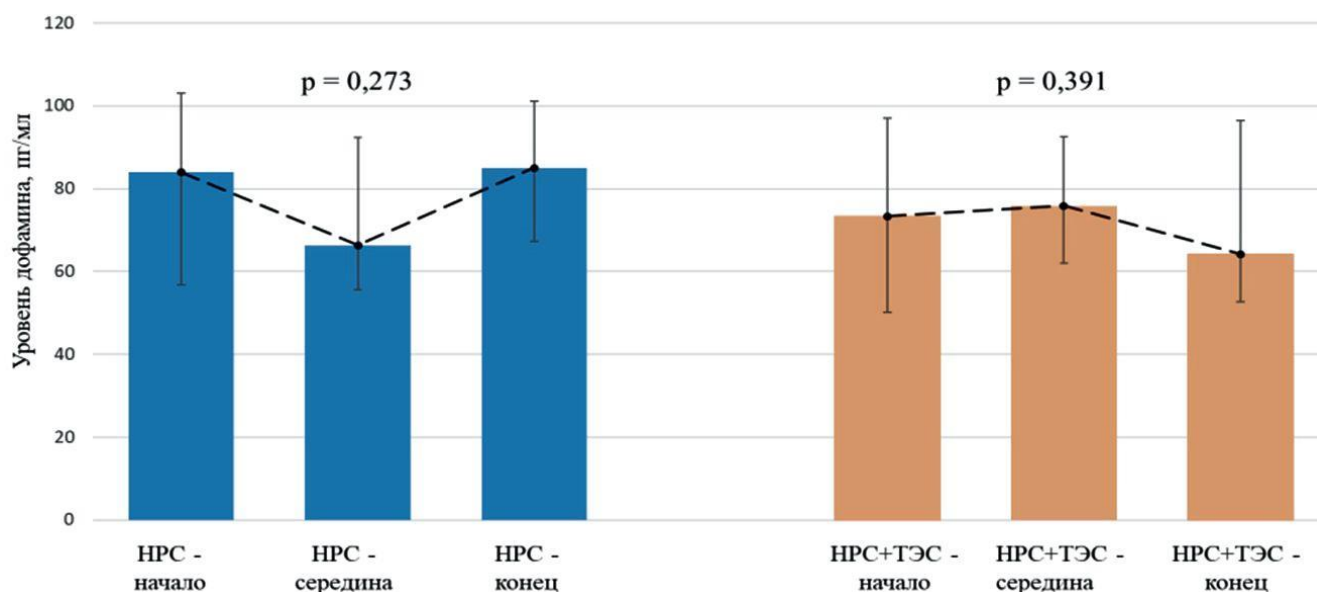


Рисунок 17 – Внутригрупповая динамика сывороточной концентрации дофамина

Таким образом, как при проведении межгрупповых, так и внутригрупповых сравнений статистически значимых различий по концентрации дофамина не выявлено. У пациентов основной группы на фоне применения ТЭС-терапии концентрация дофамина поддерживалась на относительно постоянном уровне с тенденцией к снижению к 10-м суткам госпитализации, в отличие от волнообразной динамики показателя в группе сравнения.

Проведя регрессионный линейный анализ концентрации биогенных аминов в третьей контрольной точке в обеих группах, получили следующие результаты (таблица 16).

Таблица 16 – Линейный регрессионный анализ сывороточной концентрации биогенных аминов в исследуемых группах, на 10-е сутки госпитализации

Группы		R-квадрат	Критерий автокорреляции Дарбина-Уотсона	Изменение F-критерия	Знач. изменения F
Норадреналин	$\beta = 0,602$	0,185	0,523	3,191	0,042
	$p = 0,012^*$				
Адреналин	$\beta = 0,086$				
	$p = 0,669$				
Дофамин	$\beta = 0,619$				
	$p = 0,013^*$				

Показатель F критерия и уровень его значимости позволяют говорить о правильности построения регрессионной модели. Из таблицы видно, что на 10-е сутки госпитализации между проведением ТЭС-терапии и сывороточной концентрацией норадреналина обнаружена прямая пропорциональная зависимость. При этом между проведением ТЭС-терапии и сывороточной концентрацией дофамина обнаружена обратная пропорциональная зависимость. Угловой коэффициент регрессии сывороточной концентрации адреналина имеет положительные значения, однако статистическая значимость по показателю отсутствует.

3.3.4 Динамика коэффициента адреналин-норадреналин

На 1-е сутки госпитализации, статистически значимых межгрупповых различий по значению коэффициента адреналин-норадреналин не выявлено ($p > 0,05$) (таблица 17).

Таблица 17 – Динамика коэффициента адреналин-норадреналин в группах по трем контрольным точкам, %

Контрольные точки	Группа № 1 (сравнения)	Группа № 2 (основная)
1-е сутки	$4,99 \pm 2,37$	$4,87 \pm 3,20$
U-критерий Манна-Уитни	$p = 0,609$	
5-е сутки	$6,37 \pm 3,51$	$3,76 \pm 1,78$
U-критерий Манна-Уитни	$p = 0,046^*$	
10-е сутки	$7,09 \pm 3,33$	$4,31 \pm 2,80$
U-критерий Манна-Уитни	$p = 0,035^*$	

Однако, на 5-е и 10-е сутки госпитализации значение коэффициента адреналин-норадреналин в основной группе было статистически значимо ниже на 51,5 % и 48,8 % соответственно, по отношению к группе сравнения (таблица 17).

При проведении внутригруппового анализа коэффициента адреналин-норадреналин в обеих группах к 10-м суткам наблюдения статистически значимые различия отсутствуют ($p > 0,05$).

В группе сравнения наблюдается тенденция к росту показателя на 5-е и 10-е сутки наблюдения, по отношению к 1-м суткам госпитализации. Однако в основной группе отмечается поддержание коэффициента адреналин-норадреналин практически на одном уровне на 1-е, 5-е и 10-е сутки наблюдения.

Таким образом, при проведении внутригрупповых сравнений статистически значимых различий коэффициента адреналин-норадреналин в обеих группах не выявлено ($p > 0,05$). При этом у пациентов основной группы на фоне применения ТЭС-терапии коэффициент адреналин-норадреналин был статистически значимо ($p < 0,05$) ниже на 5-е и 10-е сутки госпитализации, по отношению к группе сравнения. Полученные данные косвенно свидетельствуют о нормализации соотношения между активностью симпатoadреналовой системы и СНС у пациентов с ОИМ на фоне проведения ТЭС-терапии.

3.4 Динамика концентрации β -эндорфина в сыворотке крови

С целью оценки влияния ТЭС-терапии на опиоидэргическую систему проведен статистический анализ межгрупповых и внутригрупповых различий концентрации β -эндорфина в сыворотке крови пациентов обеих групп.

При поступлении в стационар, статистически значимых различий по сывороточной концентрации β -эндорфина у пациентов исследуемых групп не обнаружено ($p = 0,500$, U-критерий Манна-Уитни) (таблица 18).

Однако, у пациентов основной группы, получающих сеансы ТЭС-терапии уровень β -эндорфина был статистически значимо ($p < 0,05$) выше на 32,7 % на 5-е и на 33 % на 10-е сутки госпитализации, по отношению к группе сравнения.

Таблица 18 – Динамика концентрации β -эндорфина в группах по трем контрольным точкам, пг/мл

Контрольные точки	Группа № 1 (сравнения)	Группа № 2 (основная)
1-е сутки	118,8 [71,3–172,3]	151,2 [77,6–187,0]
U-критерий Манна-Уитни	$p = 0,500$	
5-е сутки	69,1 [47,0–84,6]	96,1 [82,9–134,3]
U-критерий Манна-Уитни	$p = 0,008^*$	
10-е сутки	68,4 [45,1–81,8]	95,4 [62,5–132,4]
U-критерий Манна-Уитни	$p = 0,049^*$	

При проведении внутригруппового анализа в обеих группах к 10-м суткам наблюдения прослеживается статистически значимое ($p < 0,05$) снижение сывороточной концентрации β -эндорфина, в группе сравнения на 42,4 % и в основной группе на 36,9 %, по отношению к 1 суткам госпитализации (рисунок 18).

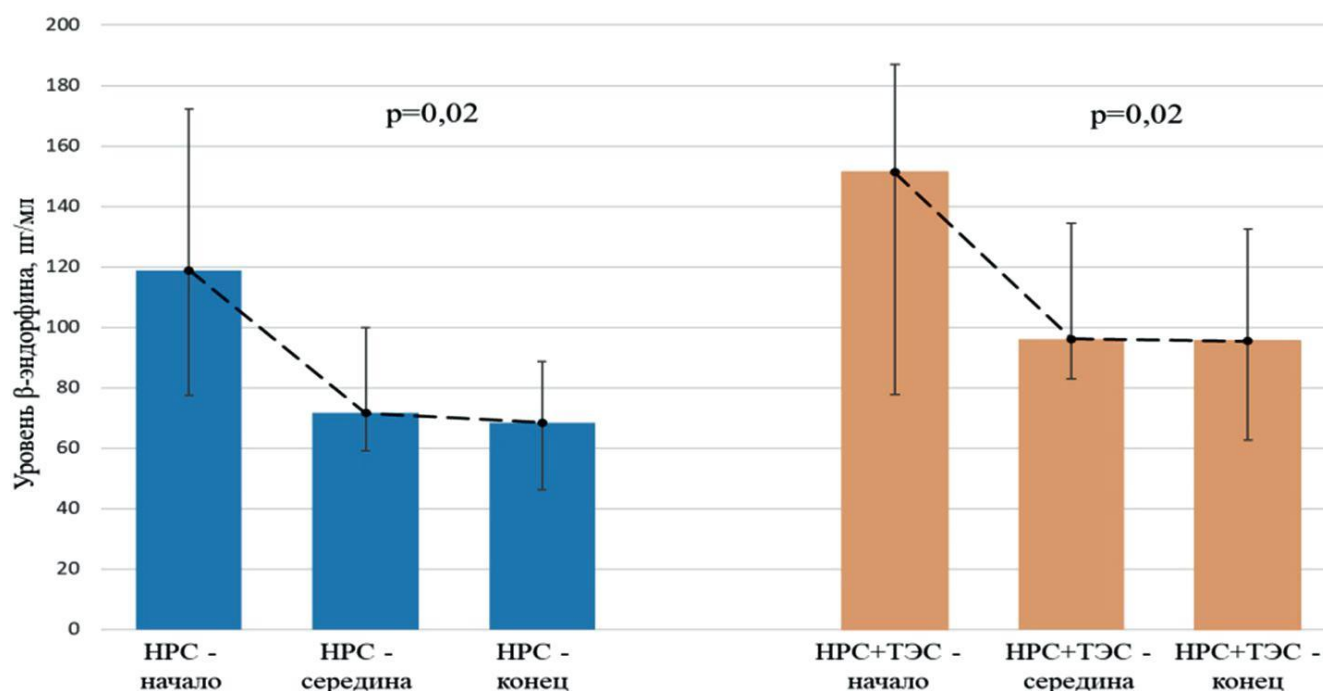


Рисунок 18 – Внутригрупповая динамика сывороточной концентрации β -эндорфина

Используя регрессионный анализ, подтвердили вывод о стимулирующем влиянии ТЭС-терапии на сывороточную концентрацию β -эндорфина у пациентов с НРС после ЧКВ инфаркт-связанной артерии (таблица 19).

Показатель F-критерия (6,443) и уровень его значимости ($p = 0,001$) позволяют говорить о правильности построения регрессионной модели.

Таблица 19 – Линейный регрессионный анализ сывороточной концентрации β -эндорфина в исследуемых группах

β -эндорфин		R-квадрат	Критерий автокорреляции Дарбина-Уотсона	Изменение F-критерия	Знач. изменения F
ТЭС-терапия	$\beta = 0,514$	0,528	1,803	6,443	0,001*
	$p = 0,006^*$				

Таким образом применение ТЭС-терапии у пациентов с НРС после ЧКВ инфаркт-связанной артерии при ОИМ, способствует повышению сывороточное концентрации β -эндорфина на 5-е и 10-е сутки госпитализации, а также несколько замедляет его снижение к 10-м суткам наблюдения.

3.4.1 Влияние β -эндорфина на динамику биогенных аминов

С помощью линейного регрессионного анализа выполнена оценка влияния концентрации β -эндорфина на изменение показателей биогенных аминов в сыворотке крови у пациентов обеих групп к концу лечения (таблица 20).

Из таблицы 20 видно, что сывороточная концентрация β -эндорфина в конце лечения оказывает статистически значимое обратное пропорциональное влияние на сывороточную концентрацию адреналина ($\beta = -0,394$, $p = 0,027$) и прямое пропорциональное влияние на сывороточную концентрацию дофамина ($\beta = 0,685$, $p = 0,005$). При этом 52,8 % изменчивости переменной объясняется влиянием на нее показателей сывороточной концентрации адреналина и дофамина. Показатели F-критерия (6,443) и уровень его значимости ($p = 0,001$) позволяют говорить о правильности построения регрессионной модели.

Дополнительно, отдельно выполнена оценка влияния сывороточной концентрации β -эндорфина на показатель сывороточной концентрации норадреналина (таблица 21).

Таблица 20 – Линейный регрессионный анализ сывороточной концентрации биогенных аминов и β -эндорфина в исследуемых группах на 10-е сутки госпитализации

β -эндорфин (3-я контрольная точка)		R-квадрат	Критерий автокорреляции Дарбина-Уотсона	Изменение F-критерия	Знач. изменения F
Норадреналин	$\beta = 0,069$	0,528	1,803	6,443	0,001
	$p = 0,745$				
Адреналин	$\beta = -0,394$				
	$p = 0,027^*$				
Дофамин	$\beta = 0,685$				
	$p = 0,005^*$				

Таблица 21 – Линейный регрессионный анализ сывороточной концентрации норадреналина и β -эндорфина в исследуемых группах на 10-е сутки госпитализации

Концентрация β -эндорфина		R-квадрат	Критерий автокорреляции Дарбина-Уотсона	Изменение F-критерия	Знач. изменения F
Норадреналин	$\beta = 0,464$	0,215	1,001	7,135	0,013*
	$p = 0,013^*$				

Данные регрессионного анализа показывают наличие статистически значимой прямой пропорциональной зависимости между показателем сывороточной концентрации норадреналина и концентрацией β -эндорфина на 10-е сутки госпитализации. При этом 21,5 % изменчивости переменной объясняется влиянием на нее концентрации норадреналина. Показатели F-критерия и уровень его значимости позволяют говорить о правильности построения регрессионной модели.

Таким образом можно сделать вывод, что применение ТЭС-терапии у пациентов с НРС после ЧКВ инфаркт-связанной артерии оказывает стимулирующее влияние на уровень β -эндорфина в сыворотке крови и способствуют поддержанию гомеостатической концентрации биогенных аминов.

3.4.2 Влияние концентрации β -эндорфина на электрофизиологические параметры сердечной деятельности

Для проверки влияния динамики концентрации β -эндорфина на восстановление синусового ритма сердца у пациентов с НРС, применялась модель порядковой регрессии (таблица 22).

Таблица 22 – Оценка значимости вклада β -эндорфина в улучшение прогноза восстановления ритма сердца

Модель	-2Log-правдоподобие	Хи-квадрат	Ст.св.	Значимость
Только свободный член	61,307	–	–	–
Окончательная	57,138	4,169	1	0,041*

Данные анализа позволяют судить, о значимости вклада отдельных независимых переменных в улучшение прогнозов, о чем говорит значение 2LL (удвоенное значение логарифма функции правдоподобия). Разность между двумя значениями, начальным и конечным, равна 4,169 и является статистически значимой ($p < 0,05$).

Чтобы проверить будут ли наблюдаемые частоты значимо отличаться от ожидаемых частот, рассчитанных на основе модели, выполнен тест хи-квадрат Пирсона. Его результатом, показывает отсутствие статистической значимости между наблюдаемыми и ожидаемыми частотами ($p = 0,994$), что говорит о достижении высокой степени приближения модели.

Также выполнена оценка значимости параметров регрессии, и оказалось, что увеличение концентрации β -эндорфина влияет на восстановление синусового ритма сердца на уровне статистической значимости (таблица 23).

Оценка влияния сывороточной концентрации β -эндорфина на ЧСС, показала результаты, представленные в таблице 24.

Удвоенное значение логарифма функции правдоподобия позволяет судить о значимости влияния β -эндорфина на ЧСС. Разность между двумя значениями, начальным и конечным, равна 144,98 и является значимым – $p = 0,000$.

Таблица 23 – Оценка параметров регрессии терапевтической концентрации β -эндорфина в отношении НРС

Пороговые значения β -эндорфина	Значимость (p)
менее 95,48	> 0,05
95,48	0,046*
97,43	0,042*
109,37	0,038*
110,88	0,035*
120,47	0,031*
128,31	0,027*
131,97	0,023*
132,91	0,019*
133,86	0,015*
170,30	0,010*

Таблица 24 – Оценка значимости вклада β -эндорфина в уменьшение ЧСС

Модель	-2Log-правдоподобие	Хи-квадрат	Ст.св.	Значимость
Только свободный член	144,98	—	—	—
Окончательная	0,000	144,98	26	0,000*

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что увеличение сывороточной концентрации β -эндорфина, путем стимуляции опиоидэргических структур ствола головного мозга, с помощью ТЭС-терапии, способствует восстановлению синусового ритма сердца и уменьшению ЧСС.

3.5 Динамика уровня маркеров альтерации миокарда в сыворотке крови

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2023 по ведению ОКС [108], пациентам в динамике выполнялось определение следующих маркеров альтерации миокарда: высокочувствительный тропонин I, креатинфосфокиназа (КФК) и креатинфосфокиназа МВ фракция (КФК-МВ).

3.5.1 Динамика активности кретинфосфокиназы

В обеих группах пациентов отмечается статистически значимое снижение активности КФК сыворотки крови в течение госпитализации ($p < 0,05$) (рисунок 19).

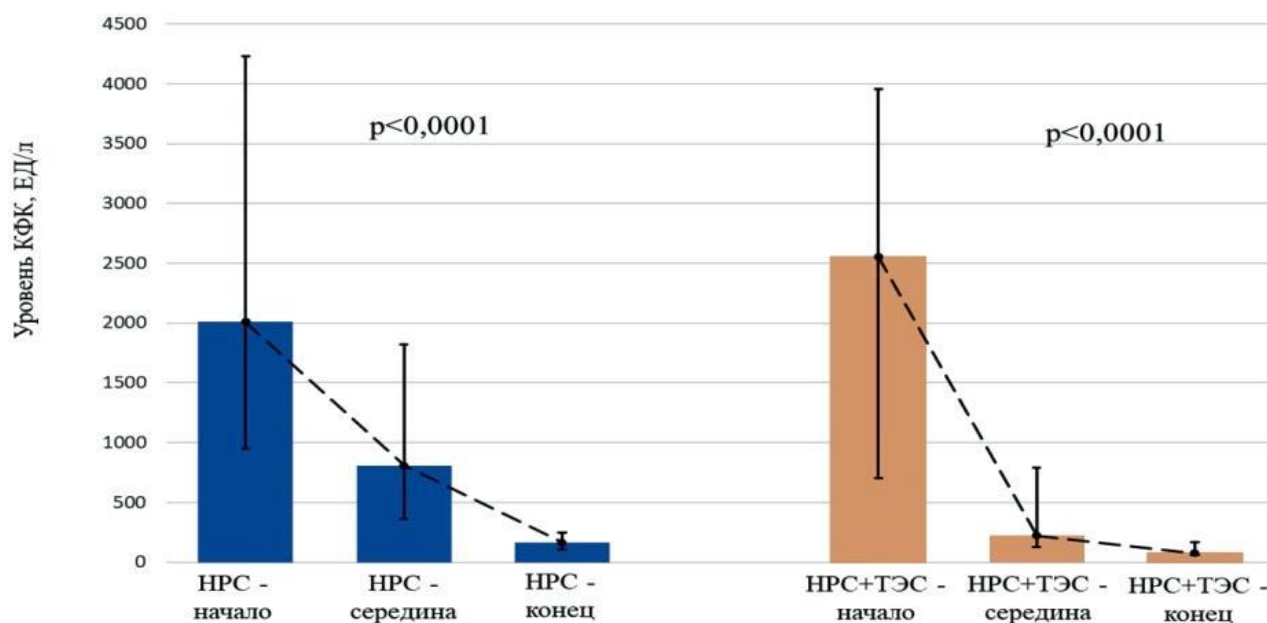


Рисунок 19 – Внутригрупповая динамика активности КФК

Результаты межгрупповых сравнений активности КФК в сыворотке крови пациентов представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Динамика активности КФК в группах по трем контрольным точкам, ЕД/л

Группа	Группа № 1 (сравнения)	Группа № 2 (основная)
1-е сутки	2010,5 [947,75–4232,5]	2555,0 [701,5–3952,0]
U-критерий Манна-Уитни	$p = 0,794$	
5-е сутки	807,4 [365,2–1818,7]	224,0 [131,0–791,5]
U-критерий Манна-Уитни	$p = 0,008^*$	
10-е сутки	167,3 [109,7–248,2]	77,0 [59,5–166,0]
U-критерий Манна-Уитни	$p = 0,002^*$	

Примечание: p^* -статистически значимые межгрупповые различия. Сокращения: КФК – креатинфосфокиназа.

Исходя из данных таблицы 25, межгрупповых различий по активности КФК в сыворотке крови при поступлении не обнаружено ($p > 0,05$).

Однако, на 5-е и 10-е сутки госпитализации у пациентов основной группы отмечено статистически значимое снижение активности КФК, по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$).

Таким образом, на основании снижения активности КФК в сыворотке крови пациентов основной группы на 5-е и 10-е сутки исследования можно сделать вывод о том, что применение ТЭС-терапии у пациентов с НРС после ЧКВ инфаркт-связанной артерии оказывает кардиопротективное влияние на миокард.

3.5.2 Динамика активности крeтинфосфокиназы МВ фракции

По результатам внутригруппового анализа в обеих группах отмечается статистически значимое снижение активности КФК-МВ сыворотки крови в течение госпитализации ($p < 0,05$) (рисунок 20).

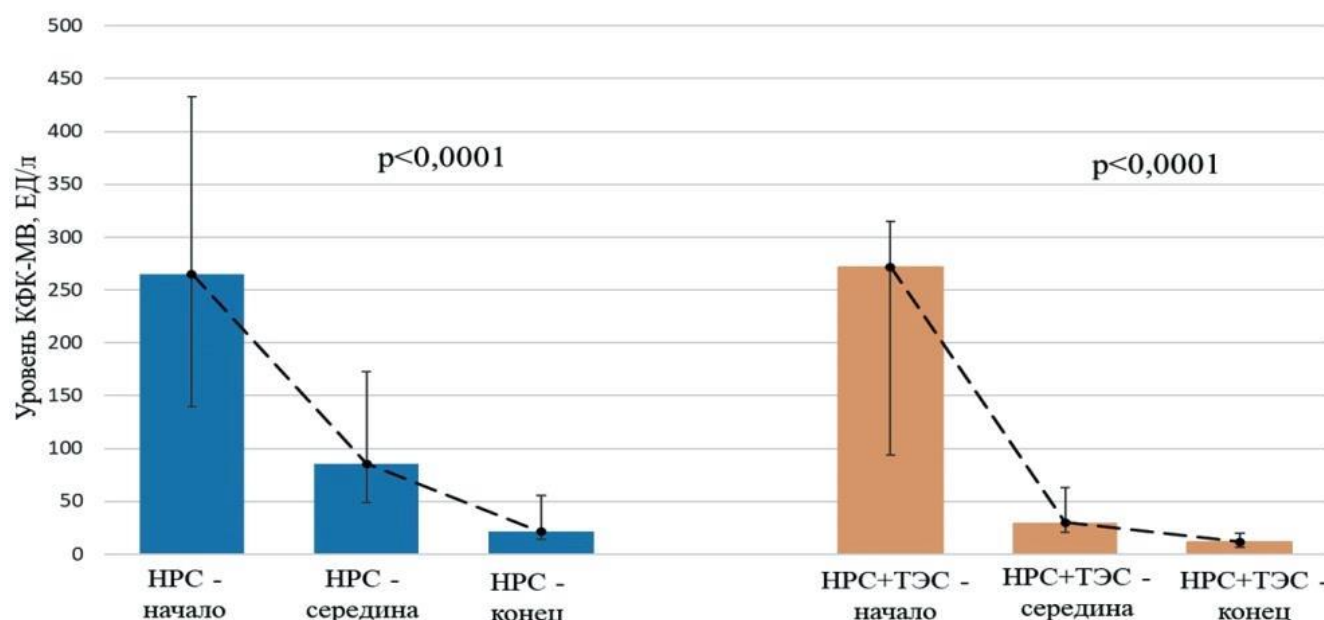


Рисунок 20 – Внутригрупповая динамика активности КФК-МВ

Результаты межгрупповых сравнений активности КФК-МВ в сыворотке крови пациентов представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Динамика активности КФК-МВ в группах по трем контрольным точкам, ЕД/л

Группа	Группа № 1 (сравнения)	Группа № 2 (основная)
1-е сутки	265,05 [139,5–433,0]	271,8 [93,5–315,15]
U-критерий Манна-Уитни	$p = 0,375$	
5-е сутки	85,7 [48,6–172,5]	30,0 [20,3–63,3]
U-критерий Манна-Уитни	$p = 0,004^*$	
10-е сутки	21,4 [14,2–55,2]	11,8 [6,1–19,9]
U-критерий Манна-Уитни	$p = 0,006^*$	

Примечание: p^* – статистически значимые межгрупповые различия.

Сокращения: КФК-МВ – креатинфосфокиназа МВ фракция.

Исходя из данных таблицы 26, межгрупповых различий по активности КФК-МВ в сыворотке крови при поступлении не обнаружено ($p > 0,05$).

Однако, на 5-е и 10-е сутки госпитализации у пациентов основной группы отмечено статистически значимое снижение активности КФК-МВ, по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$).

Таким образом, на основании снижения активности КФК-МВ в сыворотке крови пациентов основной группы на 5-е и 10-е сутки исследования можно сделать вывод о том, что применение ТЭС-терапии у пациентов с НРС после ЧКВ инфаркт-связанной артерии оказывает кардиопротективное влияние на миокард.

3.5.3 Динамика концентрации высокочувствительного тропонина I

По результатам внутригруппового анализа в обеих группах отмечается статистически значимое снижение сывороточной концентрации высокочувствительного тропонина I на протяжении госпитализации ($p < 0,05$) (рисунок 21).

Исходя из данных таблицы 27, межгрупповых различий по концентрации высокочувствительного тропонина I в сыворотке крови при поступлении не обнаружено ($p > 0,05$).

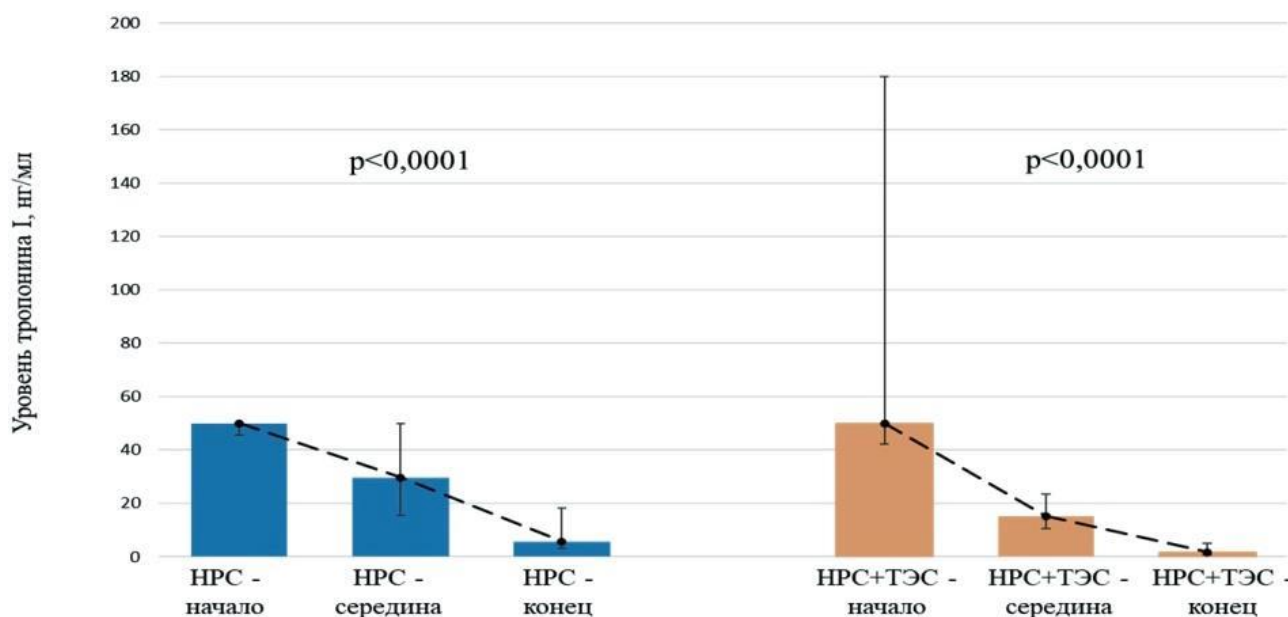


Рисунок 21 – Внутригрупповая динамика концентрации тропонина I

Результаты межгрупповых сравнений сывороточной концентрации высокочувствительного тропонина I представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Концентрация высокочувствительного тропонина I в группах по трем контрольным точкам, нг/мл

Группа	Группа № 1 (сравнения)	Группа № 2 (основная)
1-е сутки	50,0 [46,7–50,0]	50,0 [42,3–50,0]
U-критерий Манна-Уитни	p = 0,878	
5-е сутки	29,1 [16,5–50,0]	15,3 [10,6–23,5]
U-критерий Манна-Уитни	p = 0,005*	
10-е сутки	5,8 [3,2–18,2]	1,8 [0,85–5,0]
U-критерий Манна-Уитни	p = 0,015*	

Примечание: p* – статистически значимые межгрупповые различия.

Однако, на 5-е и 10-е сутки госпитализации у пациентов основной группы отмечено статистически значимое снижение концентрации высокочувствительного тропонина I, по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$).

Таким образом, на основании снижения концентрации высокочувствительного тропонина I в сыворотке крови пациентов основной группы на 5-е и 10-е сутки исследования можно сделать вывод о том, что применение ТЭС-терапии у пациентов с НРС после ЧКВ инфаркт-связанной

артерии оказывает кардиопротективное влияние на миокард. Данное заключение подтверждается схожей динамикой в отношении таких маркеров альтерации миокарда как КФК и КФК-МВ.

3.6 Влияние β -эндорфина на динамику маркеров альтерации миокарда и частоту сердечных сокращений

В таблице 28 представлены результаты корреляционного анализа сывороточной концентрации β -эндорфина, маркеров альтерации миокарда и величины ЧСС у пациентов обеих групп.

Таблица 28 – Тест ранговой корреляции Пирсона сывороточной концентрации β -эндорфина, маркеров альтерации миокарда и величины ЧСС у пациентов обеих групп

—	Группа	Тропонин-I	КФК-МВ	КФК	β -эндорфин	ЧСС
Группа	—	-0,599*	-0,412*	-0,438*	0,380*	-0,018
Тропонин-I	-0,599*	—	0,645*	0,746*	-0,132	0,147
КФК-МВ	-0,412*	0,645*	—	0,427*	-0,112	0,444*
КФК	-0,438*	0,746*	0,427*	—	0,048	0,048
β -эндорфин	0,380*	-0,132	-0,112	0,048	—	-0,013
ЧСС	-0,018	0,147	0,444*	0,048	-0,013	—

Примечание: * – корреляция значима на уровне $p < 0,05$.

Несмотря на выявленную корреляцию между парами показателей, степень ее выраженности была различной. Так отмечается обратная корреляция между основной группой (проведение ТЭС-терапии) и концентрацией высокочувствительного тропонина I, активностью КФК и КФК-МВ в сыворотке крови, что подтверждает кардиопротективное влияние ТЭС-терапии.

Отмечается сильная положительная корреляция между такими маркерами альтерации миокарда как КФК, КФК-МВ и высокочувствительным тропонином I.

Отмечена умеренная положительная корреляция между КФК-МВ и ЧСС, при росте одного показателя, увеличивается второй, что подтверждает данные литературы [271].

Таким образом, кардиопротективное влияние ТЭС-терапии ассоциировано с ростом концентрации β -эндорфина и со снижением уровня маркеров альтерации миокарда и ЧСС.

3.7 Клинические примеры влияния ТЭС-терапии на восстановление синусового ритма сердца

С целью наглядного представления об эффективности ТЭС-терапии у пациентов с впервые выявленными НРС после проведения ЧКВ инфаркт-связанной артерии при ОИМ, ниже представлен ряд клинических случаев.

Пациент Б. 76 лет, поступил в стационар с диагнозом: первичный Q-позитивный инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка, ГБ III степени, риск 4, ОСН I, СД 2 типа. Выполнено КАГ, ЧКВ со стентированием ПКА (1 стент). После выполнения ЧКВ регистрируется ФП и ЖЭ (рисунок 22).

После подписания пациентом добровольного информированного согласия начаты сеансы ТЭС терапии.

На первые сутки у пациента Б. регистрируется синусовый ритм сердца (рисунок 23). Сеансы были продолжены и НРС в течении госпитализации более не наблюдалось. Пациент выписан в срок с положительной динамикой течения ИМ и синусовым ритмом сердца.

Пациентка Ж. 64 г., поступила в стационар с диагнозом: первичный Q-позитивный инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка, ОСН I. Выполнено КАГ, ЧКВ со стентированием ПКА (1 стент). Впервые зарегистрирована ФП (рисунок 24).

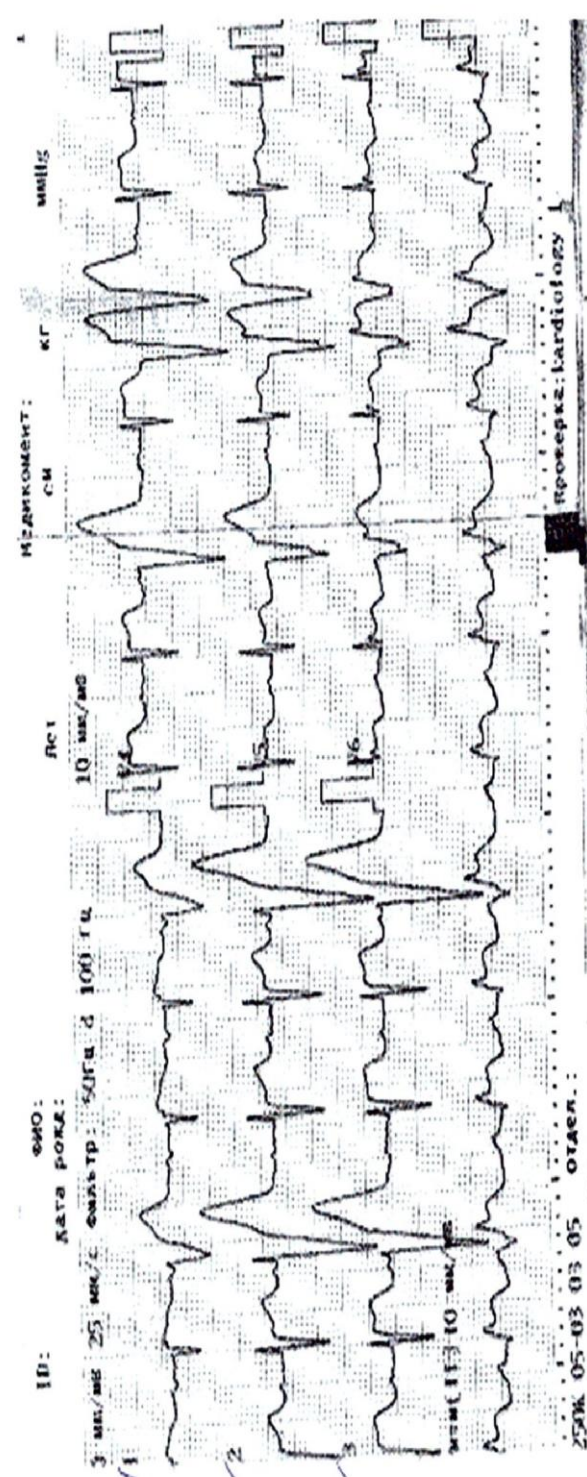
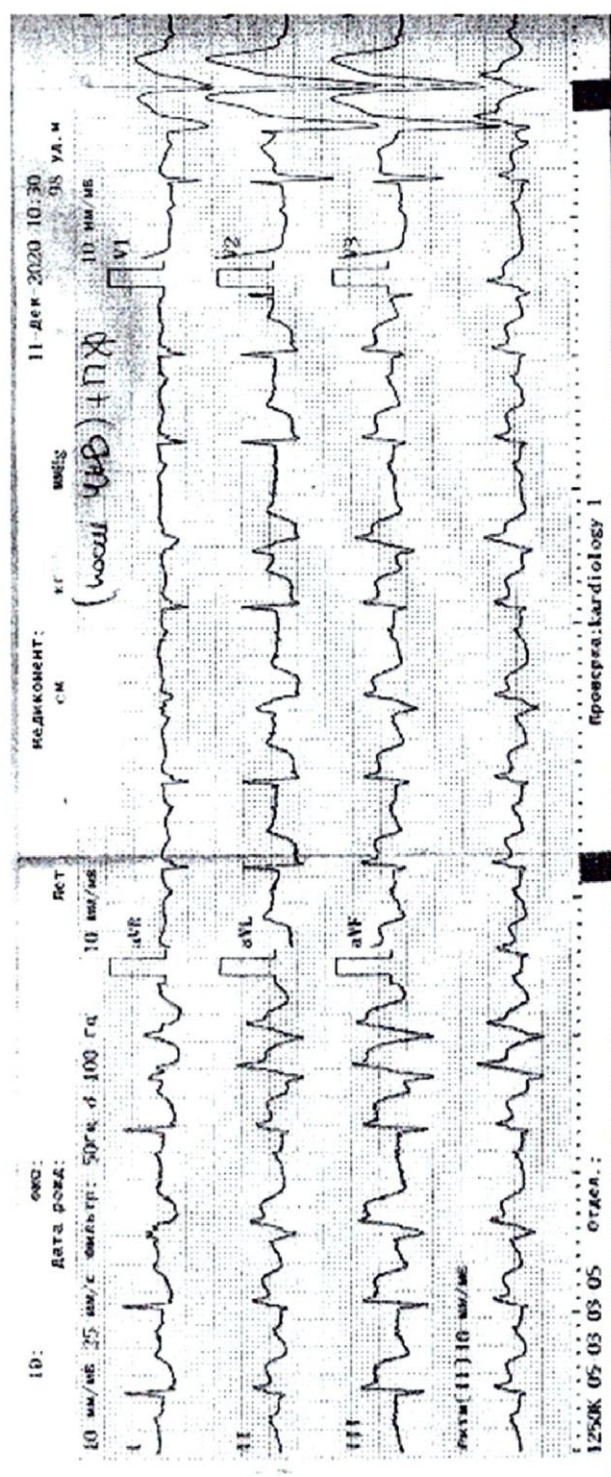


Рисунок 22 – ЭКГ пациента Б. в 1-е сутки госпитализации после выполнения ЧКВ со стентированием ПКА (11 декабря, 10 ч 30 мин)

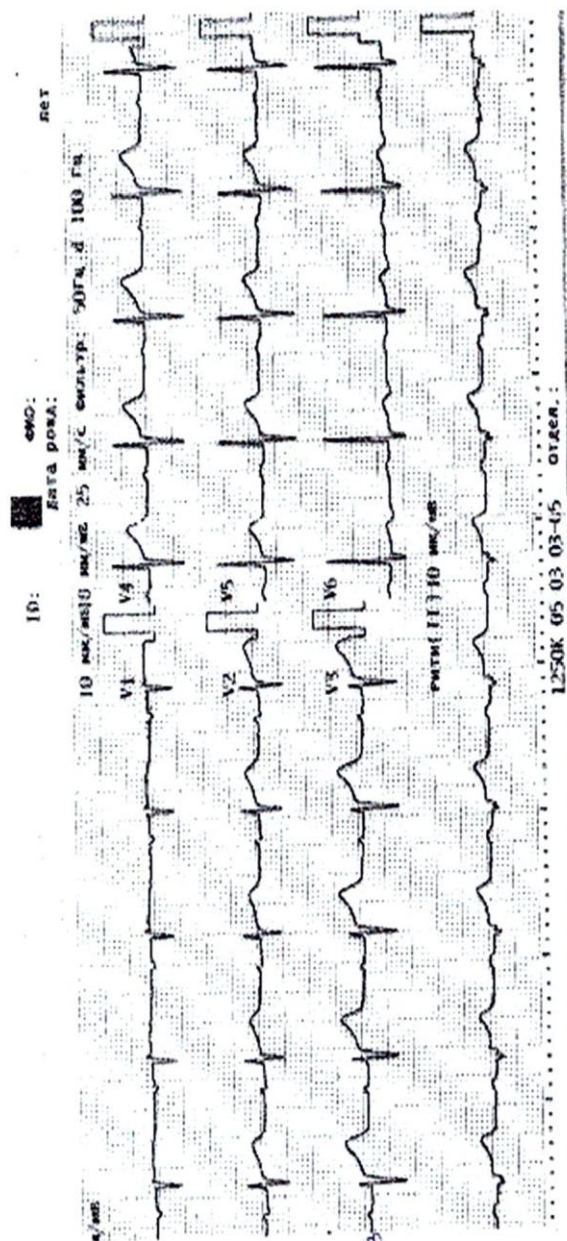
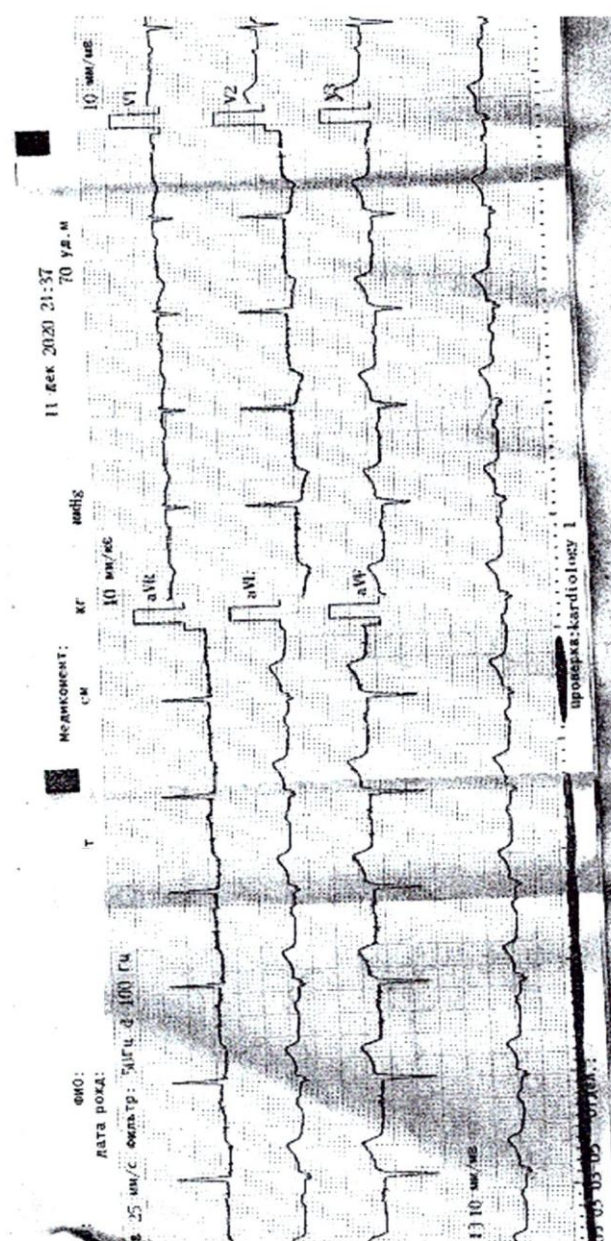


Рисунок 23 – ЭКГ пациента Б. в 1-е сутки госпитализации после сеанса ТЭС-терапии (11 декабря, 21ч 37мин)

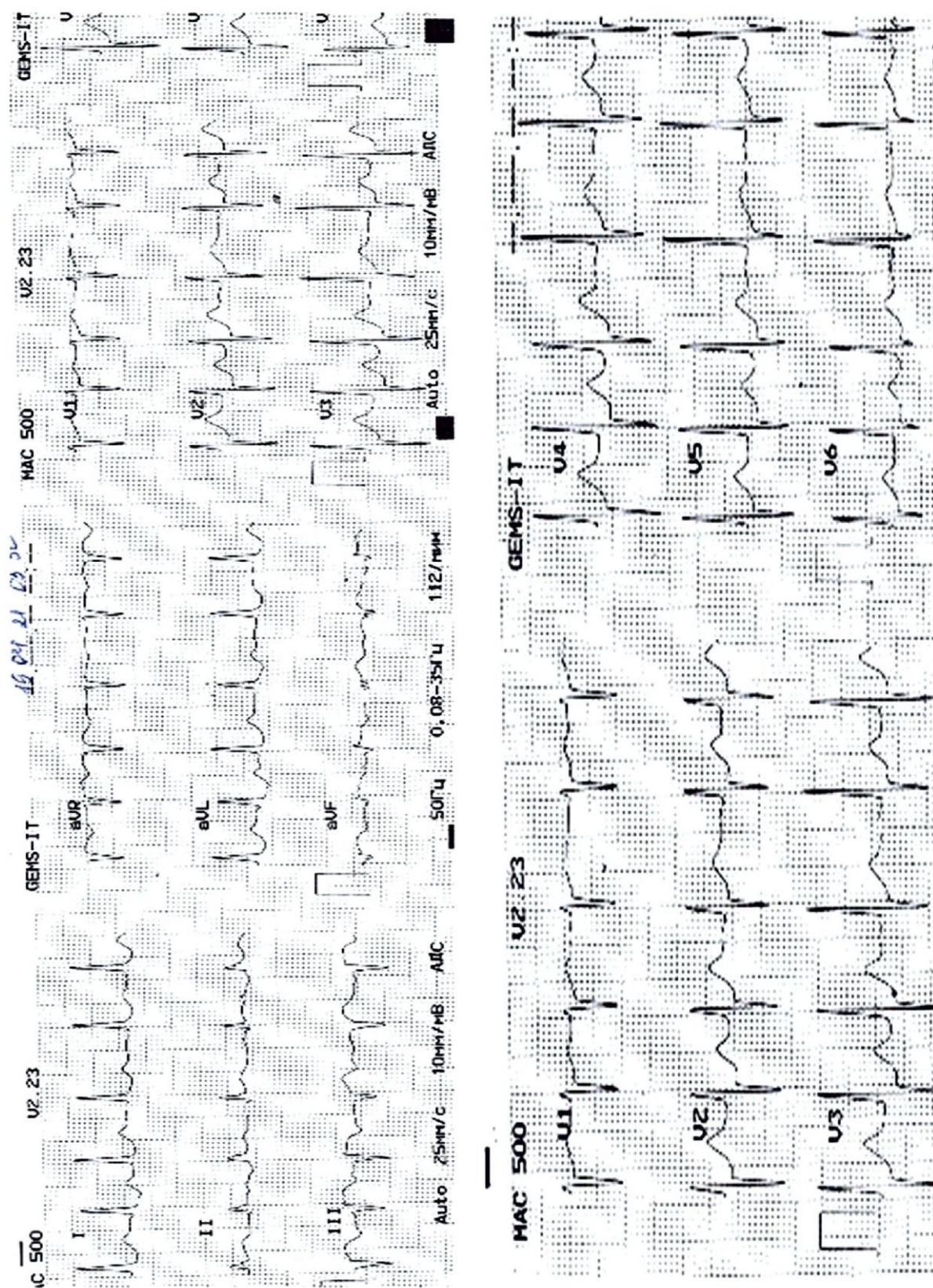


Рисунок 24 – ЭКГ пациентки Ж. в 1-е сутки госпитализации после выполнения ЧКВ со стентированием ПКА (19 апреля, 05 ч 50 мин)

После подписания пациенткой добровольного информированного согласия начаты сеансы ТЭС терапии.

Данные ЭКГ пациентки демонстрируют влияние ТЭС-терапии на ритм сердца, уже в первые сутки применения методики отмечается восстановление синусового ритма (рисунок 25). В течение всего оставшегося срока госпитализации у пациентки НРС зарегистрировано не было.

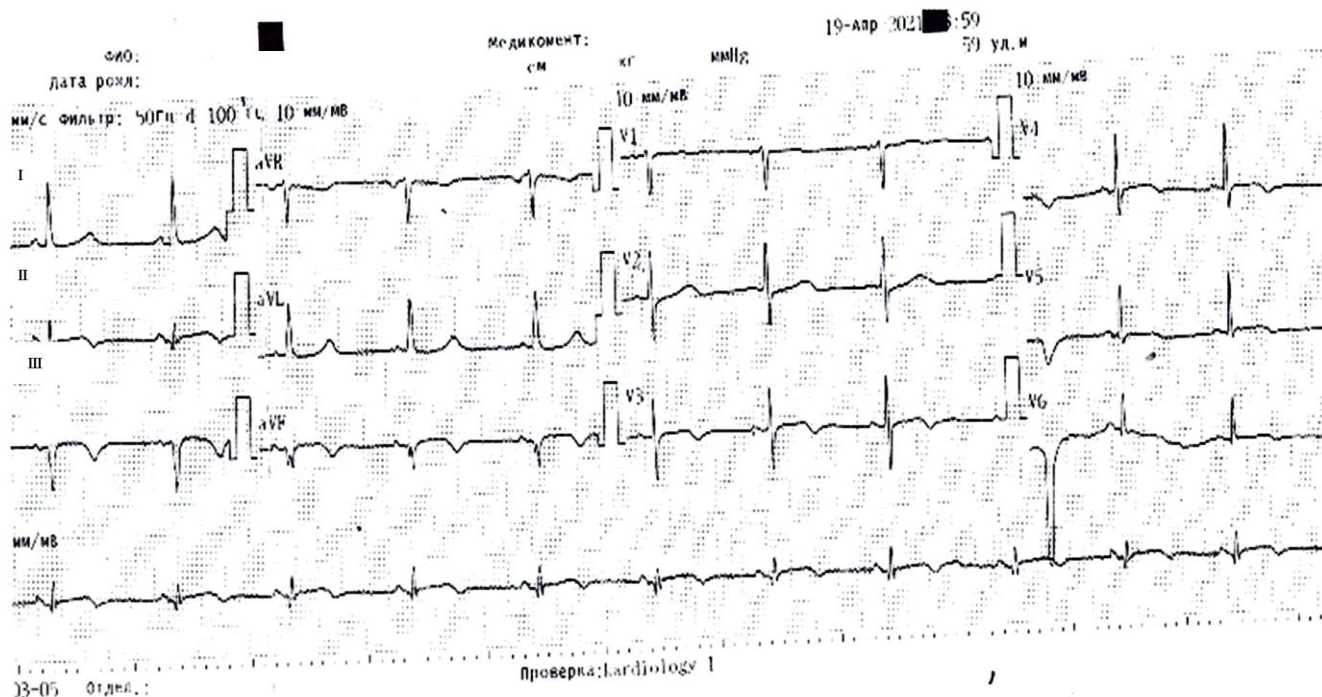


Рисунок 25 – ЭКГ пациентки Ж. на 1-е сутки госпитализации, после проведения 1-го сеанса ТЭС-терапии (19 апреля, 18 ч 59 мин)

Пациент П. 58 лет, поступил в стационар с диагнозом: первичный Q-позитивный инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка, ГБ III степени, риск 4, СД 2 типа, ожирение 2 ст. Выполнено: КАГ, ЧКВ со стентированием ПКА (1 стент). На ЭКГ и кардиомониторе впервые зарегистрирована ФП (рисунок 26).

Данный пациент не получал сеансы ТЭС-терапии, ему проводилась стандартная терапия ОИМ и коррекция НРС.

По данным ЭКГ пациента П. на 5-е сутки стационарного лечения, сохраняется ФП (рисунок 27).

Пациент П. выписан из стационара в срок, с сохраняющейся ФП (рисунок 28). Рекомендации по лечению и наблюдению даны.

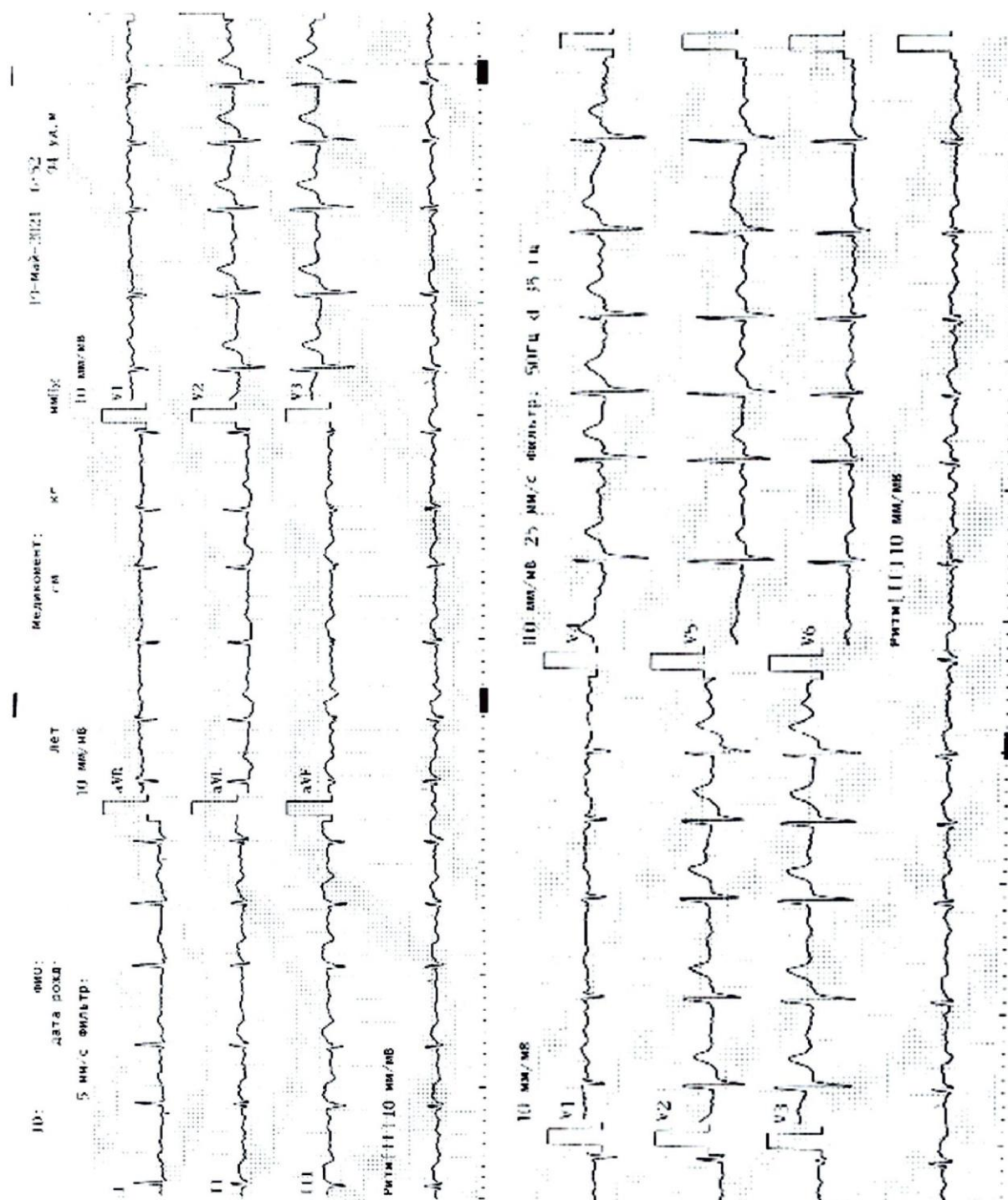


Рисунок 26 – ЭКГ пациента П. на 1-е сутки госпитализации, после выполнения ЧКВ со стентированием ПКА (19 мая, 06 ч 52 мин)



Рисунок 27 – ЭКГ пациента П. на 5-е сутки госпитализации (23 мая, 07 ч 27 мин)

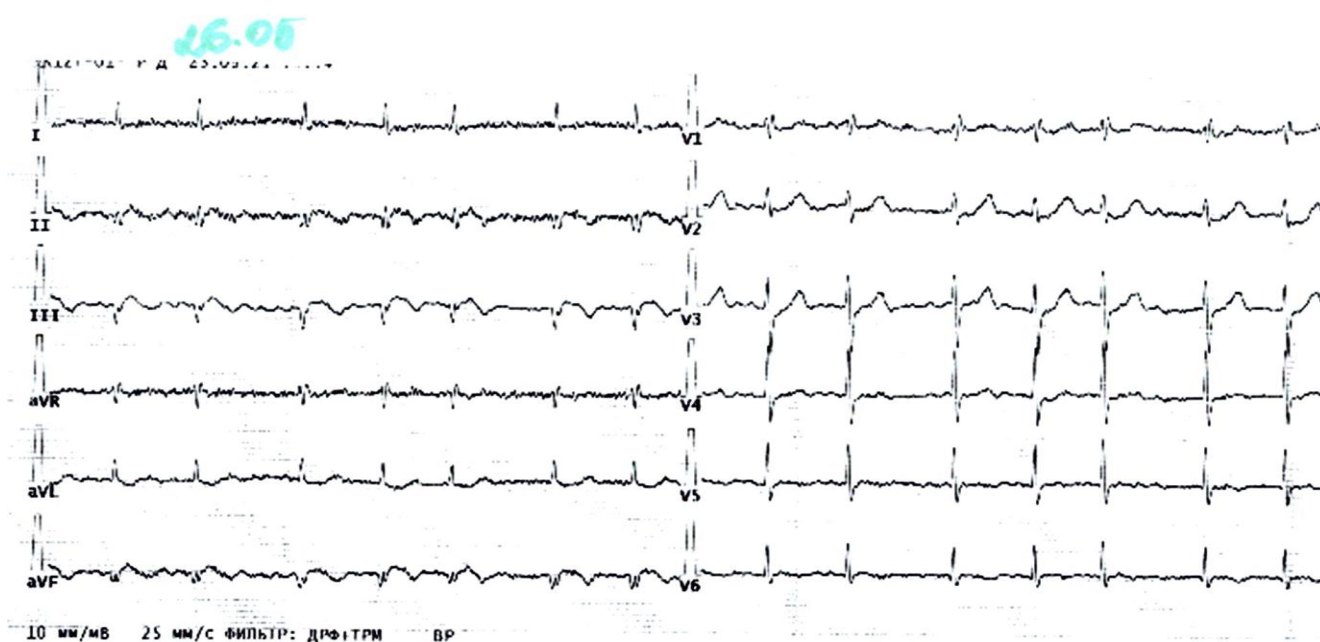


Рисунок 28 – ЭКГ пациента П. на 7-е сутки госпитализации. (26 мая, 11 ч 23 мин)

Пациент Б. 58 лет, госпитализирован с диагнозом: первичный Q-позитивный инфаркт миокарда передне-перегородочной, верхушечно-боковой стенок левого желудочка, ГБ III степени, риск 4. Выполнено: КАГ, ЧКВ со стентированием ПНА (2 стента). Впервые на ЭКГ и кардиомониторе зарегистрированы частые ЖЭ (рисунок 29).

После подписания добровольного информированного согласия начаты сеансы ТЭС-терапии. После проведения первого сеанса ТЭС-терапии, у пациента

отмечается положительная динамика. Снизилась частота ЖЭ. По данным ЭКГ и кардиомонитора сохраняются единичные ЖЭ (рисунок 30).

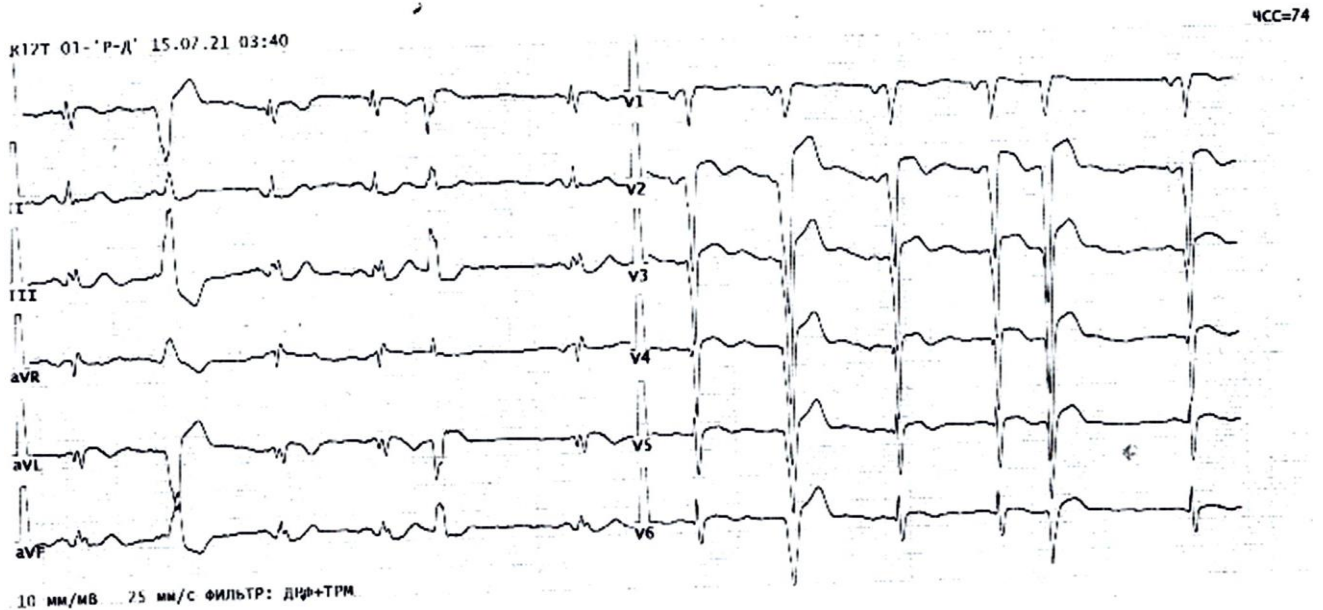


Рисунок 29 – ЭКГ пациента Б. на 1-е сутки госпитализации после выполнения ЧКВ со стентированием ПНА (15 июля, 03 ч 40 мин)

Продолжены сеансы ТЭС-терапии с постепенным увеличением силы тока и продолжительности сеансов. На вторые сутки проведения ТЭС-терапии у пациента отмечается синусовый ритм, ЖЭ не регистрируются (рисунок 31). Продолжены сеансы ТЭС-терапии, пациент выписан из стационара в срок с синусовым ритмом сердца, ЖЭ в динамике на ЭКГ и кардиомониторе зарегистрированы не были.

Пациент М. 76 лет, госпитализирован с диагнозом: первичный Q-позитивный инфаркт миокарда передне-перегородочной области левого желудочка, ГБ III степени, риск 4, ОСН I. Выполнено: КАГ, ЧКВ со стентированием ПНА (1 стент). Впервые зарегистрированы ЖЭ (рисунок 32).

Так как данный пациент входил в группу сравнения, ему сеансы ТЭС-терапии не проводили. Пациент М. получал стандартную терапию, продолжено динамическое наблюдение. В динамике у пациента М., по данным ЭКГ на 3-е сутки нахождения в стационаре все еще регистрируются НРС (рисунок 33).

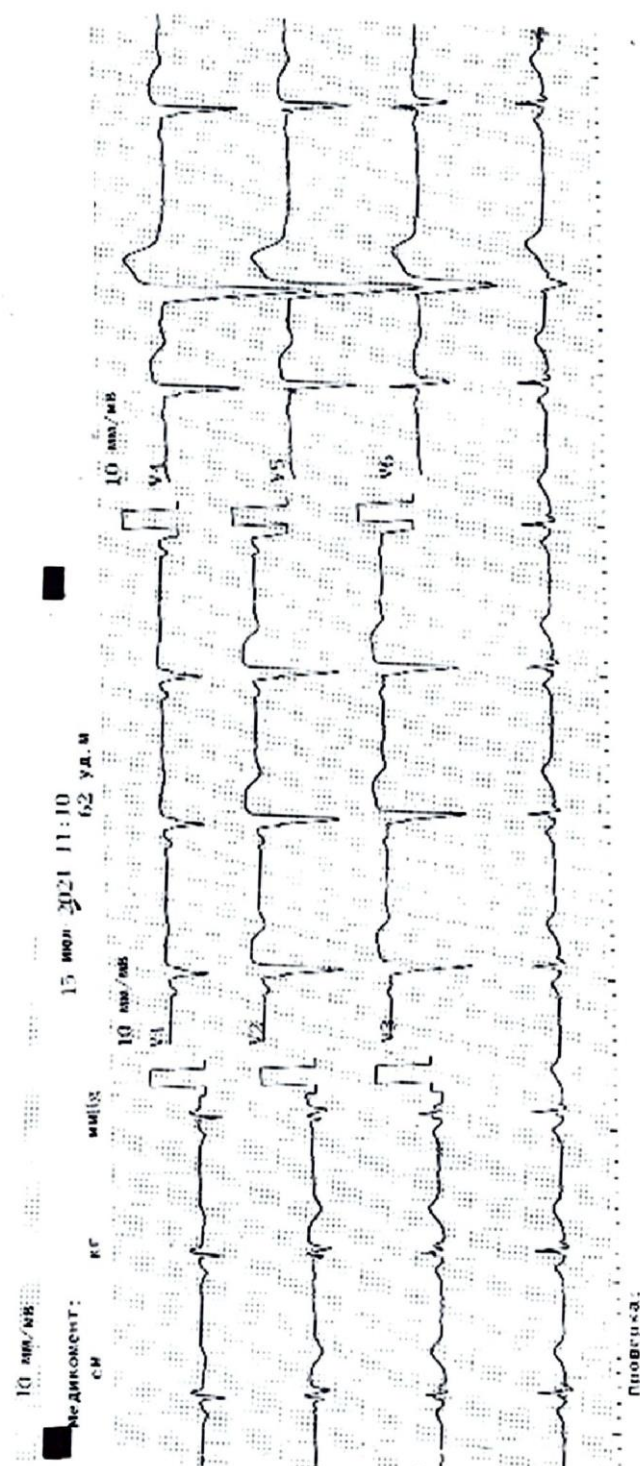
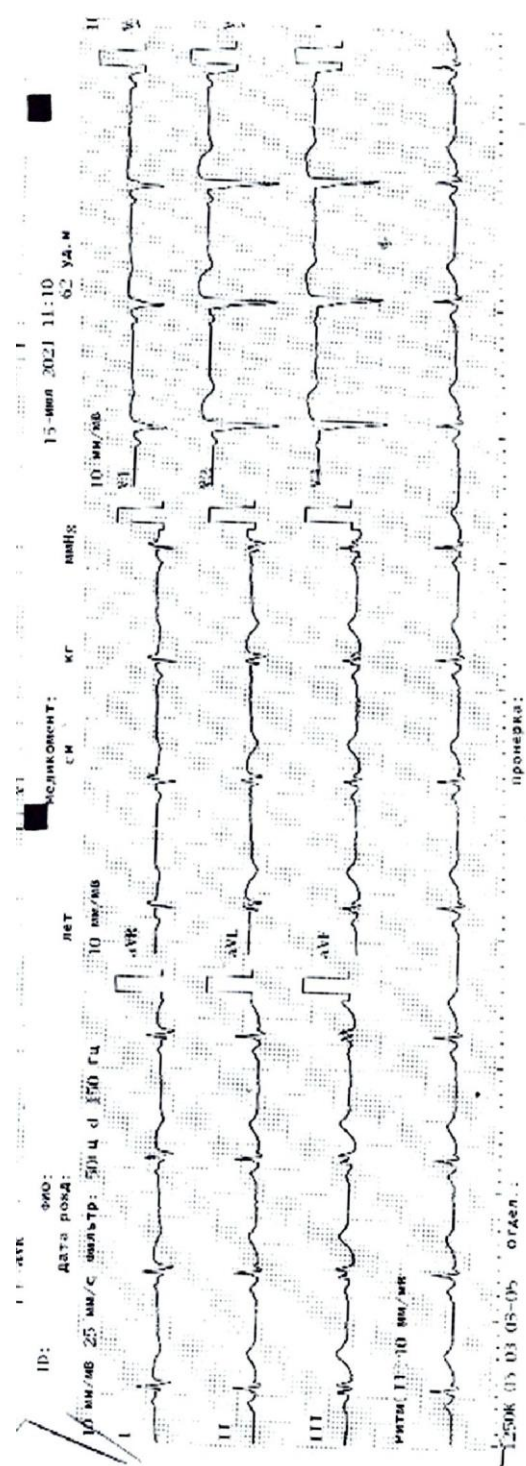


Рисунок 30 – ЭКГ пациента Б. на 1-е сутки госпитализации, после проведения сеанса ТЭС-терапии (15 июля, 11 ч 10 мин)

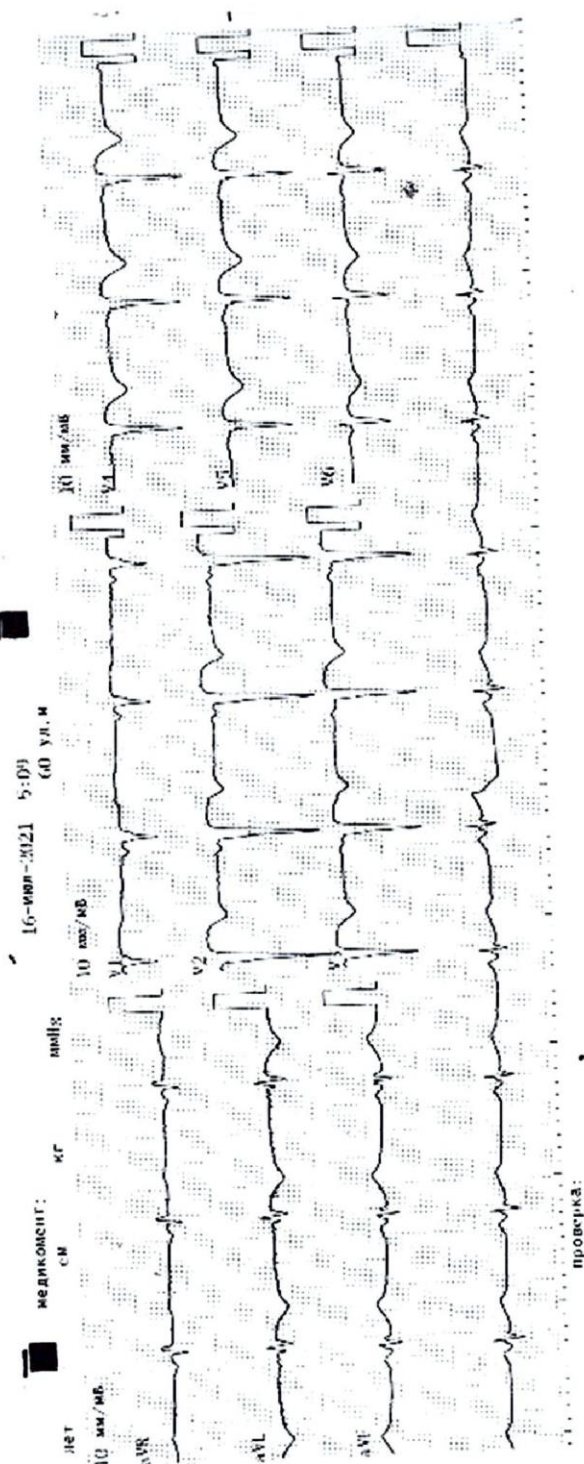
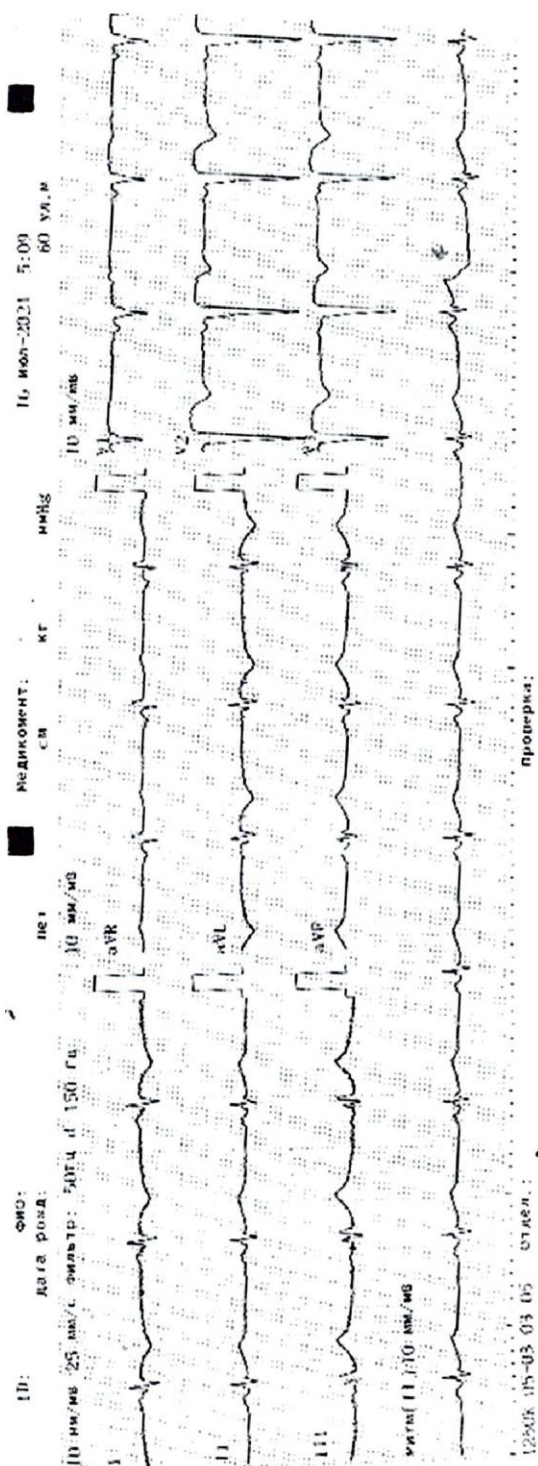


Рисунок 31 – ЭКГ пациента Б. на 2-е сутки госпитализации, после выполнения второго сеанса ТЭС-терапии (16 июля, 05 ч 09 мин)

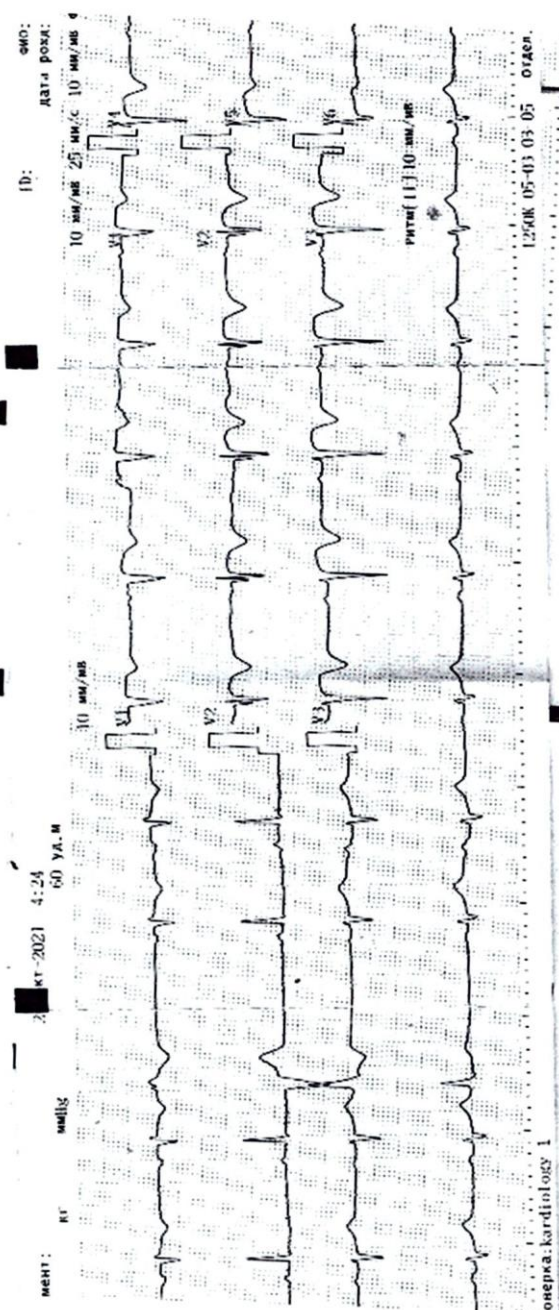
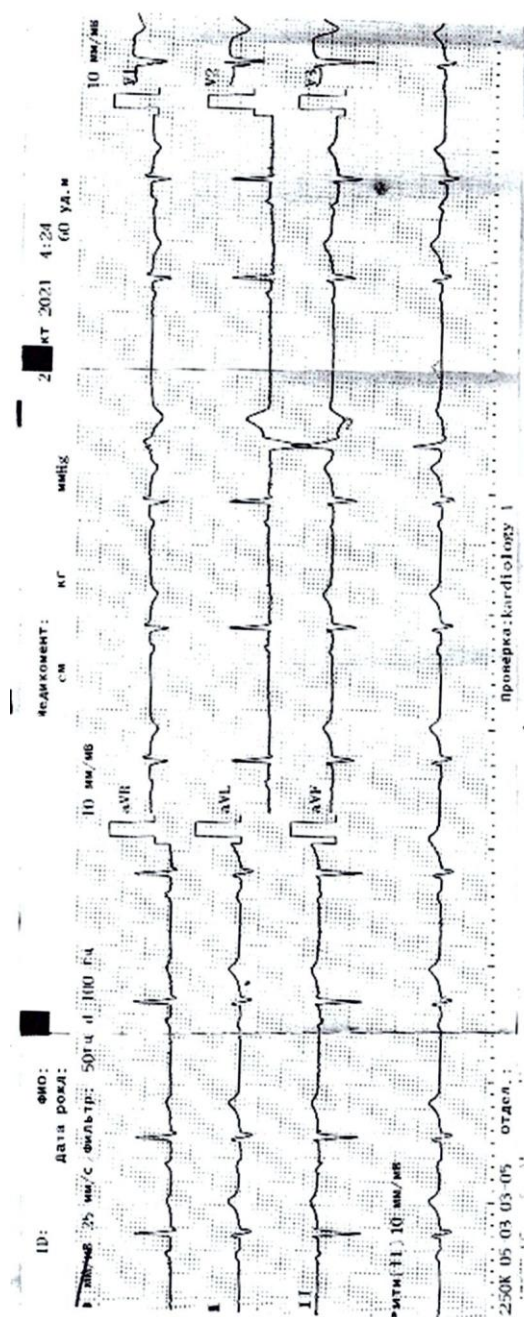


Рисунок 32 – ЭКГ пациента М. в 1-е сутки госпитализации после проведения ЧКВ со стентированием ПНА (25 октября, 04 ч 24 мин)

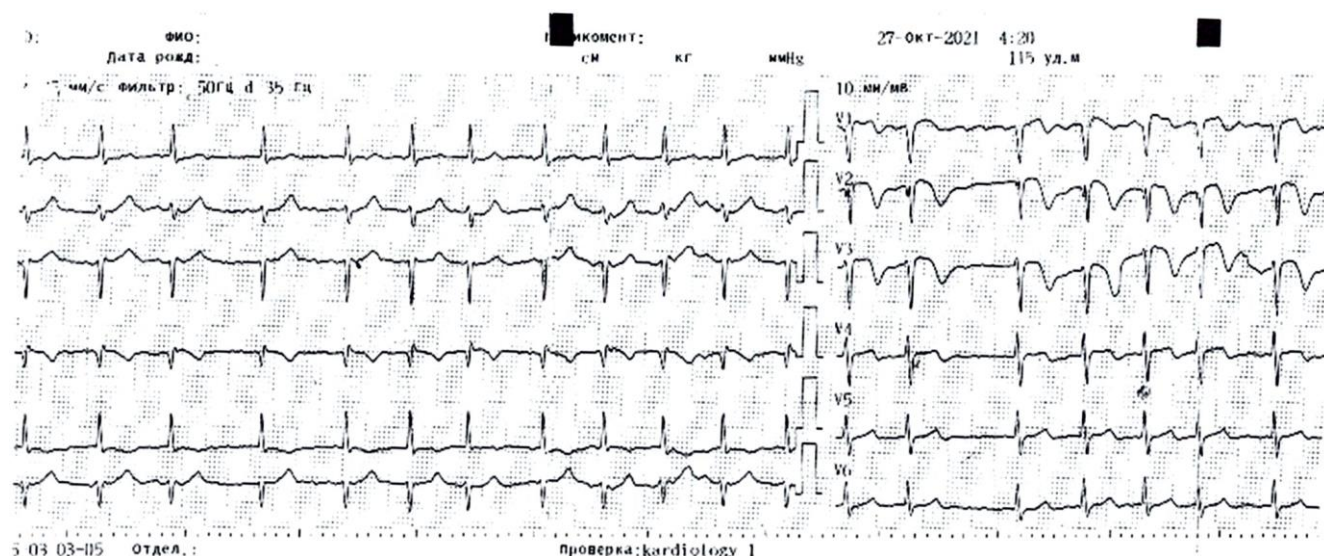


Рисунок 33 – ЭКГ пациента М. на 3-е сутки госпитализации (27 октября, 04 ч 20 мин)

По данным ЭКГ, пациент М. выписан из стационара с синусовым ритмом сердца (рисунок 34). В отличие от пациентов, которым проводилась ТЭС-терапия, у пациента из группы сравнения ритм сердца восстановлен лишь на 4-е сутки госпитализации.

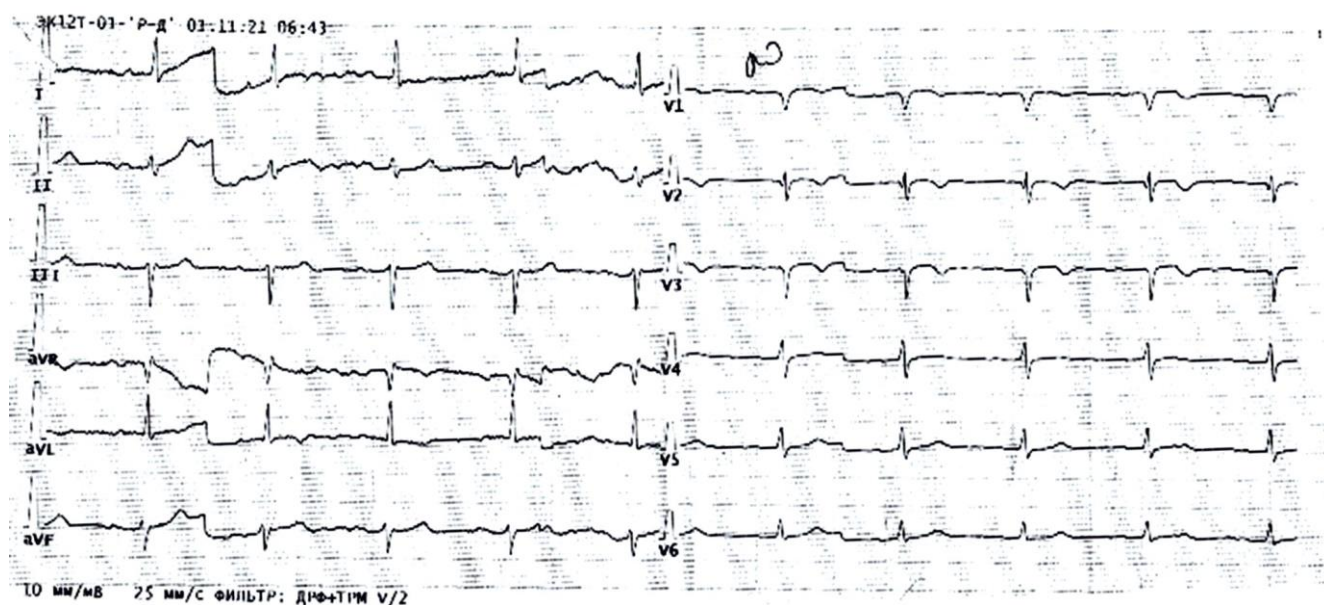


Рисунок 34 – ЭКГ пациента М. к концу госпитализации (01 ноября, 06 ч 43 мин)

Приведенные клинические случаи наглядно демонстрируют эффективность ТЭС-терапии. У пациентов, получающих сеансы ТЭС-терапии, синусовый ритм

сердца восстанавливался чаще и раньше, по отношению к пациентам из группы сравнения. В большинстве случаев синусовый ритм сердца у пациентов из основной группы восстанавливался уже на первые сутки применения ТЭС-терапии.

ГЛАВА 4.

ИТОГИ ВЫПОЛНЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Высокая заболеваемость и смертность от ОИМ является одной из наиболее значимых проблем здравоохранения. Появление в раннем периоде ОИМ таких осложнений, как НРС является главным предиктором ВСС. По данным ряда исследований НРС развивается у 75 % пациентов, перенесших ОИМ [32, 38, 177, 252].

На сегодняшний день существуют как неинвазивные, так и инвазивные методы лечения ОИМ. ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии занимает лидирующее место среди методик реваскуляризации венечных артерий и является золотым стандартом лечения ОИМ (рисунок 35).

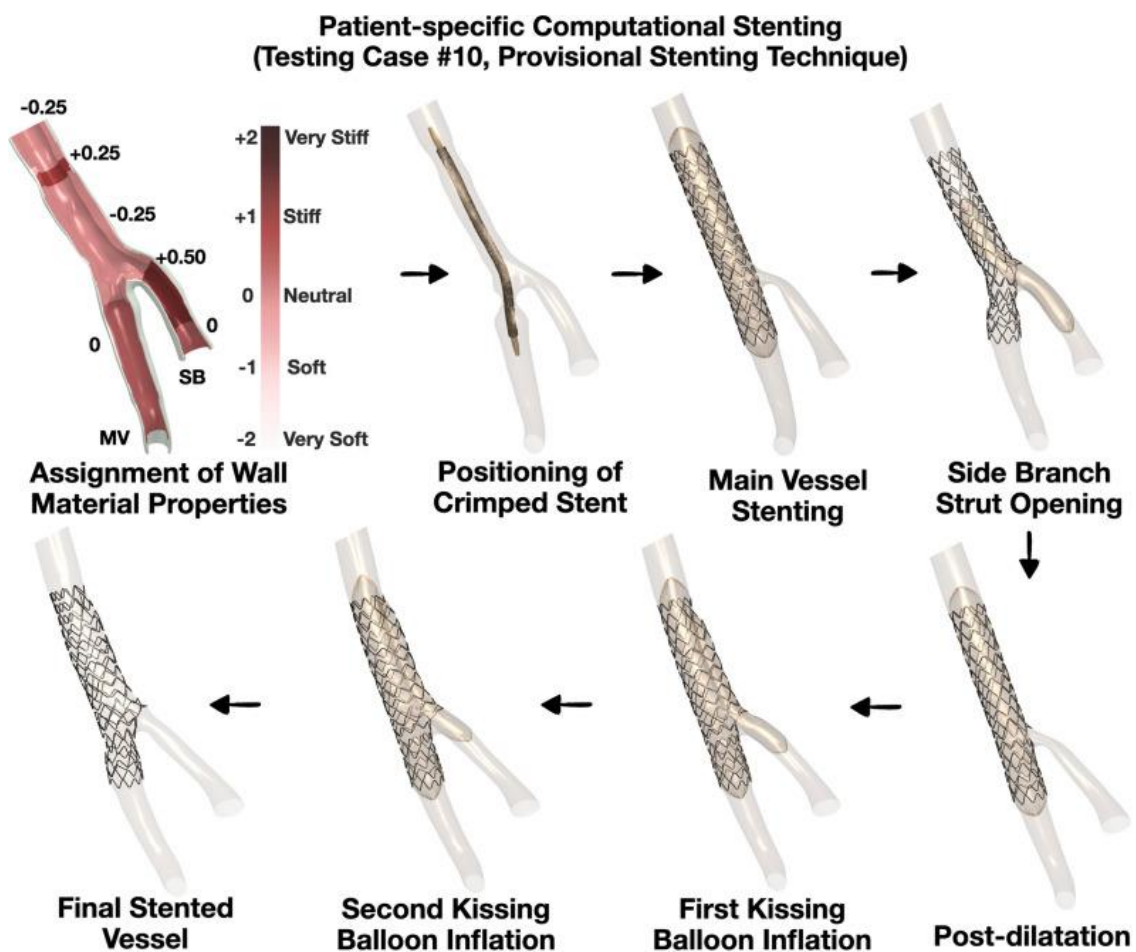


Рисунок 35 – Схематическое изображение этапов стентирования коронарной артерии (из Zhao S., Wu W., Samant S. et al., 2021)

Ранняя реваскуляризация позволяет уменьшить зону некроза миокарда и улучшает клинические исходы острых сосудистых катастроф. Однако развитие интервенционной медицины и ранней реперфузионной стратегии, приводит к появлению жизнеугрожающих аритмий [12, 266, 272].

Реперфузионно-индуцированные НРС проявляются сразу после или непосредственно во время восстановления коронарного кровотока. По данным различных авторов частота реперфузионных аритмий варьирует в пределах 5–23 % [210, 212, 292, 293, 315]. Кроме того, некоторые исследования указывают на предрасполагающие факторы в развитии НРС после выполнения первичной ЧКВ. К ним относят: окклюзию ПКА, проведение системного тромболизиса перед ЧКВ, высокие показатели активности в сыворотке крови КФК, оценка коронарного кровотока по Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 0-1, а также проявления СН по классификации Killip более 1 класса [316].

В нашем исследовании приняли участие пациенты с впервые возникшими НРС после проведения ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии при ОИМ. Оценивая данные ЭКГ в 12 стандартных отведениях при поступлении пациентов в стационар, пришли к выводу, что ЖЭ несколько чаще встречались у пациентов в основной группе 57,1 %, доля лиц с НРС в форме ФП в обеих группах была практически одинаковой – 45 % и 42,9 %. При этом, НРС в виде ЖЭ превалировали над ФП, что подтверждают литературные данные [32].

Одним из предрасполагающих факторов к развитию постреперфузионных аритмий является поражение ПКА [77]. Результаты настоящего исследования согласуются с данными литературы – окклюзия ПКА у пациентов встречалась чаще на 26 %, чем окклюзия ПНА.

Отмечена взаимосвязь в развитии жизнеугрожающих аритмий в первые часы после реваскуляризации инфаркт-связанной артерии у пациентов с трансмуральным поражением миокарда [40, 73, 214, 342]. В нашем исследовании превалировали пациенты с трансмуральным инфарктом миокарда, в среднем у 80 % исследуемых лиц регистрировали тяжелую форму поражения сердечной мышцы.

В основе патогенеза постреперфузионных НРС лежит гипоксия-реоксигенация, нарушение электролитного баланса, кальциевая перегрузка КМЦ [342], истощение запасов АТФ, активация свободно-радикального окисления и повреждение мембран КМЦ, приводящие к гибели клеток и увеличению размеров очага инфаркта [142, 204, 255].

Несмотря на, большое число факторов риска НРС, возникающих при ОИМ, важную роль в их развитии играет активация СНС и гиперкатехоламинемия. При поражении миокарда активация стресс-реализующих механизмов носит адаптационный характер, с целью поддержания сердечного выброса в условиях ишемии. Однако эта реакция может становиться дезадаптивной, возникает нейрогуморальное ремоделирование миокарда, отмечается парасимпатическая дисфункция, что является предрасполагающими факторами к развитию НРС [143, 157, 331].

Проведенные исследования по изучению влияния симпатической и парасимпатической систем на возникновение аритмий, доказали их большой вклад в аритмогенез. Активация парасимпатической системы приводит к формированию более однородного постинфарктного рубца и улучшает проводимость через зону рубцовой ткани, что снижает риски возникновения НРС. Кроме того, отмечено положительное влияние парасимпатической системы на возбудимость и реполяризационные свойства миокарда [334].

Таким образом, в возникновении аритмий при остром повреждении миокарда играет роль не только повреждение самого миокарда, но и нервная система, в частности стресс-реализующие механизмы, активация которых приводит к росту концентрации катехоламинов в крови.

Основываясь на вышеизложенном, существует необходимость в возможности коррекции негативного влияния дисфункции стресс-реализующих механизмов на миокард, посредством активации компонентов стресс-лимитирующей системы, в особенности эндогенной опиоидергической системы, представленной различными ОП и ОР.

Наибольшая плотность ОР сосредоточена в головном мозге – в таламусе, гипоталамусе, сером околопроводном веществе, лимбической системе. Доказано, что сердце также имеет собственную опиоидергическую систему. В нем выявлены практически все типы опиоидных рецепторов, а КМЦ способны синтезировать эндорфины, динарфины и энкефалины [49].

Описано ингибирование вагусных и симпатических влияний на сердце под действием ОП [55]. Эффект ОП проявляется также в их положительном влиянии на электролитный баланс КМЦ. Посредством ОП происходит закрытие кальциевых каналов митохондрий, тем самым предотвращается кальциевое повреждение клеток. Калиевые каналы же, напротив активируются, возникает гиперполяризация мембран КМЦ, что приводит к уменьшению силы и ЧСС [75].

Терапия аритмий на сегодняшний день представляет непростую задачу для врача. Имеющийся достаточно широкий арсенал антиаритмических лекарственных препаратов обладает массой противопоказаний. Сами антиаритмики имеют проаритмогенную способность и создают предпосылки к появлению волн re-entry и возникновению НРС [131, 276]. Немедикаментозные методы лечения также не всегда эффективны у пациентов, в основном являются инвазивными и несут за собой большое количество осложнений в том числе и летальных.

На сегодняшний день не существует эффективного способа купирования аритмий и предотвращения их появления с минимальными осложнениями, побочными эффектами и минимальным количеством противопоказаний.

Опиоидные анальгетики также имеют ограничения в применении. Кроме всем известных осложнений опиатных агонистов ОР, таких как тошнота, рвота, угнетение дыхания, избыточная седация, развитие зависимости, в последнее время выявлены дополнительные отрицательные эффекты опиоидных анальгетиков – опиоид-индуцированная послеоперационная гипералгезия, результатом которой является повышение дозировок препарата. Гипералгезия развивается под действием опиатов, в результате активации проноцицептивной системы, в результате феномена центральной сенситизации и повышения активности NMDA-рецепторов [60].

В работе рассмотрена ТЭС-терапия биполярным импульсным током в качестве метода лечения и профилактики впервые выявленных НРС у пациентов после проведенного ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии при ОИМ.

ТЭС-терапия активирует опиоидэргическую систему мозга, тем самым увеличивая концентрацию эндогенных ОП в крови. Кардиопротективное действие ТЭС-терапии было показано в экспериментальной работе в виде устойчивости миокарда к ишемии. Наблюдалось достоверное снижение значений маркеров альтерации миокарда и повышение уровня β -эндорфина, снижалась выраженность ишемического повреждения КМЦ [11].

Результатами другого исследования стало патогенетическое обоснование использования ТЭС-терапии для повышения антиоксидантной защиты миокарда у пациентов с ОИМ [28].

Таким образом, ТЭС-терапия зарекомендовала себя в кардиологической практике с точки зрения кардиопротективного влияния на миокард в условиях ишемии. При этом исследований, посвященных оценке кардиопротективного потенциала ТЭС-терапии в условиях ишемии-реперфузии миокарда при реперфузионной терапии ОИМ с появлением первичных НРС в доступной нам литературе не выявлено.

В данной работе проведен анализ влияния ТЭС-терапии и выделяющегося под ее воздействием эндогенного β -эндорфина на восстановление ритма сердца у пациентов с ОИМ после перенесенного ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии. Как отмечалось выше, у пациентов обеих групп при поступлении в стационар в равных долях отмечались НРС. Однако, интерпретируя данные ЭКГ в 12 стандартных отведениях, уже на 5-е сутки исследования обнаружилась тенденция к более быстрой нормализации ритма сердца в группе пациентов, получающих ТЭС-терапию.

У 92,5 % пациентов основной группы уже к середине лечения регистрировался синусовый ритм сердца, тогда как, в группе сравнения синусовый ритм отмечен у 75 % пациентов. Таким образом, на 5-е сутки лечения

у пациентов основной группы, получающих ТЭС-терапию, отмечается положительное влияние электростимуляции на электрофизиологические параметры сердечной деятельности. К концу лечения синусовый ритм сердца регистрировался у 100 % пациентов основной группы, в то время как в группе сравнения сохранялось НРС в виде ФП у 7,3 % пациентов.

Обращает на себя внимание изменение скорости восстановления синусового ритма сердца. В основной группе пациентов ритм сердца восстанавливался в среднем на 2-е сутки (2,0–3,5), а в группе сравнения через 3,5 дня (2,25–5,75). Таким образом, на фоне применения ТЭС-терапии сокращались сроки восстановления синусового ритма сердца на 54,5 %.

Сердце является целостной системой, и его нормальная работа определяется последовательностью формирования периодов систолы и диастолы [46]. Для системного анализа деятельности сердца можно использовать интегративные показатели, такие как гармоничность и величину кванта электромагнитного потока кардиоцикла. Эти параметры позволяют охарактеризовать миокардиальный гомеостаз и электрофизиологическое состояние сердца в условиях патологии [33].

При анализе интегративных показателей кардиоцикла, в рамках настоящей работы обращает на себя внимание нормализация показателей гармоничности и величины кванта электромагнитного потока кардиоцикла на 10-е сутки у пациентов основной группы на фоне применения ТЭС-терапии.

Дисфункция стресс-реализующих механизмов вносит важный вклад в возникновение постреперфузионных НРС. Существуют исследования, которые подтверждают влияние катехоламинов на вариабельность сердечного ритма. Так концентрация катехоламинов у пациентов с НРС в виде ФП была выше, чем у пациентов из группы сравнения, при этом стоит отметить, что пациенты в этом исследовании были без органических заболеваний сердца, что подтверждает аритмогенную активность катехоламинов на миокард [267].

Кроме того, найдены достоверные данные, которые показывают высокую концентрацию интерстициального норадреналина в КМЦ у пациентов в острейшую фазу ИМ с зарегистрированными НРС [259].

Высокие уровни катехоламинов приводят к дополнительному повреждению миокарда, способствуют его ремоделированию и усиливают образование активных форм кислорода [153].

Таким образом, активация СНС, повышение концентрации катехоламинов в крови, избыточное накопление продуктов перекисного окисления липидов [72, 100] и образование рефрактерного участка миокарда способствуют возникновению НРС.

Были проанализированы полученные нами данные концентрации биогенных аминов в сыворотке крови у пациентов с впервые выявленными НРС после проведения ЧКВ инфаркт-связанной артерии при ОИМ.

При сравнительном анализе сывороточной концентрации адреналина у пациентов обеих групп отмечалась следующая закономерность. При поступлении в стационар пациенты обеих групп по показателям концентрации адреналина были статистически однородными. Однако, уровень адреналина в основной группе к 5-м суткам был выше, чем в группе сравнения на 23,1 % (17,8 пг/мл и 11,1 пг/мл соответственно). К концу лечения в основной группе отмечается снижение концентрации адреналина на 22,5 % (15,0 пг/мл и 18,8 пг/мл соответственно).

Норадреналин оставался повышенным в основной группе пациентов на протяжении всего периода лечения, однако его величина в течение исследования менялась. При поступлении в стационар уровень норадреналина в обеих группах составлял: в основной группе 381,7 пг/мл, в группе сравнения – 436,5 пг/мл. На 5-е сутки лечения в основной группе показатель сывороточной концентрации норадреналина был выше, чем в группе сравнения на 66,2 % (497,0 пг/мл и 249,8 пг/мл соответственно), к 10-м суткам в основной группе концентрация норадреналина в крови снизилась, и была ниже, чем в группе сравнения на 35,4 % (355,5 пг/мл и 248,4 пг/мл соответственно).

Сывороточная концентрация дофамина, в середине лечения, в основной группе была выше, чем в группе сравнения на 19,2 % (15,8 пг/мл и 62,5 нг/мл). К концу лечения концентрация дофамина в основной группе снизилась на 21,8 % (79,9 пг/мл и 64,2 пг/мл соответственно).

Анализируя показатели биогенных аминов в течении всего периода исследования у пациентов обеих групп, выявили следующую закономерность: изменение сывороточной концентрации биогенных аминов у пациентов в группе сравнения в течение наблюдения имело волнообразный характер и к концу госпитализации отмечалась тенденция к увеличению данных показателей. В основной группе пациентов сывороточная концентрация адреналина, норадреналина и дофамина в течение всего периода исследования поддерживалась на относительно постоянном уровне с тенденцией к снижению к концу лечения.

Степень активации центральных и периферических стресс-реализующих механизмов при повреждении определяется величиной коэффициента адреналин-норадреналин. В исследованиях на ишемизированном миокарде показано, что в зоне инфаркта наблюдаются дистрофические изменения симпатических нервных окончаний, снижение обратного захвата катехоламинов, и как механизм компенсации возникает усиленная секреция в кровь адреналина надпочечниками. Эти адаптационные механизмы направлены на поддержание стабильности системной гемодинамики в условиях повреждения миокарда. Однако, длительное повышение уровня катехоламинов отрицательно влияет на состояние КМЦ и способствует возникновению НРС [93].

В рамках нашего исследования выявлено значимое влияние ТЭС-терапии на коэффициент адреналин-норадреналин. У пациентов основной группы на фоне применения ТЭС-терапии коэффициент адреналин-норадреналин был статистически значимо ($p < 0,05$) ниже на 5-е и 10-е сутки госпитализации, по отношению к группе сравнения. Полученные данные косвенно свидетельствуют о нормализации соотношения между активностью симпатoadреналовой системы и СНС у пациентов с ОИМ на фоне проведения ТЭС-терапии.

Таким образом, полученные результаты настоящего исследования позволяют судить об уменьшении влияния и выраженности гиперкатехоламинемии у пациентов, получающих сеансы ТЭС-терапии.

Стресс-лимитирующие механизмы корректируют влияние катехоламинов на миокард, с помощью выделения ОП. Самым изученным и активным ОП на сегодняшний момент является β -эндорфин [62].

В настоящее время обнаружены ОР не только в структурах головного мозга, но и в тканях желудочков и предсердий, которые модулируют сократимость КМЦ и уровень ионов кальция в них [2]. Кроме того, некоторые экспериментальные данные говорят в пользу антиаритмического влияния ОП на сердце [235].

Таким образом, поиск новых лекарственных препаратов, позволяющих снижать риск реперфузионных осложнений, в том числе и НРС, стоят в приоритете современной фармакологии и кардиологии. Исследования показывают, что использование агонистов ОР предотвращало не только ишемическое повреждение миокарда, но и реперфузионное [319].

В настоящем исследовании проведен анализ динамики сывороточной концентрации β -эндорфина, на фоне применения ТЭС-терапии.

Исследуя сывороточную концентрацию β -эндорфина, обнаружены статистически значимые межгрупповые различия на 5-е и 10-е сутки лечения. На 5-е сутки терапии у пациентов основной группы концентрация β -эндорфина была выше на 32,7 %, по отношению к группе сравнения – 91,6 пг/мл против 69,1 пг/мл, соответственно. К 10-м суткам госпитализации концентрация β -эндорфина в сыворотке крови пациентов, получающих ТЭС-терапию, также оставалась выше – на 33 %, у пациентов основной группы в среднем этот показатель составил 95,4 пг/мл против 68,4 пг/мл в группе сравнения. Полученные данные подтверждают стимулирующее влияние ТЭС-терапии на опиоидергическую систему в условиях ишемии-реперфузии при ОИМ.

Результаты настоящего исследования согласуются с литературными данными в отношении ТЭС-терапии. Показано, что в основе терапевтического эффекта ТЭС-терапии, лежит рост продукции эндогенных ОП, в частности β -эндорфина [99].

Кроме того, было проанализировано влияние концентрации β -эндорфина на восстановлении ритма сердца, а также на концентрацию биогенных аминов в сыворотке крови у пациентов обеих групп к концу лечения. Полученные нами статистически значимые результаты говорят о положительном влиянии концентрации ОП как на восстановление синусового ритма сердца, так и на снижение концентрации биогенных аминов к концу госпитализации.

Таким образом, можно сделать вывод, что ТЭС-терапия способствует выделению ОП, которые оказывают стресс-лимитирующее влияние на организм корректируя катехоламин-зависимые механизмы адаптации, а также обладают антиаритмической активностью, проявляющейся в восстановлении синусового ритма сердца у стимулированных пациентов уже к середине госпитализации и в 100 % случаев к концу госпитализации.

На сегодняшний день существуют определенные стратегии определения маркеров альтерации миокарда. С целью постановки диагноза ОИМ основываются не только на данных анамнеза – времени и характера возникновения ангинозных болей, данных ЭКГ, но и на определении в сыворотке крови маркеров альтерации миокарда. К ним относятся КФК, КФК-МВ и высокочувствительный тропонин I [95].

Активность КФК-МВ повышается в сыворотке крови пациентов с ОИМ уже через 3–4 часа после появления симптомов альтерации миокарда и достигают максимума через 6 часов. Этот показатель использовали в диагностических целях до 2000 г. Однако прогностическая значимость этого показателя низка [7].

С 2000 г. Европейским кардиологическим обществом и Американской коллегией кардиологов, было рекомендовано использовать высокочувствительный тропонин I в диагностике ОИМ, как наиболее чувствительный и специфичный маркер [42].

Существуют данные, которые показывают взаимосвязь повышенной концентрации высокочувствительного тропонина I и НРС. Так у пациентов, поступивших в стационар с диагнозом ОКС и ФП отмечались более высокие показатели тропонина I [275].

Другие исследования показали высокую прогностическую значимость высокочувствительного тропонина I более 30 нг/мл в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий – смерть, ОИМ, кардиогенный шок, а также желудочковая аритмия [45].

Кроме того, спорные данные есть и в отношении КФК-МВ. По данным некоторых авторов повышение КФК-МВ при ОКС является прогностически значимым предиктором возникновения ФП [271].

Данные исследований подтверждают кардиопротективную роль ОП, в частности у пациентов, перенесших ОИМ. Активация ОР приводит к снижению негативного влияния норадреналина на КМЦ, а также уменьшает входение ионов Ca^{2+} в клетки, что приводит к снижению сократимости миокарда [55].

Доказано что, опиоидная система также играет важную роль в ишемическом preconditionировании миокарда. Установлено, что у пациентов с ОИМ происходит увеличение концентрации ОП в сыворотке крови и в миокарде. Механизм кардиопротективного действия ОП заключается в уменьшении образования цАМФ, что снижает потребность миокарда в кислороде, а также при действии ОП активируются АТФ зависимые K^+ каналы митохондрий, активируются протеинкиназы, и синтез оксида азота. Кроме того, существуют данные, которые показывают уменьшение объема зон ишемии при действии на миокард ОП [75].

В нашем исследовании также была проведена оценка динамики активности маркеров альтерации миокарда и выявлена зависимость влияния ТЭС-терапии на активность КФК, КФК-МФ и концентрацию высокочувствительного тропонина I. В основной группе скорость снижения кардиоспецифических ферментов была значительно выше, чем в группе сравнения.

При поступлении все маркеры альтерации миокарда, в обеих группах, превышали норму для КФК в среднем $2486,8 \pm 1910,8$ ЕД/л, для КФК-МВ – $278,5 \pm 203,0$ ЕД/л, для тропонина I – $74,3 \pm 58,3$ нг/мл.

К середине лечения в основной группе отмечается значимое снижение показателей альтерации миокарда. Активность КФК в основной группе была меньше на 113,1 %, чем в группе сравнения (средний показатель активности КФК в сыворотке крови пациентов основной группы составил 224,0 ЕД/л, в группе сравнения – 807,4 ЕД/л). К концу лечения различия по КФК оставались статистически значимыми ($p = 0,002$). Активность КФК на 10-е сутки лечения у пациентов основной группы была ниже на 74 % (средний показатель активности КФК у пациентов основной группы – 77 ЕД/л, а в группе сравнения – 167,3 ЕД/л).

Для КФК-МВ также была выявлена статистически значимая разница между группами. Активность КФК-МВ у пациентов основной группы во второй контрольной точке, была ниже на 96,3 %, чем у пациентов группы сравнения (30,0 ЕД/л против 85,7 ЕД/л, соответственно). В конце лечения концентрация КФК-МВ в группе получающих ТЭС-терапию пациентов также была значительно ниже на 57,8 %, по отношению к группе сравнения. В основной группе пациентов показатель КФК-МВ в среднем составлял 11,8 ЕД/л, а в группе сравнения – 21,4 ЕД/л.

В середине лечения также отмечаются статистически значимые различия между пациентами обеих групп по сывороточной концентрации высокочувствительного тропонина I. Концентрация тропонина I на 5-е сутки лечения у пациентов основной группы была ниже на 62,2 % (средний показатель высокочувствительного тропонина I у пациентов основной группы составлял 15,3 нг/мл, а в группе сравнения – 29,1 нг/мл). На 10-е сутки лечения также выявлены статистические различия. Уровень тропонина I в основной группе незначительно превышал норму – 1,8 нг/мл, но был ниже на 105,3 %, по отношению к группе сравнения (5,8 нг/мл). Динамика этих показателей свидетельствует о кардиопротективном действии ТЭС-терапии.

Кроме того, корреляционный анализ β -эндорфина, маркеров альтерации миокарда и величины ЧСС показал статистически значимые результаты. Отмечается отрицательная корреляция между сывороточной концентрацией высокочувствительного тропонина I у пациентов исследуемых групп и применением ТЭС-терапии, что подтверждает ее влияние на уровень данного показателя. Также этот анализ подтвердил данные литературы, свидетельствующие о повышении риска возникновения НРС при росте концентрации КФК-МВ, что показывает положительная корреляция между ростом концентрации маркеров альтерации миокарда и повышением ЧСС [271].

На основании проведенного исследования можно сделать вывод о кардиопротективном и антиаритмическом действии сеансов ТЭС-терапии при ишемии-реперфузии миокарда. В частности, показано быстрое восстановление

уровня кардиоспецифических ферментов в динамике ОИМ на фоне ТЭС-терапии. Применение ТЭС-терапии сопровождалось ростом сывороточной концентрации β -эндорфина и уменьшением коэффициента адреналин-норадреналин на 5-е и 10-е сутки госпитализации, а также способствовало восстановлению синусового ритма и улучшению интегративных электрофизиологических параметров сердечной деятельности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди НРС развившихся после ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии при ОИМ на 1-е сутки госпитализации преобладали ЖЭ и ФП, также отмечалась небольшая доля лиц с наджелудочковой экстрасистолией. Межгрупповых различий по клинико-демографической характеристике пациентов не выявлено ($p > 0,05$), что позволяет нивелировать ее влияние на результаты.

В основной группе (на фоне применения ТЭС-терапии) медиана восстановления синусового ритма сердца составила 2 против 3,5 суток ($p < 0,05$) в группе сравнения. Межгрупповой анализ интегративных параметров кардиоцикла оценивающих деятельность сердца как с позиции целостной системы (гармоничность кардиоцикла), так и электрического осциллятора (величина кванта электромагнитного потока кардиоцикла) показал лучшее состояние миокарда на 10-е сутки госпитализации у пациентов, получавших ТЭС-терапию.

В основной группе снижение доли лиц с НРС на 5-е и 10-е сутки госпитализации сопровождалось статистически значимым ($p < 0,05$) снижением уровня маркеров альтерации миокарда (КФК, КФК-МВ, высокочувствительный тропонин I), снижением коэффициента адреналин-норадреналин и ростом содержания β -эндорфина, по отношению к группе сравнения.

Отмечено, что снижение коэффициента адреналин-норадреналин в основной группе преимущественно обусловлено ростом уровня норадреналина, что наиболее явно проявляется на 5-е сутки госпитализации ($p < 0,05$). В остальном статистически значимых различий по уровню биогенных аминов не выявлено ($p > 0,05$).

Полученные данные указывают на патогенетическую взаимосвязь с одной стороны – между постреперфузионными НРС и состоянием миокарда у пациентов с ОИМ, а с другой стороны – эндогенными опиоид-зависимыми и катехоламин-зависимыми механизмами адаптации в ответ на ишемию-реперфузию миокарда.

Таким образом результаты исследования свидетельствуют о наличии антиаритмического и кардиопротективного эффектов ТЭС-терапии у пациентов с НРС развивающимися после выполнения ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии при ОИМ.

Выводы

1. Применение ТЭС-терапии в сочетании со стандартным лечением пациентов с НРС впервые возникшими после выполнения ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии при ОИМ, сопровождается статистически значимым ($p < 0,05$) ростом сывороточной концентрации β -эндорфина на 32,7 % на 5-е и на 33 % на 10-е сутки госпитализации, по отношению к группе сравнения.

2. Применение ТЭС-терапии в сочетании со стандартным лечением пациентов с НРС впервые возникшими после выполнения ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии при ОИМ, сопровождается статистически значимым ($p < 0,05$) ростом сывороточной концентрации норадреналина на 66,2 % на 5-е сутки и снижением коэффициента адреналин-норадреналин на 51,5 % на 5-е и на 48,8 % на 10-е сутки госпитализации, по отношению к группе сравнения.

3. Применение ТЭС-терапии в сочетании со стандартным лечением пациентов с НРС впервые возникшими после выполнения ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии при ОИМ, сопровождается статистически значимым ($p < 0,05$) снижением уровня маркеров альтерации миокарда на 5-е и 10-е сутки госпитализации, по отношению к группе сравнения. Так в основной группе активность КФК на 5-е сутки ниже на 113,1 % ($p = 0,008$), на 10-е сутки ниже на 74 % ($p = 0,002$); активность КФК-МВ на 5-е сутки ниже на 96,3 % ($p = 0,004$), на 10-е сутки на 57,8 % ($p = 0,006$); концентрация высокочувствительного тропонина I на 5-е сутки ниже на 62,2 % ($p = 0,005$) и на 10-е сутки на 105,3 % ($p = 0,015$).

4. Применение ТЭС-терапии в сочетании со стандартным лечением пациентов с НРС впервые возникшими после выполнения ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии при ОИМ, сопровождается статистически значимым уменьшением на 54,5 % ($p = 0,008$) сроков

восстановления синусового ритма сердца. При этом на 10-е сутки госпитализации отмечается приближение к норме таких интегральных электрофизиологических параметров сердечной деятельности как гармоничность ($p = 0,002$) и величина кванта электромагнитного потока кардиоцикла ($p = 0,001$), по отношению к группе сравнения.

Практические рекомендации

Рекомендуется применение ТЭС-терапии в биполярном импульсном режиме с силой тока 2 мА, частотой 77,5 Гц, продолжительностью процедуры 15–45 мин. совместно с основным лечением пациентов с НРС впервые возникшими после выполнения ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии при ОИМ с целью купирования НРС путем нормализации функционирования эндогенных опиоид-зависимых и катехоламин-зависимых механизмов адаптации миокарда в ответ на ишемию-реперфузию.

Рекомендуется с 1-х суток госпитализации применение 10-ти сеансов ТЭС-терапии в биполярном импульсном режиме, с силой тока 2 мА, частотой 77,5 Гц, продолжительностью процедуры 15–45 мин. совместно с основным лечением пациентов кардиологических отделений, поступивших в стационар с диагнозом ОИМ и впервые выявленными НРС после ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии. За исключением лиц с наличием одного или нескольких следующих состояний: кардиогенный шок, кома, ФВ ЛЖ < 28 %, наличие кардиостимулятора.

У пациентов с НРС впервые возникшими после выполнения ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии при ОИМ 1-й сеанс ТЭС-терапии рекомендуется проводить на протяжении 15 минут, последующие доводить до продолжительности 45 минут.

Рекомендуется в начале каждой процедуры ТЭС-терапии устанавливать минимальную силу тока, при которой у пациента отсутствуют неприятные ощущения от электростимуляции. Далее в ходе сеанса ТЭС-терапии, по мере привыкания пациента к ощущениям, вызванным электростимуляцией, проводить постепенное повышение силы тока вплоть до 2 мА.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в изучении механизмов лечебного эффекта транскраниальной электростимуляции у пациентов с впервые выявленными НРС после проведения ЧКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии при ОИМ, разработке новых и оптимизации существующих режимов электростимуляции, уточнении показаний и противопоказаний к применению методики, как в сочетании с медикаментозными, так и немедикаментозными методами лечения постреперфузионных НРС.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ААП** – Антиаритмические препараты
- АГ** – Артериальная гипертензия
- АД** – Артериальное давление
- АК** – Антикоагулянты
- АТФ** – Аденозинтрифосфат
- ВНС** – Вегетативная нервная система
- ВОЗ** – Всемирная организация здравоохранения
- ВСС** – Внезапная сердечно-сосудистая смерть
- ГБ** – Гипертоническая болезнь
- ДАД** – Диастолическое артериальное давление
- ДАТТ** – Двойная антитромбоцитарная терапия
- ЖА** – Желудочковая аритмия
- ЖТ** – Желудочковая тахикардия
- ЖЭ** – Желудочковая экстрасистолия
- ЗСЛЖ** – Задняя стенка левого желудочка
- иАПФ** – Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
- ИБС** – Ишемическая болезнь сердца
- ИКД** – Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
- ИЛ** – Интерлейкин
- иММЛЖ** – Индекс массы миокарда левого желудочка
- ИМТ** – Индекс массы тела
- КА** – Коронарные артерии
- КАГ** – Коронарная ангиография
- КДО** – Конечный диастолический объем
- КДР** – Конечный диастолический размер
- КМЦ** – Кардиомиоцит
- КСО** – Конечный систолический объем

КСР – Конечный систолический размер

КФК – Креатинфосфокиназа

КФК-МВ – Креатинфосфокиназа МВ фракция

ЛЖ – Левый желудочек

ЛП – Левое предсердие

МЖП – Межжелудочковая перегородка

ММЛЖ – Масса миокарда левого желудочка

НРС – Нарушения ритма сердца

ОА – Огибающая артерия

ОИМ – Острый инфаркт миокарда

ОКС – Острый коронарный синдром

ОНМК – Острое нарушение мозгового кровообращения

ОП – Опиоидный пептид

ОР – Опиоидный рецептор

ОСН – Острая сердечная недостаточность

ОТС – Относительная толщина стенок

ПКА – Правая коронарная артерия

ПНА – Передняя нисходящая артерия

РЧА – Радиочастотная абляция

САД – Систолическое артериальное давление

СД – Сахарный диабет

СН – Сердечная недостаточность

СНС – Симпатическая нервная система

ССЗ – Сердечно-сосудистые заболевания

ТЗС ЛЖ – Толщина задней стенки левого желудочка

ТМЖП – Толщина межжелудочковой перегородки

ТП – Трепетание предсердий

ТЭС – Транскраниальная электростимуляция

ФВ – Фракция выброса

ФЖ – Фибрилляция желудочков

ФП – Фибрилляция предсердий

ХОБЛ – Хроническая обструктивная болезнь легких

ЦНС – Центральная нервная система

ЧКВ – Чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – Частота сердечных сокращений

ЭК – Электрическая кардиоверсия

ЭКГ – Электрокардиография

Эхо КГ – Эхокардиография

AV – Атриовентрикулярный

NMDA – N-methyl-d-aspartate

tACS – Transcranial alternating current stimulation

tDCS – Transcranial direct current stimulation

tPCS – Transcranial pulsed current stimulation

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверков, О. В. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / О. В. Аверков, Д. В. Дупляков, М. Ю. Гиляров // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 11. – С. 251–310.
2. Активация опиатных рецепторов изменяет устойчивость сердца к ишемическим и реперфузионным повреждениям / Л. Н. Маслов, Ю. Б. Лишманов, Г. Д. Гросс [и др.] // Российский научно-практический рецензируемый журнал. – 2002. – С. 67–78.
3. Андреева, Н. Н. Транскраниальная электростимуляция / И. Н. Андреева, И. В. Акишина // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7. – № 1. – С. 22–27.
4. Антиаритмические эффекты агониста μ - и δ - опиатных рецепторов даларгина и блокатора опиатных рецепторов налоксона при экспериментальной жировой эмболии головного мозга. Актуальные вопросы экспериментальной кардиологии / Э. А. Филиппов, А. Т. Тепляков, Е. В. Гракова, А. В. Андриянова // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – Т. 30. – № 2. – С. 116–124.
5. Артериальные тромбозы большого круга кровообращения / О. Я. Васильцева, И. Н. Ворожцова, А. А. Горлова, И. Х. Селиванова // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95. – № 9. – С. 773–779.
6. Ахмедова, Э. Б. Определение нарушений вегетативной нервной системы в кардиологической практике: фокус на анализ вариабельности сердечного ритма / Э. Б. Ахмедова, Б. У. Марданов, М. Н. Мамедов // Рациональная фармакотерапия. – 2015. – Т. 11. – № 4 – С. 426–430.
7. Биологические маркеры в стратификации риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии: настоящее и будущее / В. Л. Останко, Т. П. Калачева, Е. В. Калюжина [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Т. 17. – № 4. – С. 264–280.

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

9. Богатырева, М. М.-Б. Поздние потенциалы желудочков: значимость в клинической практике / М. М.-Б. Богатырева // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 6. – № 20. – С. 4–14.

10. Бокерия, Л. А. Имплантируемые кардиоверторы-дефибрилляторы – основной метод профилактики внезапной сердечной смерти / Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревитшвили, Н. М. Неминуций // Инновационная медицина Кубани. – 2017. – Т. 5. – № 1. – С. 49–56.

11. Борисенко, В. Г. Повышение устойчивости миокарда к ишемии методом ТЭС-терапии : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16, 14.00.06 / Борисенко Виктор Геннадьевич. – Краснодар, 2009. – 99 с.

12. Ватутин, Н. Т. Эффективность фармакологического пре- и посткондиционирования с применением аденозина в профилактике реперфузионного повреждения у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Н. Т. Ватутин, А. Н. Шевелёк, В. С. Колесников // Архивъ внутренней медицины. – 2018. – Т. 8. – № 1. – С. 29–35.

13. Влияние транскраниальной электростимуляции на выносливость крыс с разной устойчивостью к стрессу / А. С. Липатова, П. П. Поляков, А. Х. Каде [и др.] // Биомедицина. – 2018. – № 1. – С. 84–91.

14. Влияние ТЭС-терапии на исходы острого адреналинового повреждения сердца у крыс / А. И. Трофименко, А. Х. Каде, В. П. Лебедев [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – Т. 140. – № 5. – С. 174–180.

15. Влияние ТЭС-терапии на содержание провоспалительных цитокинов при экспериментальном инфаркте миокарда у крыс / С. О. Апсаямова, А. Х. Каде, С. А. Занин [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – Т. 140. – № 5. – С. 25–28.

16. Влияние ТЭС-терапии на состояние кардиомиоцитов крыс с экспериментальным инфарктом миокарда / В. Г. Борисенко, А. Х. Каде,

Е. А. Губарева [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2008. – Т. 104. – № 5. – С. 28–30.

17. Влияние ТЭС-терапии на цитокиновый профиль больных с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области в послеоперационной период / А. Х. Каде, А. Ю. Туровая, Н. Н. Ишханян [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 11-2. – С. 91–92.

18. Возможности лечения тревожных расстройств с использованием препарата Тенотен / С. Н. Иллариошкин, М. А. Домашенко. М. В. Ершова, К. К. Хачева // Нервные болезни. – 2018. – № 3. – С. 33–39.

19. Воржцова, И. Н. Сравнительный анализ факторов риска развития эмболического инсульта / И. Н. Воржцова, О. Я. Васильева, А. А. Горлова // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – Т. 109. – № 1. – С. 49–53.

20. Воробьева, Д. О. Осложнения процедуры радиочастотной абляции устьев легочных вен при фибрилляции предсердий / О. Д. Воробьева, В. А. Снежицкий // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – № 1. – С. 13–19.

21. Гараджаев, Я. Б. Факторы прогноза внезапной смерти у больных с инфарктом миокарда после тромболитической терапии / Я. Б. Гараджаев, Х. Э. Чарыев, Б. А. Аллабердыева // Евразийский кардиологический журнал. – 2019. – № S1. – С. 205–206.

22. Гейн, С. В. Опиоидные пептиды в регуляции секреторной активности макрофагов перитонеальной полости мышей при стрессе / С. В. Гейн, Т. А. Баева // Вестник Пермского университета. Серия: Биология. – 2019. – № 1 – С. 109–115.

23. Гиперсимпатикотония в развитии гипертрофии миокарда левого желудочка и возможности бета-блокаторов для регресса / О. Д. Остроумова, А. И. Кочетков, М. В. Лопухина, Е. Е. Павлеева // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 9. – С. 77–88.

24. Глущенко, В. А. Сердечно-сосудистая заболеваемость – одна из важнейших проблем здравоохранения / В. А. Глущенко, Е. К. Иркиенко // Медицина и организация здравоохранения. – 2019. – Т. 4. – № 1. – С. 56–63.

25. Гордеева, Е. К. Применение ТЭС-терапии в комплексном лечении стабильной стенокардии напряжения II-III функционально класса / Е. К. Гордеева, А. Х. Каде // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 3. – С. 43–46.

26. Горизонтов, П. Д. Гомеостаз / П. Д. Горизонтов. – М. : Медицина, 1981. – 576 с.

27. ГОСТ Р 52379-2005. Национальный стандарт Российской Федерации. Надлежащая клиническая практика : издание официальное: утвержден и введен в действие Приказом Ростехрегулирования от 27.09.2005 № 232 ст: дата введения : 01.04. 2006. – М. : Стандартинформ, 2006. – С. 34.

28. Губарева, Е. А. Влияние ТЭС-терапии на показатели прооксидантно-антиоксидантной системы при остром инфаркте миокарда (экспериментально-клиническое исследование) : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16 / Губарева Елена Александровна. – Краснодар, 2009 – 191 с.

29. Дегтярев, В. П. Нейрофизиология. Учебник / В. П. Дегтярев, С. С. Перцов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 496 с.

30. Десять ведущих причин смерти в мире / ВОЗ // Информационный бюллетень. – 2020. – URL : <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата обращения: 22.08.2023).

31. Дефицит калия и магния, их роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и возможность коррекции / Г. А. Барышникова, С. А. Чорбинская, И. И. Степанова, О. Е. Блохина // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21. – № 1. – С. 67–73.

32. Динамика аритмических событий при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST после фармакоинвазивной реваскуляризации / В. Э. Олейников, Е. А. Шиготарова, А. В. Кулюцин [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13. – № 1. – С. 25–30.

33. Дмитриева, Н. В. Системная электрофизиология. Системный анализ электрофизиологических процессов / Дмитриева Н. В. 2-е изд. – М. : Либроком, 2020. – 252 с.

34. Желудочковые аритмии при инфаркте миокарда: предикторы возникновения, лечение, профилактика (научный обзор) / В. А. Шульман,

Е. Ю. Пелипецкая, С. Е. Головенкин, Ю. В. Орлова // Сибирское медицинское обозрение. – 2019. – № 3. – С. 10–15.

35. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020 / Д. С. Лебедев, Е. Н. Михайлов, Н. М. Неминуций [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – № 7. – С. 128–189.

36. Заболотных, В. А. Лечение симптоматических артериальных гипертензий стимуляцией опиоидных систем мозга / В. А. Заболотных, И. И. Заболотных // В сб.: Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования. – СПб., 1998 – С. 417–420.

37. Затонская, Е. В. Распространенность и клиническое значение нарушений ритма сердца / Е. В. Затонская, Г. В. Матюшин, Н. Г. Гоголашвили // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13. – № 3. – С. 403–408.

38. Зыков, М. В. Патогенетические и клинические аспекты фибрилляции предсердий при инфаркте миокарда / М. В. Зыков, О. Л. Барбараш // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – № 2. – С. 4307.

39. Иванова, А. С. Влияние катехоламинов на показатели гемостаза при ишемической болезни сердца / А. С. Иванова, М. Л. Касяник // Вестник восстановительной медицины. – 2022. – Т. 21. – № 3. – С. 129–136.

40. Киличев, А. А. Оценка частоты встречаемости желудочковой аритмии у больных с Q-инфарктом миокарда / А. А. Киличев // Евразийский кардиологический журнал. – 2019. – № S1. – С. 209.

41. Кириченко, А. А. Кардиопротективные эффекты эплеренона / А. А. Кириченко // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20. – № 1. – С. 15–20.

42. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека / А. М. Чаулин, Л. С. Карсян, Е. В. Базюк [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59. – № 11. – С. 66–75.

43. Клинические и электрофизиологические предикторы эффективности радиочастотной абляции у больных с фибрилляцией предсердий (Обзор) / С. П. Лещинский, Г. Г. Иванов, Н. А. Чуйко [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Медицина. – 2016. – № 1. – С. 24–33.

44. Клинические рекомендации и мнение экспертов по применению антиаритмических препаратов в реальной практике / О. Н. Миллер, А. В. Сыров, В. Л. Дощицин [и др.] // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 2. – № 5. – С. 43–50.

45. Концевая, А. В. Биомаркеры в прогнозировании сердечно-сосудистого риска: новые возможности тропонина I / А. В. Концевая, А. О. Мырзаматова, О. М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19. – № 3. – С. 2584.

46. Концептуальная модель системного анализа и оценки биоэлектрического поля сердца человека / В. М. Яковлев, Р. В. Висков, О. О. Загарских [и др.] // Омский научный вестник. – 2002. – № 21. – С. 112–113.

47. Коррекция изменений в работе антиоксидантной системы методом ТЭС-терапии у крыс с экспериментальным инфарктом миокарда / Е. А. Губарева, А. Х. Каде, И. И. Павлюченко [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2010. – № 12. – С. 28–29.

48. Коррекция уровня β -эндорфинов в сыворотке крови больных с инфарктом миокарда методом ТЭС-терапии / Е. А. Губарева, А. Х. Каде, Н. В. Измайлова [и др.] // Современные наукоемкие технологии. – 2010. – № 10. – С. 45–46.

49. Ласукова, Т. В. Опиоидная система, ее возможная роль в механизме адаптации организма спортсменов к действию гипоксии / Т. В. Ласукова, С. В. Низкодубова, Е. Ю. Мухтобарова // Вестник Томского государственного педагогического университета. – 2013. – Т. 12. – № 140. – С. 215–220.

50. Лебедев, В. П. Об опиатном механизме транскраниальной электроанальгезии у крыс и мышей / В. П. Лебедев, А. Б. Савченко, Н. И. Петряевская // Физиология СССР Им. И. М. Сеченова. – 1988. – Т. 74. – № 9. – С. 1249–1256.

51. Лебедев, В. П. ТЭС-терапия для коррекции синдрома дефицита эндорфинов / В. П. Лебедев, А. В. Малыгин, С. В. Трусков // Главный врач Юга России. – 2021. – Т. 76. – № 1. – С. 20–21.

52. Лебедев, Д. С. Катерная абляция фибрилляции предсердий: вчера, сегодня, завтра / Д. С. Лебедев // Инновационная медицина Кубани. – 2017. – Т. 5. – № 1. – С. 57–65.

53. Лоллини, В. А. Этические комитеты и их роль в сфере медицинских технологий / В. А. Лоллини, О. Г. Величанская, Е. А. Дикарева // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2019. – Т. 18. – № 4. – С. 113–118.

54. Макарычев, В. А. Интегральная оценка сердечной деятельности на основе симметричного подхода к анализу ЭКГ / В. А. Макарычев, Н. В. Дмитриева, В. И. Бадилов // Физиология человека. – 1992. – Т. 18. – № 1. – С. 136–140.

55. Маслов, Л. Н. Роль эндогенной опиоидной системы регуляции функционального состояния сердца / Л. Н. Маслов, А. В. Мухомедзянов, Ю. Б. Лишманов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2016. – Т. 102. – № 9. – С. 1017–1029.

56. Место катетерной абляции в лечении «рубцовых» желудочковых тахикардий / С. Е. Мамчур, Т. Ю. Чичкова, Е. А. Хоменко, М. П. Романова // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 8. – № 4. – С. 93–102.

57. Михин, В. П. Структура госпитализации и антитромботическая терапия у больных фибрилляцией предсердий в сочетании с ишемической болезнью сердца (данные регистра рекуваза ФП-Курск) / В. П. Михин, Ю. В. Масленникова, М. М. Лукьянов // Архив внутренней медицины. – 2017. – № 3. – С. 218–221.

58. Наджелудочковые тахикардии / Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 16. 10.2020 г. Протокол № 38/2-3-4) // Клинические рекомендации. – 2020. – URL : https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_NT.pdf?ysclid=lu5tqns1ap442372196 (дата обращения: 16.06.2022).

59. Никифоров, В. С. Электрокардиографические предикторы внезапной сердечной смерти / В. С. Никифоров, К. В. Метсо // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20. – № 5. – С. 29–33.

60. Овечкин, А. М. Безопиоидная анестезия и анальгезия – дань моде или веление времени? / А. М. Овечкин, С. В. Сокологорский, М. Е. Политов // Новости хирургии. – 2019. – Т. 27. – № 6. – С. 700–715.

61. Округин, С. А. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»: эпидемиологический мониторинг острых коронарных катастроф / С. А. Округин, Е. А. Кужелева, А. А. Гарганеева // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 7. – № 1. – С. 76–83.

62. Опиоидные пептиды: физиологическая роль, молекулярные механизмы и фармакологическая активность / М. У. Сергалиева, А. А. Цибизова, Т. А. Кринцова, М. А. Самотруева // Российский журнал боли. – 2023. – Т. 21. – № 3. – С. 43–49.

63. Осадчий, О. Е. Гипокалиемия – клиническое значение и роль в механизмах аритмогенеза сердца / О. Е. Осадчий // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – Т. 26. – № 4. – С. 94–106.

64. О состоянии центральной гемодинамики человека на фоне транскраниальных электрических воздействий, стимулирующих опиоидные структуры мозгового ствола / В. П. Лебедев, А. Б. Фан, Я. С. Кацнельсон [и др.] // Физиология человека. – 1991. – Т. 17. – № 3. – С. 41–46.

65. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / О. Л. Барбараш, Д. В. Дупляков, Д. А. Затейщиков [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – № 4. – С. 149–202.

66. Параметры ремоделирования миокарда у пациентов с поздним внутрисенцовыми коронарными рестенозами / В. В. Слухов, С. В. Кадин, А. Ф. Аглиуллин, А. П. Мамаева // Кардиология. – 2020. – № 3. – С. 105–108.

67. Постол, А. С. ИКД-терапия на современном этапе: возможности в снижении неадекватных шоков / А. С. Постол, А. Б. Выговский, Н. М. Неминуций // Медицинский альманах. – 2018. – Т. 52. – № 1. – С. 88–95.

68. Предикторы реперфузионного синдрома миокарда: современный взгляд на вопрос и актуальные проблемы. Часть 1: Реперфузионные аритмии,

необратимое повреждение и оглушение миокарда (обзор литературы) / Г. Г. Хубулава, К. Л. Козлов, А. Н. Шишкевич [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20. – № 2. – С. 20–26.

69. Предсердные тахикардии и трепетание предсердий: основы диагностики и современные возможности терапии / Ю. А. Бунин, С. В. Миклишанская, Е. А. Золозова, В. В. Чигинева // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – Т. 15. – № 1. – С. 115–124.

70. Применение транскраниальной электростимуляции для купирования стресс-инуцированной артериальной гипертензии у студентов вузов / А. Х. Каде, О. Д. Ковальчук, А. Ю. Туровая, Е. А. Губарева // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 5. – С. 79–81.

71. Проблема синдрома реперфузии миокарда при эндоваскулярном лечении ишемической болезни сердца / А. М. Киябаев, Т. Ж. Егембердиев, А. Т. Кодасбаев [и др.] // Вестник Казанского Национального медицинского университета. – 2022. – № 1. – С. 146–152.

72. Пчелинцев, В. П. Перекисное окисление липидов и вариабельность сердечного ритма у больных с ишемической болезнью сердца с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий / В. П. Пчелинцев, И. В. Симагина // Современные проблемы науки и образования. – 2009. – № 5. – С. 96–98.

73. Распространенность и распределение аритмий в первые сутки острого инфаркта миокарда с элевацией ST при проведении реперфузионной терапии / М. М. Демидова, Н. Н. Бурова, О. И. Кунина [и др.] // Вестник аритмологии. – 2015. – № 97. – С. 12–17.

74. Роль активных форм кислорода и редокс-чувствительных протеинкиназ в инфаркт-лимитирующем эффекте опиоидного пептида дельторфина II при реперфузии сердца у крыс / С. В. Попов, А. В. Мухомедзянов, М. Сиротина [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2023. – Т. 8. – № 2. – С. 254–262.

75. Роль кардиальной опиоидэргической системы в морфогенезе сердца и кардиопротекции / Е. Н. Сазонова, Н. А. Цимбалист, Е. Ю. Самарина [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2020. – № 3. – С. 144–151.

76. Саливончик, Д. П. Антиаритмическая терапия: риск и польза / Д. П. Саливончик // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2018. – Т. 2. – № 2. – С. 438–449.

77. Связь фибрилляции предсердий с поражением коронарного русла (по данным регистра коронарной ангиографии) / Е. И. Ярославская, В. А. Кузнецов, И. С. Бессонов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24. – № 7. – С. 12–18.

78. Сердечно-сосудистые заболевания. Информационный бюллетень: Всемирная организация здравоохранения. – 2020. – URL : [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (дата обращения: 03.04.2021).

79. Синдром реперфузии миокарда: патогенез, клиника, диагностика / Г. Г. Хубулава, А. Н. Шишкевич, С. С. Михайлов, Е. Ю. Бессонов // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2020. – Т. 22. – № 1. – С. 196–200.

80. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, рака, диабета, хронических респираторных заболеваний / Росстат Федеральная служба государственной статистики. – 2020. – URL : <https://rosstat.gov.ru/?%25> (дата обращения: 12.06.2022).

81. Современные методы лечения в интервенционной аритмологии / А. Н. Богачевский, Ю. И. Асеева, С. А. Богачевская, В. Ю. Бондарь // Дальневосточный медицинский журнал. – 2017. – № 2. – С. 26–31.

82. Стресс (общий адаптационный синдром): лекция / Л. О. Гуцол, Е. В. Гузовская, С. Н. Серебренникова, И. Ж. Семинский // Байкальский медицинский журнал. – 2022. – Т. 1. – № 1 – С. 70–80.

83. Судаков, К. В. Общая теория функциональных систем / К. В. Судаков. – М. : Медицина, 1984. – 223 с.

84. Тарасов, А. В. Сравнение эффективности антиаритмической терапии в послеоперационном периоде катетерной изоляции устьев легочных вен для профилактики ранних рецидивов предсердных тахиаритмий в рамках исследования ПРУФ / А. В. Тарасов, К. В. Давтян, С. Ю. Марцевич // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13. – № 1. – С. 18–24.

85. Транскраниальная электростимуляция: учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования / Ю. А. Толоконников, А. А. Крутов, Т. Ю. Семиглазова [и др.]. – СПб. : НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2021. – 52 с.

86. Транскраниальная электростимуляция как эффективный физиотерапевтический метод / Ю. Ю. Бяловский, С. В. Булатецкий, И. С. Ракитина [и др.] // Врач. – 2019. – № 1. – С. 17–26

87. Транскраниальная электростимуляция постоянным током с высоким разрешением (Обзор литературы) / А. Г. Пойдашева, И. С. Бакулин, Д. Ю. Лагода [и др.] // Успехи физиологических наук. – 2021. – Т. 52. – № 1. – С. 3–15.

88. Транскраниальное электровоздействие в лечении вегетососудистой дистонии / Г. А. Акимов, В. А. Заболотных, В. П. Лебедев [и др.] // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1991. – Т. 91. – № 7. – С. 75–78.

89. Трепетание предсердий: современное состояние проблемы с клинических позиций / К. В. Потапова, В. П. Носов, Л. Ю. Королева, Н. В. Аминева // Кардиология. – 2020. – Т. 60. – № 1. – С. 70–80.

90. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 / М. Г. Аракелян, Л. А. Бокерия, Е. Ю. Васильева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – № 7. – С. 190–260.

91. Фибрилляция предсердий и желудочковые аритмии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: возможности фармакотерапии и немедикаментозного лечения / Ю. А. Бунин, С. В. Миклишанская, В. В. Чигинева [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2018. – Т. 14. – № 4. – С. 605–611.

92. Фибрилляция предсердий и один балл по шкале CHA2DS2VASc — существует ли проблема в клинической практике? / Е. И. Баранова, В. А. Павлова, В. А. Ионин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 3. – С. 42–48.

93. Функциональные и метаболические эффекты симпато-адреналовой системы и стресс: монография / С. О. Тапбергенов, Т. С. Тапбергенов, N. Nahn, Б. С. Советов. – М. : Издательский дом Академии Естествознания, 2019. – 183 с.

94. Хабаров, С. В. Эффективность метода транскраниальной электростимуляции в акушерстве и гинекологии / С. В. Хабаров, К. А. Хадарцева, М. В. Панышина // Вопросы курортологии и лечебной физкультуры. – 2021. – Т. 98. – № 4. – С. 62–69.

95. Чаулин, А. М. Биомаркеры острого инфаркта миокарда: диагностическая и прогностическая ценность. Часть 1 / А. М. Чаулин, Д. В. Дупляков // Клиническая практика. – 2020. – Т. 11. – № 3. – С. 75–84.

96. Чернышева, О. В. Психофизиология стресса и посттравматического стрессового расстройства у военнослужащих: учебное пособие / О. В. Чернышева, С. В. Булатецкий. – Рязань : Концепция, 2015. – 148 с.

97. Шкала оценки риска феномена no-reflow при чрескожных коронарных вмешательствах у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / И. С. Бессонов, В. А. Кузнецов, Е. А. Горбатенко [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2020. – Т. 24. – № 3S. – С. 68–76.

98. Эффекты применения транскраниальной электростимуляции в тренировочном процессе у высококвалифицированных спортсменов различных видов спорта / Ю. В. Корягина, Л. Г. Рогулева, С. В. Нопин, Г. Н. Тер-Акопов // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2020. – Т. 97. – № 5. – С. 70–79.

99. Эффекты транскраниальной электростимуляции при экспериментальном ишемическом инсульте и черепномозговой травме / С. А. Занин, А. Х. Каде, А. И. Трофименко [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2016. – Т. 10. – № 3. – С. 45–49.

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

101. Якушин, С. С. Инфаркт миокарда / С. С. Якушин, Н. Н. Никулина, С. В. Селезнев. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 240 с.

102. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet

therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / M. Valgimigli, H. Bueno, R. A. Byrne [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39. – № 3. – P. 213–260.

103. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Ibanez, S. James, S. Agewall [et al.] // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39. – № 2. – P. 119–177.

104. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation / C. T. January, L. S. Wann, H. Calkins [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 74. – № 1. – P. 104–132.

105. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk / F. Mach, C. Baigent, A. L. Catapano [et al.] // *European Heart Journal*. – 2020. – Vol. 41. – № 1. – P. 111–188.

106. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia / J. Brugada, G. K. Demosthenes, E. Arbelo [et al.] // *Russian Journal of Cardiology*. – 2020. – Vol. 25. – № 7. – P. 201–260.

107. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European heart rhythm association (EHRA) of the ESC / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42. – № 5. – P. 373–498.

108. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) / R. A. Byrne, X. Rossello, J. J. Coughlan [et al.] // *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*. – 2024. – Vol. 13. – № 1. – P. 55–161.

109. Aberrancy masquerading as ventricular tachycardia: Importance of invasive electrophysiology study for diagnosis of wide complex tachycardias / J. William, P. M. Kistler Mbbd, J. M. Kalman [et al.] // *Journal Electrocardiology*. – 2024. – Vol. 85. – P. 50–57.

110. Abrimian, A. Endogenous Opioid Peptides and Alternatively Spliced Mu Opioid Receptor Seven Transmembrane Carboxyl-Terminal Variants / A. Abrimian, T. Kraft, Y. X. Pan // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22. – № 7. – P. 37–39.

111. A case report and literature review: pheochromocytoma-mediated takotsubo cardiomyopathy, which is similar to acute myocardial infarction / Z. Zhang, X. Guo, J. Wang [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1–7.

112. Alcohol and the risk of all-cause death, atrial fibrillation, ventricular arrhythmia, and sudden cardiac arrest / Y. G. Kim, D. Y. Kim, S. Y. Roh [et al.] // *Scientific Reports*. – 2024. – Vol. 14. – № 1. – P. 5053.

113. Aldosterone Antagonist Therapy and Mortality in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Without Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis / K. Dahal, A. Hendrani, S. P. Sharma [et al.] // *JAMA Internal Medicine*. – 2018. – Vol. 178. – № 7. – P. 913–920.

114. Altered adrenergic response in myocytes bordering a chronic myocardial infarction underlies in vivo triggered activity and repolarization instability / E. Dries, M. Amoni, B. Vandenberg [et al.] // *The Journal of Physiology*. – 2020. – Vol. 598. – № 14. – P. 2875–2895.

115. American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Drug-Induced Arrhythmias: A Scientific Statement from the American Heart Association / J. E. Tisdale, M. K. Chung, K. B. Campbell [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142. – № 15. – P. 214–233.

116. Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibition in Acute Myocardial Infarction / M. A. Pfeffer, B. Claggett, E. F. Lewis [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 385. – № 20. – P. 1845–1855.

117. Anodal Transcranial Pulsed Current Stimulation: The Effects of Pulse Duration on Corticospinal Excitability / S. Jaberzadeh, A. Bastani, M. Zoghi [et al.] // Public Library of Science one. – 2015. – Vol. 10. – № 7. – P. e0131779.

118. Antagonism of N/OFQ attenuates externalization of β 1-adrenergic receptor and ventricular arrhythmias in acute myocardial ischemia rat model / Y. Han, C. Xiong, L. Z. Zhang [et al.] // European Journal of Pharmacology. – 2022. – Vol. 929. – P. 175139.

119. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics / A. K. Malakar, D. Choudhury, B. Halder [et al.] // Journal of Cell Physiology. – 2019. – Vol. 234. – № 10. – P. 16812–16823.

120. Association Between Atrial Fibrillation and Sudden Cardiac Death: Pathophysiological and Epidemiological Insights / V. Waldmann, X. Jouven, K. Narayanan [et al.] // Circulation Research. – 2020. – Vol. 127. – № 2. – P. 301–309.

121. Association of opioid use disorder with outcomes of hospitalizations for acute myocardial infarction in the United States / N. Ascandar, A. Vadlakonda, A. Verma [et al.] // Clinics (Sao Paulo). – 2023. – Vol. 78. – P. 100251.

122. A Systematic Review of Noninvasive Brain Stimulation for Opioid Use Disorder / H. B. Ward, M. J. Mosquera, J. Suzuki, T. Y. Mariano // Neuromodulation. – 2020. – Vol. 23. – № 3. – P. 301–311.

123. A systematic review of randomized controlled trials on efficacy and safety of transcranial direct current stimulation in major neurodevelopmental disorders: ADHD, autism, and dyslexia / M. A. Salehinejad, E. Ghanavati, B. Glinski [et al.] // Brain and Behavior. – 2022. – Vol. 12. – № 9. – P. e2724.

124. Atrial fibrillation / B. Brundel, X. Ai, M. T. Hills [et al.] // Nature Reviews Disease Primers. – 2022. – Vol. 8. – № 21.

125. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes / L. Staerk, J. A. Sherer, D. Ko [et al.] // Circulation Research. – 2017. – Vol. 120. – № 9. – P. 1501–1517.

126. Atrial fibrillation is associated with sudden cardiac death: a systematic review and metaanalysis / P. Rattanawong, S. Upala, T. Riangwiwat [et al.] // Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology. – 2018. – Vol. 51. – № 2. – P. 91–104.

127. Atrial fibrosis heterogeneity is a risk for atrial fibrillation in pigs with ischaemic heart failure / Z. Zhang, J. Vlcek, V. Pauly [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2024. – Vol. 54. – № 4. – P. e14137.

128. Automatic measurement of short-term variability of repolarization to indicate ventricular arrhythmias in a porcine model of cardiac ischaemia / V. Loen, A. Smoczynska, A. Aranda Hernandez [et al.] // *Europace*. – 2023. – Vol. 25. – № 11. – P. euad341.

129. Autonomic nervous system response to remote ischemic conditioning: heart rate variability assessment / D. Noronha Osório, R. Viana-Soares, J. P. Marto [et al.] // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 211.

130. Behzadi, M. Opioids and Cardiac Arrhythmia: A Literature Review / M. Behzadi, S. Joukar, A. Beik // *Medical Principles and Practice*. – 2018. – Vol. 27. – № 5. – P. 401–414.

131. Beta-blockers in cardiac arrhythmias-Clinical pharmacologist's point of view / L. Wołowiec, G. Grzešek, J. Osiak [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2023. – Vol. 13.

132. Bhar-Amato, J. Ventricular Arrhythmia after Acute Myocardial Infarction: «The Perfect Storm» / J. Bhar-Amato, W. Davies, S. Agarwal // *Agarwal Arrhythmia & Electrophysiology Review*. – 2017. – Vol. 6. – № 3. – P. 134–139.

133. Bland, N. S. Current challenges: the ups and downs of tACS / N. S. Bland, M. V. Sale // *Experimental Brain Research*. – 2019. – Vol. 237. – № 12. – P. 3071–3088.

134. Bonnefond, M. Communication between Brain Areas Based on Nested Oscillations / M. Bonnefond, S. Kastner, O. Jensen // *eNeuro*. – 2017. – Vol. 4 – № 2.

135. Boosting the LTP-like plasticity effect of intermittent theta-burst stimulation using gamma transcranial alternating current stimulation / A. Guerra, A. Suppa, M. Bologna [et al.] // *Brain Stimulation*. – 2018. – Vol. 11. – № 4. – P. 734–742.

136. Bragg, S. Arrhythmias and Sudden Cardiac Death / S. Bragg, B. Brown, A. O. DeCastro // *Primary Care: Clinics in Office Practice*. – 2024. – Vol. 51. – № 1. – P. 143–154.

137. Bugger, H. Mitochondrial ROS in myocardial ischemia reperfusion and remodeling / H. Bugger, K. Pfeil // *Biochimica et Biophysica Acta Molecular Basis of Disease*. – 2020. – Vol. 1866. – № 7. – P. 165768.

138. Buja, L. M. Pathobiology of cardiovascular diseases: an update / L. M. Buja, G. Ottaviani, R. N. Mitchell // *Cardiovascular Pathology*. – 2019. – Vol. 42. – P. 44–53.
139. Buja, L. M. Pathobiology of Myocardial Ischemia and Reperfusion Injury: Models, Modes, Molecular Mechanisms, Modulation, and Clinical Applications / L. M. Buja // *Cardiology in Review*. – 2023. – Vol. 31. – № 5. – P. 252–264.
140. Calcium Handling Defects and Cardiac Arrhythmia Syndromes / K. Kistamás, R. Veress, B. Horváth [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 72.
141. Cardiac Alternans Occurs through the Synergy of Voltage- and Calcium-Dependent Mechanisms / M. T. Hoang-Trong, A. Ullah, W. J. Lederer, M. S. Jafri // *Membranes (Basel)*. – 2021. – Vol. 11. – № 10. – P. 794.
142. Cardiac arrhythmias in STEMI patients in ICU: study on occurrence in first 48 h and correlation with age, sex, infarction site, and risk factors / M. Alkatib, A. R. N. Alkotyfan, M. M. Alshaghel, M. Shamiyeh // *Annals of Medicine & Surgery (Lond)*. – 2023. – Vol. 85. – № 10. – P. 4824–4829.
143. Cardiac innervation and sudden cardiac death / K. Fukuda, H. Kanazawa, Y. Aizawa [et al.] // *Circulation Research*. – 2015. – Vol. 116. – № 12. – P. 2005–2019.
144. Cardiac MRI Endpoints in Myocardial Infarction Experimental and Clinical Trials: JACC Scientific Expert Panel / B. Ibanez, A. H. Aletras, A. E. Arai [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 74. – № 2. – P. 238–256.
145. Cardiac sympathetic innervation network shapes the myocardium by locally controlling cardiomyocyte size through the cellular proteolytic machinery / N. Pianca, A. Di Bona, E. Lazzeri [et al.] // *The Journal of Physiology*. – 2019. – Vol. 597. – № 14. – P. 3639–3656.
146. Cardiac TRPV1 afferent signaling promotes arrhythmogenic ventricular remodeling after myocardial infarction / K. Yoshie, P. S. Rajendran, L. Massoud [et al.] // *JCI Insight*. – 2020. – Vol. 5. – P. e124477.
147. Cardiogenic shock in intensive care units: evolution of prevalence, patient profile, management and outcomes 1997–2012 / E. Puymirat, J. Y. Fagon, P. Aegerter [et al.] // *European Journal of Heart Failure*. – 2017. – Vol. 19. – № 2. – P. 192–200.

148. Cardiomyocyte calcium handling in health and disease: Insights from in vitro and in silico studies / H. Sutanto, A. Lyon, J. Lumens [et al.] // *Progress in biophysics and molecular biology*. – 2020. – Vol. 157. – P. 54–75.

149. Catheter Ablation of Refractory Ventricular Fibrillation Storm After Myocardial Infarction / Y. Komatsu, M. Hocini, A. Nogami [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139. – № 20. – P. 2315–2325.

150. Causal association of metformin treatment with diverse cardiovascular diseases: a Mendelian randomization analysis / K. Li, P. Liu, J. Ye [et al.] // *Aging (Albany NY)*. – 2024. – Vol. 16. – № 9. – P. 7668–7682.

151. Central stress pathways in the development of cardiovascular disease / J. Braun, M. Patel, T. Kamenewa [et al.] // *Clinical Autonomic Research*. – 2024. – Vol. 34. – № 1. – P. 99–116.

152. Chang, S. The Application of Transcranial Electrical Stimulation in Sports Psychology / S. Chang // *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. – 2022. – № 13. – P. 1008346.

153. Chen, Y. Ferroptosis contributes to catecholamine-induced cardiotoxicity and pathological remodeling / Y. Chen, X. Guo, Y. Zeng // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2023. – Vol. 207. – P. 227–238.

154. Chronic stress and body composition disorders: implications for health and disease / C. Stefanaki, P. Pervanidou, D. Boschiero, G. Chrousos // *Hormones (Athens)*. – 2018. – Vol. 17. – № 1. – P. 33–43.

155. Chronic Stress, Exercise and Cardiovascular Disease: Placing the Benefits and Risks of Physical Activity into Perspective / B. A. Franklin, A. Rusia, C. Haskin-Popp, A. Tawney // *Journal Environmental Research and Public Health*. – 2021. – Vol. 18. – № 18. – P. 1–39.

156. Cissom, C. Dynorphins in Development and Disease: Implications for Cardiovascular Disease / C. Cissom, J. J. Paris, Z. Shariat-Madar // *Current Molecular Medicine*. – 2020. – Vol. 20. – № 4. – P. 259–274.

157. Clinical neurocardiology defining the value of neuroscience-based cardiovascular therapeutics / K. Shivkumar, O. A. Ajijola, I. Anand [et al.] // *The Journal Physiology*. – 2016. – Vol. 594. – № 14. – P. 3911–3954.

158. Clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of chronic tinnitus in Japan / K. Ogawa, S. Hiroaki, M. Takahashi [et al.] // *Auris Nasus Larynx*. – 2020. – Vol. 47. – № 1. – P. 1–6.

159. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial / M. Gimbel, K. Qaderdan, L. Willemsen [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – № 10233. – P. 1374–1381.

160. Comparative analysis of the cardioprotective properties of opioid receptor agonists in a rat model of myocardial infarction / L. N. Maslov, Y. B. Lishmanov, P. R. Oeltgen [et al.] // *Academic Emergency Medicine*. – 2010. – Vol. 17. – № 11. – P. 1239–1246.

161. Comparative Effectiveness of Aspirin Dosing in Cardiovascular Disease / W. S. Jones, H. Mulder, L. M. Wruck [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 384. – № 21. – P. 1981–1990.

162. Comparative Study: Cardioprotective Effects of High-Intensity Interval Training Versus Ischaemic Preconditioning in Rat Myocardial Ischaemia-Reperfusion / J. Y. Zhang, S. K. Fu, H. L. Tai [et al.] // *Life (Basel)*. – 2024. – Vol. 14. – № 3. – P. 310.

163. Complementary role of oxytocin and vasopressin in cardiovascular regulation / E. Szczepanska-Sadowska, A. Wsol, A. Cudnoch-Jedrzejewska, T. Żera // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22. – № 21. – P. 11465.

164. Complex electrophysiological remodelling in postinfarction ischemic heart failure / B. Hegyi, J. Bossuyt, L. G. Griffiths [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2018. – Vol. 115. – № 13. – P. E3036–E3044.

165. Complications and mortality after catheter ablation of ventricular arrhythmias: risk in VT ablation (RIVA) score / S. Mathew, T. Fink, S. Feickert [et al.] // *Clinical Research in Cardiology*. – 2022. – Vol. 111. – № 5. – P. 530–540.

166. Coronary events in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: a prespecified sub-analysis of the ANAFIE registry / M. Nakamura, H. Inoue,

T. Yamashita [et al.] // Cardiovascular Intervention and Therapeutics. – 2024. – Vol. 39. – № 2. – P. 145–155.

167. Critical Requirements for the Initiation of a Cardiac Arrhythmia in Rat Ventricle: How Many Myocytes? / A. Ullah, M. T. Hoang-Trong, W. J. Lederer [et al.] // Cells. – 2022. – Vol. 11. – № 12. – P. 1878.

168. [D-Ala2, D-Leu5]-enkephalin (DADLE) provides protection against myocardial ischemia reperfusion injury by inhibiting Wnt/ β -Catenin pathway / L. Liu, Y. Sun, Y. Wang [et al.] // BMC Cardiovascular Disorders. – 2024. – Vol. 24. – № 1. – P. 115.

169. Davis, S. E. Transcranial Direct Current Stimulation Use in Warfighting: Benefits, Risks, and Future Prospects / S. E. Davis, G. A. Smith // Frontiers in Human Neuroscience. – 2019. – Vol. 13. – P. 114.

170. Defibrillation for Ventricular Fibrillation: A Shocking Update / G. Nichol, M. R. Sayre, F. Guerra, J. Poole // Journal of the American College of Cardiology. – 2017. – Vol. 70. – № 12. – P. 1496–1509.

171. De Lucia, C. New Insights in Cardiac β -Adrenergic Signaling During Heart Failure and Aging / C. de Lucia, A. Eguchi, W. J. Koch // Frontiers in Pharmacology. – 2018. – Vol. 9. – P. 1–14.

172. Deng, J. H. The efficacy and safety of intraoperative intravenous amiodarone in patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting surgery: a systemic review and PRISMA-compliant meta-analysis / J. H. Deng, B. Jia, Y. T. Yao // Journal of Cardiothoracic Surgery. – 2024. – Vol. 19. – № 1. – P. 274.

173. Determining the recurrence rate of premature ventricular complexes and idiopathic ventricular tachycardia after radiofrequency catheter ablation with the help of designing a machine-learning model / E. Mehrabi Nasab, S. Sadeghian, A. Vasheghani Farahani [at al.] // Regenerative Therapy. – 2024. – Vol. 27. – P. 32–38.

174. Difference in tissue temperature change between two cryoballoons / T. Hayashi, K. Hamada, K. Iwasaki [at al.] // Open Heart. – 2023. – Vol. 10. – № 2. – P. e002426.

175. Disparate Impact of Ischemic Injury on Regional Wall Dysfunction in Acute Anterior vs Inferior Myocardial Infarction / K. J. Feldmann, J. A. Goldstein,

V. Marinescu [et al.] // Cardiovascular Revascularization Medicine. – 2019. – Vol. 20. – № 11. – P. 965–972.

176. Dose-dependent response of prefrontal transcranial direct current stimulation on the heart rate variability: An electric field modeling study / L. B. Razza, S. De Smet, X. Cornelis [et al.] // Psychophysiology. – 2024. – Vol. 61. – № 7. – P. e14556.

177. Early atrial fibrillation during acute myocardial infarction may not be an indication for long-term anticoagulation / M. Axelrod, H. Gilutz, Y. Plakht [et al.] // Angiology. – 2020. – Vol. 71. – № 6. – P. 559–566.

178. Early intravenous beta-blockers in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: A patient-pooled meta-analysis of randomized clinical trials / N. P. Hoedemaker, V. Roolvink, R. de Winter [et al.] // European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care. – 2020. – Vol. 9. – № 5. – P. 469–477.

179. Effect of electroacupuncture at "Neiguan" (PC6) on pain and brain orexin 1 receptor in mice with inflammatory pain / N. Q. Ma, J. L. Yang, J. J. Shi [et al.] // Zhen Ci Yan Jiu. – 2024. – Vol. 49. – № 5. – P. 441–447.

180. Effect of loading dose of atorvastatin therapy prior to percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of six randomized controlled trials / M. Ma, L. Bu, L. Shi [et al.] // Drug Design, Development and Therapy. – 2019. – Vol. 16. – № 13. – P. 1233–1240.

181. Effect of remote ischaemic conditioning on clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (CONDI-2/ERIC-PPCI): a single-blind randomised controlled trial / D. J. Hausenloy, R. K. Kharbanda, U. K. Moller [et al.] // The Lancet. – 2019. – Vol. 394. – № 10207. – P. 1415–1424.

182. Effect of Transcranial Pulsed Current Stimulation on Fatigue Delay after Medium-Intensity Training / Q. Wu, G. Fang, J. Zhao, J. Liu // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2022. – Vol. 19. – № 12. – P. 7042.

183. Effects of Long-Lasting High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation in Chronic Disorders of Consciousness: A Pilot Study / Y. Guo, Y. Bai, X. Xia [et al.] // Frontiers in Neuroscience. – 2019. – Vol. 13. – P. 412.

184. Effects of the Delta Opioid Receptor Agonist DADLE in a Novel Hypoxia-Reoxygenation Model on Human and Rat-Engineered Heart Tissue: A Pilot Study / S. Funcke, T. R. Werner, M. Hein [et al.] // *Biomolecules*. – 2020. – Vol. 10. – № 9. – P. 1309.

185. Efficacy of Alkaloids in Alleviating Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Rats: A Meta-Analysis of Animal Studies / S. Wang, H. Liu, Y. Zhang, L. Ren // *Biomed Research International*. – 2021. – P. 666–1526.

186. Electrical stimulation of cranial nerves in cognition and disease / D. Adair, D. Truong, Z. Esmaeilpour [et al.] // *Brain Stimulation*. – 2020. – Vol. 13. – № 3. – P. 717–750.

187. Electric field dynamics in the brain during multi-electrode transcranial electric stimulation / I. Alekseichuk, A. Y. Falchier, G. Linn [et al.] // *Nature Communications*. – 2019. – Vol. 10. – № 1. – P. 2573.

188. Electrophysiological measurements that can explain and guide temporary accelerated pacing to avert (re)occurrence of torsade de pointes arrhythmias in the canine chronic atrioventricular block model / S. C. Wijers, A. Bossu, A. Dunnink [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2017. – Vol. 14. – № 5. – P. 749–756.

189. Endogenous Opioids and Their Role in Stem Cell Biology and Tissue Rescue / G. Petrocelli, L. Pampanella, P. M. Abruzzo [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – № 7. – P. 3819.

190. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization / F. J. Neumann, M. Sousa-Uva, A. Ahlsson [et al.] // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol. 40. – № 2. – P. 87–165.

191. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on the management of supraventricular arrhythmias, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca / D. G. Katritsis, G. Boriani, F.G. Cosio [et al.] // *EP Europace*. – 2017. – Vol. 19. – P. 465–511.

192. European Heart Rhythm Association (EHRA) / Heart Rhythm Society (HRS) / Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) / Latin American Heart Rhythm

Society (LAHRS) expert consensus on risk assessment in cardiac arrhythmias: use the right tool for the right outcome, in the right population / J. C. Nielsen, Y. J. Lin, M. J. de Oliveira Figueiredo [et al.] // EP Europace. – 2020. – Vol. 22. – № 8. – P. 1147–1148.

193. Evaluation of Effectiveness and Tolerability of Fondaparinux in the Management of Symptomatic Acute Coronary Syndrome: A Real-World Evidence-Based Study on an Indian Population / J. Dalal, J. C. Mohan, S. Sathe [et al.] // Cardiology and Therapy. – 2022. – Vol. 11. – № 1. – P. 129–141.

194. Evaluation of the safety and efficacy of beta blockers in septic patients: A randomized control trial / R. R. Gadallah, E. M. K. Aboseif, D. A. Ibrahim [et al.] // Ain-Shams Journal of Anesthesiology. – 2020. – Vol. 12. – № 5. – P. 1–9.

195. Evolution of the adaptogenic concept from traditional use to medical systems: Pharmacology of stress- and aging-related diseases / A. G. Panossian, T. Efferth, A. N. Shikov [et al.] // Medicinal Research Reviews. – 2021. – Vol. 41. – № 1. – P. 630–703.

196. Experimental study of transcranial pulsed current stimulation on relieving athlete's mental fatigue / Y. Shen, J. Liu, X. Zhang [et al.] // Frontiers in Psychology. – 2022. – Vol. 13.

197. Fritsch, B. Transcranial Electrical Brain Stimulation in Alert Rodents / B. Fritsch, A. K. Gellner, J. Reis // Journal of Visualized Experiments. – 2017. – Vol. 129. – P. 56242.

198. From Pharmacology to Physiology: Endocrine Functions of μ -Opioid Receptor Networks / N. Jaschke, S. Pählig, Y. X. Pan [et al.] // Trends in Endocrinology and Metabolism. – 2021. – Vol. 32. – № 5. – P. 306–319.

199. Good Clinical Practice: Integrated Addendum to ICH E6 (R2) Guidance for Industry. – 2018.

200. Grisanti, L. A. Pepducin- mediated cardioprotection via β -arrestin-biased β 2-adrenergic receptor-specific signaling / L. A. Grisanti, T. P. Thomas, R. L. Carter // Theranostics. – 2018. – Vol. 8. – № 17. – P. 4664–4678.

201. Gumedde, N. A. The Role of Pro-Opiomelanocortin Derivatives in the Development of Type 2 Diabetes-Associated Myocardial Infarction: Possible Links

with Prediabetes / N. A. Gumedé, A. Khathi // *Biomedicines*. – 2024. – Vol. 12. – № 2. – P. 1–22.

202. Heart Disease and Stroke Statistics – 2021 Update: A Report From the American Heart Association / S. S. Virani, A. Alonso, H. J. Aparicio [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143. – P. e254–e743.

203. Heusch, G. Myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection in perspective / G. Heusch // *Nature Reviews Cardiology*. – 2020. – Vol. 17. – № 12. – P. 773–789.

204. Heusch, G. The pathophysiology of acute myocardial infarction and strategies of protection beyond reperfusion: a continual challenge / G. Heusch, B. J. Gersh // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38. – № 11. – P. 774–784.

205. High flow oxygen and risk of mortality in patients with a suspected acute coronary syndrome: pragmatic, cluster randomised, crossover trial / R. A. H. Stewart, P. Jones, B. Dicker [et al.] // *British Medical Association*. – 2021. – Vol. 372. – P. n355.

206. Hydroxysafflor Yellow A Ameliorates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Suppressing Calcium Overload and Apoptosis / J. Ye, R. Wang, M. Wang [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2021. – Vol. 21.

207. Ihara, K. Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atrial Fibrillation / K. Ihara, T. Sasano // *Frontiers in physiology*. – 2022. – Vol. 14. – № 13. – P. 862164.

208. Immediate neurophysiological effects of transcranial electrical stimulation / Liu A., Vöröslakos M., Kronberg G. [et al.] // *Nature Communications*. – 2018. – Vol. 9. – № 1. – P. 5092.

209. Impact of Coronary Artery Disease on The Outcomes of Catheter Ablation in Patients with Atrial Fibrillation / F. Guo, C. Li, J. Ni [et al.] // *Brazilian journal of cardiovascular surgery*. – 2023. – Vol. 38. – № 3. – P. 381–388.

210. Impact of Late Ventricular Arrhythmias on Cardiac Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction / T. Takada, K. Shishido, T. Hayashi [et al.] // *Journal of Interventional Cardiology*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 1–9.

211. Impaired neuronal sodium channels cause intranodal conduction failure and reentrant arrhythmias in human sinoatrial node / N. Li, A. Kalyanasundaram, B. J. Hansen [et al.] // *Nature Communications*. – 2020. – Vol. 11. – P. 1–15.

212. Incidence of Cardiac Arrhythmias in Acute Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention and Associated Outcomes During the First 24 Hours / J. A. Shah, F. Naz, R. Kumar [et al.] // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13. – № 1. – P. e12599.

213. Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities / S. B. Ong, S. Hernández-Reséndiz, G. E. Crespo-Avilan [et al.] // *Pharmacology Therapeutics*. – 2019. – Vol. 186. – P. 73–87.

214. In-hospital major arrhythmias, arrhythmic death and resuscitation after successful primary percutaneous intervention for acute transmural infarction: a retrospective single-center cohort study / M. Albanese, K. Alpaslan, T. Ouarrak [et al.] // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2018. – Vol. 18. – № 1. – P. 116.

215. Intensified insulin-based glycaemic control after myocardial infarction: mortality during 20-year follow-up of the randomised Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI 1) trial / V. Ritsinger, K. Malmberg, A. Mårtensson [et al.] // *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*. – 2014. – Vol. 2. – № 8. – P. 627–633.

216. Interactions between calcium-induced arrhythmia triggers and the electrophysiological-anatomical substrate underlying the induction of atrial fibrillation / M. A. Colman, M. Varela, R. S. MacLeod [et al.] // *The Journal of Physiology*. – 2024. – Vol. 602. – № 5. – P. 835–853.

217. Intracrine Endorphinergic Systems in Modulation of Myocardial Differentiation / S. Canaider, F. Facchin, R. Tassinari [et al.] // *International Journal of Molecular Science*. – 2019. – Vol. 20. – № 20. – P. 5175.

218. Intra-operative anesthetic induced myocardial protection during cardiothoracic surgery: a literature review / A. S. Abraham, C. W. Elliott, M. S. Abraham, S. Ahuja // *Journal of Thoracic Disease*. – 2023. – Vol. 15. – № 12. – P. 7042–7049.

219. Involvement of Oxidative Stress in the Development of Subcellular Defects and Heart Disease / N. S. Dhalla, V. Elimban, M. Bartekova, A. Adameova // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10. – № 2. – P. 393.

220. Ion channel-mediated mitochondrial volume regulation and its relationship with mitochondrial dynamics / Y. Zhuang, W. Jiang, Z. Zhao [et al.] // *Channels (Austin)*. – 2024. – Vol. 18. – № 6. – P. 2335467.

221. Is awake physiological confirmation necessary for DBS treatment of Parkinson's disease today? A comparison of intraoperative imaging, physiology, and physiology imaging-guided DBS in the past decade / Z. Yin, Y. Luo, Y. Jin [et al.] // *Brain Stimulation*. – 2019. – Vol. 12. – № 4. – P. 893–900.

222. Isolated Cardiac Ryanodine Receptor Function Varies Between Mammals / C. Carvajal, J. Yan, A. Nani [et al.] // *The Journal of Membrane Biology*. – 2024. – Vol. 257. – № 1–2. – P. 25–36.

223. Jaberzadeh, S. Anodal transcranial pulsed current stimulation: A novel technique to enhance corticospinal excitability / S. Jaberzadeh, A. Bastani, M. Zoghi // *Clinical Neurophysiology*. – 2014. – Vol. 125. – № 2. – P. 344–351.

224. Jafary, F. H. Devereux formula for left ventricular mass – be careful to use the right units of measurement / F. H. Jafary // *American Society of Echocardiography*. – 2007. – Vol. 20. – № 6. – P. 783.

225. Jakobsen, L. A case report of ventricular fibrillation following Shockwave intravascular lithotripsy during percutaneous coronary intervention / L. Jakobsen, E. H. Christiansen, T. Thim // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2024. – Vol. 24. – № 1. – P. 1–5.

226. JCS 2020 Guideline Focused Update on Antithrombotic Therapy in Patients with Coronary Artery Disease / M. Nakamura, K. Kimura, T. Kimura [et al.] // *Circulation Journal*. – 2020. – Vol. 84. – № 5. – P. 831–865.

227. Kasten, F. H. Sustained Aftereffect of α -tACS Lasts Up to 70 min after Stimulation / F. H. Kasten, J. Dowsett, C. S. Herrmann // *Frontiers in Human Neuroscience*. – 2016. – Vol. 10. – P. 245.

228. Kitsiranuwat, S. Integration of various protein similarities using random forest technique to infer augmented drug-protein matrix for enhancing drug-disease association prediction / S. Kitsiranuwat, A. Suratane, K. Plaimas // *Science Progress*. – 2022. – Vol. 105. – № 3.

229. Kowey, P. R. Antiarrhythmic Drug Therapy: Where Do We Go From Here? / P. R. Kowey, G. V. Naccarelli // *Circulation*. – 2024. – Vol. 149. – № 11. – P. 801–803.

230. Kowey, P. R. The relentless pursuit of new drugs to treat cardiac arrhythmias / P. R. Kowey, V. M. Robinson // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141. – P. 1507–1509.

231. Krantz, M. J. Cardiovascular Complications of Opioid Use: JACC State-of-the-Art Review / M. J. Krantz, R. B. Palmer, M. C. P. Haigney // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2021. – Vol. 77. – № 2. – P. 205–223.

232. Lefaucheur, J. P. Mechanisms of action of tDCS: A brief and practical overview / J. P. Lefaucheur, F. Wendling // *Neurophysiologie Clinique*. – 2019. – Vol. 49. – № 4. – P. 269–275.

233. Left atrial volume index: A predictor of atrial fibrillation recurrence following direct current cardioversion – A systematic review and meta-analysis / D. Raniga, M. Goda, L. Hattingh [et al.] // *International Journal Cardiology Heart & Vasculature*. – 2024. – Vol. 51. – P. 101364.

234. Lippi, G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge / G. Lippi, F. Sanchis-Gomar, G. Cervellin // *International Journal of Stroke*. – 2021. – Vol. 16. – № 2. – P. 217–221.

235. Lishmanov, Yu. B. Participation of central and peripheral $\kappa 1$ and $\kappa 2$ opioid receptors in arrhythmogenesis / Yu. B. Lishmanov, L. N. Maslov, D. S. Ugdyzhkova // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. – 1999. – Vol. 26. – № 9. – P. 716–723.

236. Lown, B. Approaches to sudden death from coronary heart disease / B. Lown, M. Wolf // *Circulation*. – 1971. – Vol. 44. – № 1. – P. 130–142.

237. Ludhwani, D. Ventricular Fibrillation / D. Ludhwani, A. Goyal, M. Jagtap // *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2024. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430685/> (Accessed: 09.12.2024).

238. Malenka, R. C. LTP and LTD: An Embarrassment of Riches / R. C. Malenka, B. F. Mark // *Neuron*. – 2004. – Vol. 44. – № 1. – P. 5–21.

239. Malignant Purkinje ectopy induced by sodium channel blockers / W. Escande, J. B. Gourraud, M. Haissaguerre [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2022. – Vol. 19. – № 10. – P. 1595–1603.

240. Markman Filho, B. Coronary Reperfusion in Acute Myocardial Infarction: Trying the Optimal. Executing the Possible / B. Markman Filho, S. G. Lima // *Arquivos brasileiros de cardiologia*. – 2021. – Vol. 117. – № 1. – P. 130–131.

241. Maslov, L. N. Cardioprotective and antiarrhythmic properties of preparations from *Leuzea carthamoides*, *Aralia mandshurica*, and *Eleutherococcus senticosus* / L. N. Maslov, N. V. Guzarova // *Experimental and clinical pharmacology*. – 2007. – Vol. 70. – № 6. – P. 48–54.

242. McDonagh, Th. 2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности / Th. McDonagh, M. Metra // *Российский кардиологический журнал*. – 2023. – Т. 28. – № 1. – С. 117–224.

243. Mechanisms underlying the cardio-protection of total ginsenosides against myocardial ischemia in rats in vivo and in vitro: Possible involvement of L-type Ca^{2+} channels, contractility and Ca^{2+} homeostasis / X. Han, M. Li, Z. Zhao [et al.] // *Journal of Pharmacological Sciences*. – 2019. – Vol. 139. – № 3. – P. 240–248.

244. Metabolic remodelling in atrial fibrillation: manifestations, mechanisms and clinical implications / D. Bode, J. R. D. Pronto, G. G. Schiattarella, N. Voigt // *Nature Reviews Cardiology*. – 2024. – Vol. 21. – P. 682–700.

245. Mitochondrial Ca^{2+} regulation in the etiology of heart failure: physiological and pathophysiological implications / H. X. Xu, S. M. Cui, Y. M. Zhang, J. Ren // *Acta Pharmacologica Sinica*. – 2020. – Vol. 41. – № 10. – P. 1301–1309.

246. Mitochondrial Dysfunction Underlies Cardiomyocyte Remodeling in Experimental and Clinical Atrial Fibrillation / M. Wiersma, D. M. S. van Marion, R. C. I. Wüst [et al.] // *Cells*. – 2019. – Vol. 8. – № 10. – P. 1–21.

247. Mithun, R. Prospective Study of Risk of Arrhythmias in Patients with Myocardial Infarction in a Tertiary Care Center / R. Mithun, Mc. Recha // *The Journal of the Association of Physicians of India*. – 2022. – Vol. 70. – № 4. – P. 11–12.

248. Modification of Ischemia/Reperfusion-Induced Alterations in Subcellular Organelles by Ischemic Preconditioning / P. S. Tappia, A. K. Shah, B. Ramjiawan,

N. S. Dhalla // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23. – № 7. – P. 3425.

249. Modulating Applied Task Performance *via* Transcranial Electrical Stimulation / T. T. Brunyé, E. K. Hussey, E. B. Fontes, N. Ward // Frontiers in Human Neuroscience. – 2019. – Vol. 30. – № 13. – P. 140.

250. Molecular basis of atrial fibrillation pathophysiology and therapy: a translational perspective / S. Nattel, J. Heijman, L. Zhou, D. Dobrev // Circulation Research. – 2020. – Vol. 127. – № 1. – P. 51–72.

251. mROS-calcium feedback loop promotes lethal ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in early myocardial ischemia / D. Zhou, Y. Zhang, M. Zhu [et al.] // International Journal of Molecular Medicine. – 2024. – Vol. 53. – № 1.

252. Mulia, E. P. B. Arrhythmia complications in acute coronary syndrome: focused on tachyarrhythmias / E. P. B. Mulia, A. Andrianto // Annals of Medical Research. – 2021. – Vol. 28. – № 4. – P. 850–857.

253. Multiple delivery strategies of nanocarriers for myocardial ischemia-reperfusion injury: current strategies and future prospective / S. Li, F. Li, Y. Wang [et al.] // Drug Delivery. – 2024. – Vol. 31. – № 1. – P. 2298514.

254. Myocardial ischemia-reperfusion injury and the influence of inflammation / M. Algoet, S. Janssens, U. Himmelreich [et al.] // Trends in Cardiovascular Medicine. – 2023. – Vol. 33. – № 6. – P. 357–366.

255. Myocardial oxidative stress is increased in early reperfusion, but systemic antioxidative therapy does not prevent ischemia-reperfusion arrhythmias in pigs / M. Haugsten Hansen, M. Sadredini, A. Hasic [et al.] // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2023. – Vol. 10.

256. Naccarelli, G. V. Are class IC antiarrhythmic agents safe to use in atrial fibrillation patients with non-obstructive coronary artery disease? / G. V. Naccarelli // JACC: Clinical Electrophysiology. – 2023. – Vol. 9. – P. 1181–1183.

257. Natural immunoglobulin M initiates an inflammatory response important for both hepatic ischemia reperfusion injury and regeneration in mice / K. Marshall, J. Jin, C. Atkinson [et al.] // Hepatology. – 2018. – Vol. 67. – № 2. – P. 721–735.

258. Navigating the Incidence of Postoperative Arrhythmia and Hospitalization Length: The Role of Amiodarone and Other Antiarrhythmics in Prophylaxis / C. Yarlagadda, M. A. Abutineh, R. R. Datir [et al.] // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16. – № 4. – P. e57963.

259. Nicorandil Suppresses Ischemia-Induced Norepinephrine Release and Ventricular Arrhythmias in Hypertrophic Hearts / M. Kobara, T. Amano, H. Toba, T. Nakata // *Cardiovascular Drugs and Therapi.* – 2023. – Vol. 37. – № 1. – P. 53–62.

260. Nicotinamide ribose ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating autophagy and regulating oxidative stress / C. Yuan, H. Yang, W. Lan [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2024. – Vol. 27. – № 5. – P. 1–10.

261. Oeltgen, P. R. 24-hour pretreatment with delta opioid enhances survival from hemorrhagic shock / P. R. Oeltgen, M. Govindaswami, D. B. Witzke // *Academic Emergency Medicine*. – 2006. – Vol. 13. – № 2. – P. 127–133.

262. Oxidized high-density lipoprotein associates with atrial fibrillation / N. Pagonas, R. Mueller, L. Weiland [et. al.] // *Heart Rhythm*. – 2024. – Vol. 21. – № 4. – P. 362–369.

263. P21 protects cardiomyocytes against ischemia-reperfusion injury by inhibiting oxidative stress / H. Li, T. Zou, S. Meng [et al.] // *Molecular Medicine Reports*. – 2018. – Vol. 17. – № 3. – P. 4665–4671.

264. Parameswaran, R. Catheter ablation for atrial fibrillation: current indications and evolving technologies / R. Parameswaran, A. M. Al-Kaisey, J. M. Kalman // *Nature Reviews Cardiology*. – 2021. – Vol. 18. – № 3. – P. 210–225.

265. Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction / L. S. F. Konijnenberg, P. Damman, D. J. Duncker [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2020. – Vol. 116. – № 4. – P. 787–805.

266. Podolecki, T. Prognostic significance of complex ventricular arrhythmias complicating ST-segment elevation myocardial infarction / T. Podolecki, R. Lenarczyk, J. Kowalczyk [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2018. – Vol. 121. – № 7. – P. 805–809.

267. Polat, F. Comparison of Patients with Atrial Fibrillation Without Structural Heart Disease and Normal Population In Terms of Urine Catecholamines / F. Polat, A. L. Ko // *Turkish Kardiyol Dern Ars.* – 2023. – Vol. 51. – № 3. – P. 168–173.

268. Post hoc assessment of the relationship among coronary stenosis, electrocardiography, and ventricular function in patients with heart disease / J. Tur, N. Patel, K. Padawer [et al.] // *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology.* – 2021. – Vol. 99. – № 11. – P. 1234–1239.

269. Post-treatment with the novel deltorphin E, a delta2-opioid receptor agonist, increases recovery and survival after severe hemorrhagic shock in behaving rats / M. Rutten, M. Govindaswami, P. Oeltgen, J. S. Sonneborn // *Shock.* – 2008. – Vol. 29. – № 1. – P. 42–48.

270. Prasugrel for Japanese Patients with Ischemic Heart Disease in Long-Term Clinical Practice (PRASFIT-Practice II) – 1-Year Follow-up Results of a Postmarketing Observational Study / M. Nakamura, T. Kitazono, K. Kozuma [et al.] // *Circulation Journal.* – 2019. – Vol. 84. – № 1. – P. 101–108.

271. Prognostic indicators of new onset atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome / H. Zhang, P. Dong, X. Yang [et al.] // *Clinical Cardiology.* – 2020. – Vol. 43. – № 6. – P. 647–651.

272. Prognostic significance of the Holter-derived T-wave variability in patients with ventricular tachyarrhythmias complicating acute coronary syndrome-TWIST study / T. Makino, T. Ichikawa, M. Amino [et al.] // *Annals of Noninvasive Electrocardiology.* – 2023. – Vol. 28. – № 6. – P. e13069.

273. Qu, Z. Mechanisms of ventricular arrhythmias: from molecular fluctuations to electrical turbulence / Z. Qu, J. N. Weiss // *Annal Reviews of Physiology.* – 2015. – № 77. – P. 29–55.

274. Radial versus femoral access in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: A propensity-matched analysis from real-world data of the K-ACTIVE registry / H. Mori, K. Sakurai, Y. Ikari [et al.] // *Journal of Cardiology.* – 2023. – Vol. 81. – № 2. – P. 198–195.

275. Rafaqat, S. The Role of Biochemical Cardiac Markers in Atrial Fibrillation / S. Rafaqat, S. Rafaqat, H. Ijaz // The Journal of Innovation Cardiac Rhythm Management. – 2023. – Vol. 14. – № 10. – P. 5611–5621.

276. Raposeiras-Roubín, S. Long-term prognostic impact of beta-blockers in patients with Takotsubo syndrome: Results from the RETAKO Registry / S. Raposeiras-Roubín, I. J. Núñez-Gil, K. Jamhour // Revista Portuguesa de Cardiologia. – 2023. – Vol. 42. – № 3. – P. 237–246.

277. Recent insights into mechanisms and clinical approaches to electrical storm / I. Elsokkari, Y. Tsuji, J. L. Sapp, S. Nattel // Canadian Journal of Cardiology. – 2022. – Vol. 38. – № 4. – P. 439–453.

278. Recognition of heart attack symptoms and treatment-seeking behaviors: a multi-center survey in Tehran, Iran / E. Shahmohamadi, M. Sedaghat, A. Rahmani [et al.] // BMC Public Health. – 2023. – Vol. 23. – № 1. – P. 875.

279. Redundant and diverse intranodal pacemakers and conduction pathways protect the human sinoatrial node from failure / N. Li, B. J. Hansen, T. A. Csepe [et al.] // Science Translational Medicine. – 2017. – Vol. 9. – № 400. – P. eaam5607.

280. Refining the reproducibility of a murine model of stress-induced reversible cardiomyopathy / T. Hayashi, S. K. Tiwary, K. R. Q. Lim [et al.] // American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology. – 2023. – Vol. 324. – № 2. – P. H229–H240.

281. Regional beat-to-beat variability of repolarization increases during ischemia and predicts imminent arrhythmias in a pig model of myocardial infarction / M. Amoni, S. Ingelaere, J. Moeyersons [et al.] // American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology. – 2023. – Vol. 325. – № 1. – P. H54–65.

282. Relationship between Non-Invasive Brain Stimulation and Autonomic Nervous System / G. Messina, A. Monda, A. Messina [et al.] // Biomedicines. – 2024. – Vol. 12. – № 5. – P. 972.

283. Remifentanyl attenuates cardiac dysfunction, lipid peroxidation and immune disorder in rats with isoproterenol-induced myocardial injury via JNK/NF-KB p65 inhibition / Q. Zhou, J. Song, Y. Wang, T. Lin // Annals of Translational Medicine. – 2020. – Vol. 8. – P. 551.

284. Remifentanil but not sufentanil induces cardioprotection in human ischemic heart muscle *in vitro* / M. Kunecki, T. Oleksy, J. Martynów [et al.] // BMC Pharmacology and Toxicology. – 2023. – Vol. 24. – № 1. – P. 25.

285. Remifentanil preconditioning protects against hypoxia-induced senescence and necroptosis in human cardiac myocytes *in vitro* / A. Lewinska, J. Adamczyk-Grochala, D. Bloniarz [et al.] // Aging (Albany NY). – 2020. – Vol. 12. – № 14. – P. 13924–13938.

286. Remifentanil protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via miR-205-mediated regulation of PINK1 / L. Cheng, Y. Wu, J. Tang [et al.] // The Journal of Toxicological Sciences. – 2021. – Vol. 46. – № 6. – P. 263–271.

287. Remote ischaemic preconditioning modifies serum apolipoprotein D, met-enkephalin, adenosine, and nitric oxide in healthy young adults / M. W. Ng, J. Angerosa, I. E. Konstantinov, M. M. Cheung [et al.] // Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. – 2019. – Vol. 46. – № 11. – P. 995–1000.

288. Reperfusion ventricular arrhythmia bursts identify larger infarct size in spite of optimal epicardial and microvascular reperfusion using cardiac magnetic resonance imaging / K. van der Weg, W. J. Kuijt, S. C. Bekkers [et al.] // European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care. – 2018. – Vol. 7. – № 3. – P. 246–256.

289. Reporting animal research: Explanation and elaboration for the ARRIVE guidelines 2.0. / N. P. Du Sert, A. Ahluwalia, S. Alam [et al.] // PLoS biology. – 2020. – Vol. 18. – № 7. – P. 30–54.

290. Representativeness in randomised clinical trials supporting acute coronary syndrome guidelines / C. Mas-Llado, M. Gonzalez-Del-Hoyo, J. Siquier-Padilla [et al.] // European Heart Journal – Quality of Care and Clinical Outcomes. – 2023. – Vol. 9. – № 8. – P. 796–805.

291. Risk assessment for mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: A retrospective cohort study / A. Oraii, M. Shafeghat, H. Ashraf [et al.] // Health Science Report. – 2024. – Vol. 7. – № 2. – P. e1867.

292. Risk assessment model for predicting ventricular tachycardia or ventricular fibrillation in ST-segment elevation myocardial infarction patients who received

primary percutaneous coronary intervention / J. Huang, X. Peng, Z. Fang [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – Vol. 98. – № 4. – P. e14174.

293. Risk Factors of In-Hospital Lethal Arrhythmia Following Acute Myocardial Infarction in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention-Insight From the J-MINUET Study / J. Oikawa, H. Fukaya, J. Ako [et al.] // *Circulation Reports*. – 2019. – Vol. 2. – № 1. – P. 17–23.

294. Role of adrenergic receptors in shock / M. Geevarghese, K. Patel, A. Gulati, A. K. Ranjan // *Frontiers in Physiology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1–9.

295. Role of Oxidative Stress in Cardiac Dysfunction and Subcellular Defects Due to Ischemia-Reperfusion Injury / N. S. Dhalla, A. K. Shah, A. Adameova, M. Bartekova // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10. – № 7. – P. 1473.

296. Role of Oxidative Stress in Reperfusion following Myocardial Ischemia and Its Treatments / M. Xiang, Y. Lu, L. Xin [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2021. – P. 1–3.

297. Role of Vasoactive Hormone-Induced Signal Transduction in Cardiac Hypertrophy and Heart Failure / N. S. Dhalla, K. O. Mota, V. Elimban [et al.] // *Cells*. – 2024. – Vol. 13. – № 10. – P. 856.

298. Safety of transcranial focused ultrasound stimulation: A systematic review of the state of knowledge from both human and animal studies / C. Pasquinelli, L. G. Hanson, H. R. Siebner [et al.] // *Brain Stimulation*. – 2019. – Vol. 12. – № 6. – P. 1367–1380.

299. Salazar-Ramírez, F. Mitochondrial and Sarcoplasmic Reticulum Interconnection in Cardiac Arrhythmia / F. Salazar-Ramírez, R. Ramos-Mondragón, G. García-Rivas // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. – 2021. – Vol. 8. – P. 1–24.

300. Saljic, A. Recent advances in antiarrhythmic therapy / A. Saljic, J. Heijman, D. Dobrev // *Drugs*. – 2023. – Vol. 83. – P. 1147–1160.

301. Sex Differences in Bleeding Risk Associated With Antithrombotic Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention / Y. Numao, S. Takahashi, Y. M. Nakao [et al.] // *Circulation Reports*. – 2024. – Vol. 6. – № 3. – P. 99–109.

302. Simko, F. Pharmacological stimulation of the parasympathetic system – a promising means of cardioprotection in heart failure / F. Simko, T. Baka // *Hypertension Research*. – 2024. – Vol. 47. – P. 2217–2220.

303. Simple scores to predict 1-year mortality in atrial fibrillation / R. Cemin, A. P. Maggioni, L. Gonzini [et al.] // *Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown)*. – 2024. – Vol. 25. – № 4. – P. 271–279.

304. Stagg, C. J. Physiology of Transcranial Direct Current Stimulation / C. J. Stagg, A. Antal, M. A. Nitsche // *Journal of Electroconvulsive Therapy*. – 2018. – Vol. 34. – № 3. – P. 144–152.

305. Statistical Inter-stimulus Interval Window Estimation for Transient Neuromodulation via Paired Mechanical and Brain Stimulation / E. Kim, W. Meinhold, M. Shinohara, J. Ueda // *Frontiers in Neurorobotics*. – 2020. – Vol. 14. – № 1.

306. Stress-induced functional alterations in amygdala: implications for neuropsychiatric diseases / X. Zhang, T. T. Ge, G. Yin [et al.] // *Frontiers Neuroscience*. – 2018. – Vol. 12. – P. 367.

307. Stress in regulation of GABA amygdala system and relevance to neuropsychiatric diseases / F. Jie, G. Yin, W. Yang [et al.] // *Frontiers Neuroscience*. – 2018. – Vol. 12. – P. 562.

308. Sutanto, H. Integrative Computational Modeling of Cardiomyocyte Calcium Handling and Cardiac Arrhythmias: Current Status and Future Challenges / H. Sutanto, J. Heijman // *Cells*. – 2022. – Vol. 11. – № 7. – P. 1090.

309. Sympathetic modulation of electrical activation in normal and infarcted myocardium: implications for arrhythmogenesis / O. A. Ajijola, R. L. Lux, A. Khahera [et al.] // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2017. – Vol. 12. – № 3. – P. H608–H621.

310. Systematic evaluation of the impact of stimulation intensity on neuroplastic after-effects induced by transcranial direct current stimulation / A. Jamil, G. Batsikadze, H. I. Kuo [et al.] // *The Journal of Physiology*. – 2017. – Vol. 595. – № 4. – P. 1273–1288.

311. Systems redox biology in health and disease / M. Feelisch, M. M. Cortese-Krott, J. Santolini [et al.] // *Experimental and Clinical Sciences Journal*. – 2022. – Vol. 21. – P. 623–646.

312. Szasz, G. Creatine kinase in serum: 1. Determination of optimum reaction conditions / G. Szasz, W. Gruber, E. Bernt // *Clinical chemistry*. – 1976. – Vol. 22. – P. 650–656.

313. Szczepanska-Sadowska, E. Dysregulation of the renin-angiotensin system and the vasopressinergic system interactions in cardiovascular disorders / E. Szczepanska-Sadowska, K. Czarzasta, A. Cudnoch-Jedrzejewska // *Current Hypertension Report*. – 2018. – Vol. 20. – P. 19.

314. Szczepanska-Sadowska, E. The Heart as a Target of Vasopressin and Other Cardiovascular Peptides in Health and Cardiovascular Diseases / E. Szczepanska-Sadowska // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – № 22. – P. 14414.

315. Taha, H. S. E. D. Percutaneous management of reperfusion arrhythmias during primary percutaneous coronary intervention: a case report / H. S. E. D Taha, M. M. Shaker // *Egyptian Heart Journal*. – 2021. – Vol. 73. – № 1. – P. 1–6.

316. The Effect of Magnesium on Reperfusion Arrhythmias in STEMI Patients, Treated With PPCI. A Systematic Review With a Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis / L. B. Szapary, Z. Szakacs, N. Farkas [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 7. – P. 608193.

317. The effects of electrical stimulation of ventromedial prefrontal cortex on skin sympathetic nerve activity / M. Patel, J. A. Braun, L. A. Henderson [et al.] // *Cerebral cortex*. – 2024. – Vol. 34. – № 6. – P. bhae235.

318. The effects of transcranial direct current stimulation on gait in patients with Parkinson's disease: a systematic review / F. Pol, M. A. Salehinejad, H. Baharlouei, M. A. Nitsche // *Translational Neurodegeneration*. – 2021. – Vol. 10. – № 1. – P. 22.

319. The Infarct-Reducing Effect of the δ_2 Opioid Receptor Agonist Deltorphan II: The Molecular Mechanism / S. V. Popov, A. V. Mukhomedzyanov, L. N. Maslov [et al.] // *Membranes (Basel)*. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. 63.

320. The Redox architecture of physiological function / J. Santolini, S. A. Wootton, A. A. Jackson, M. Feelisch // *Current Opinion in Physiology*. – 2019. – P. 34–47.

321. The relationship between atrial fibrillation and coronary artery disease: Understanding common denominators / M. Mekhael, N. Marrouche, A. H. E. Hajjar, E. Donnellan // *Trends in Cardiovascular Medicine*. – 2024. – Vol. 34. – № 2. – P. 91–98.

322. The relationship between frontal alpha asymmetry and behavioral and brain activity indices of reactive inhibitory control / A. M. Akil, R. Cserjési, T. Nagy [et al.] // *Journal Neurophysiology*. – 2024.

323. The role of amiodarone in contemporary management of complex cardiac arrhythmias / N. Mujović, D. Dobrev, M. Marinković [et al.] // *Pharmacological research*. – 2020. – Vol. 151. – P. 104521.

324. The Streptokinase Therapy Complications and its Associated Risk Factors in Patients with Acute ST Elevation Myocardial Infarction / N. Aslanabadi, N. Safaie, F. Talebi [et al.] // *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. – 2018. – Vol. 17. – P. 53–63.

325. Three-dimensional functional anatomy of human sinoatrial node for epicardial and endocardial mapping and ablation / A. Kalyanasundaram, N. Li, R. S. Augostini [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2022. – Vol. 20. – № 1. – P. 122–133.

326. Transcranial alternating current stimulation (tACS): from basic mechanisms towards first applications in psychiatry / O. Elyamany, G. Leicht, C. S. Herrmann, C. Mulert // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. – 2021. – Vol. 271. – № 1. – P. 135–156.

327. Transcranial Direct Current Stimulation over the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Improves Inhibitory Control and Endurance Performance in Healthy Individuals / L. Angius, E. Santarnecchi, A. Pascual-Leone, S. M. Marcora // *Neuroscience*. – 2019. – Vol. 1. – № 419. – P. 34–45.

328. Transcranial direct current stimulation for spinal cord injury-associated neuropathic pain / C. Li, S. Jirachaipitak, P. Wrigley [et al.] // *The Korean Journal of pain*. – 2021. – Vol. 34. – № 2. – P. 156–164.

329. Transcranial electrical brain stimulation methods for treatment of negative symptoms in schizophrenia / N. Haller, A. Hasan, F. Padberg F [et al.] // *Der Nervenarzt*. – 2022. – Vol. 93. – № 1. – P. 41–50.

330. Transcranial magnetic stimulation, deep brain stimulation, and other forms of neuromodulation for substance use disorders: Review of modalities and implications for treatment / J. J. Mahoney, C. A. Hanlon, P. J. Marshalek [et al.] // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2020. – Vol. 418. – P. 117149.

331. Translational neurocardiology: preclinical models and cardioneural integrative aspects / J. L. Ardell, M. C. Andresen, J. A. Armour [et al.] // *The Journal Physiology*. – 2016. – Vol. 594. – № 14. – P. 3877–3909.

332. Treatment and Care of Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction-What Challenges Remain after Three Decades of Primary Percutaneous Coronary Intervention? / V. Zuccarelli, S. Andreaggi, J. L. Walsh [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2024. – Vol. 13. – № 10. – P. 2923.

333. UCP2 protect the heart from myocardial ischemia/reperfusion injury via induction of mitochondrial autophagy / H. Wu, M. Ye, D. Liu [et al.] // *Journal of Cellular Biochemistry*. – 2019. – Vol. 120. – № 9. – P. 15455–15466.

334. Vagal Nerve Stimulation Reduces Ventricular Arrhythmias and Mitigates Adverse Neural Cardiac Remodeling Post-Myocardial Infarction / J. Hadaya, A. H. Dajani, S. Cha [et al.] // *JACC: Basic to Translation Science*. – 2023. – Vol. 8. – № 9. – P. 1100–1118.

335. Vagus nerve stimulation activates nucleus of solitary tract neurons via supramedullary pathways / C. M. Cooper, A. Q. Farrand, M. C. Andresen, E. Beaumont // *The Journal of Physiology*. – 2021. – Vol. 599. – № 23. – P. 5261–5279.

336. Valikeserlis, I. Cellular mechanisms and pathways in myocardial reperfusion injury / I. Valikeserlis, A. A. Athanasiou, D. Stakos // *Coronary Artery Disease*. – 2021. – Vol. 32. – № 6. – P. 567–577.

337. Vandermeeren, Y. Effect of tDCS with an extracephalic reference electrode on cardio-respiratory and autonomic functions / Y. Vandermeeren, J. Jamart, M. Osseman // *BMC neuroscience*. – 2010. – Vol. 11. – P. 38.

338. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Role in the Cardiovascular System / K. Florek, D. Mendyka, K. Gomułka // *Biomedicines*. – 2024. – Vol. 12. – № 5. – P. 1055.

339. Vasopressor therapy in the intensive care unit / J. A. Russell, A. C. Gordon, M. D. Williams [et al.] // *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2021. – Vol. 42. – № 1. – P. 59–77.

340. Vasospastic angina: a review on diagnostic approach and management / K. Jenkins, G. Pompei, N. Ganzorig [et al.] // *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. – 2024. – Vol. 18.

341. Ventricular Arrhythmias and Hemodynamic Collapse During Acute Coronary Syndrome – Increased Risk for Sudden Cardiac Death? / M. Järvensivu-Koivunen, J. Tynkkynen, N. Oksala [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2024. – P. 1–8.

342. Ventricular arrhythmias in first acute myocardial infarction: epidemiology, mechanisms, and interventions in large animal models / S. M. Sattler, L. Skibsbye, D. Linz [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2019. – Vol. 6. – P. 158.

343. Ventricular fibrillation due to pheochromocytoma crisis in a previously asymptomatic patient / F. Farias, V. Yogeswaran, D. Hidano [et al.] // *Journal of Cardiology Cases*. – 2023. – Vol. 27. – № 5. – P. 222–225.

344. Ventricular Tachycardia / C. Foth, M. K. Gangwani, I. Ahmed, H. Alvey // In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. – PMID: 30422549.

345. Ventura, C. Special Issue of International Journal of Molecular Sciences "Opioid Receptors and Endorphinergic Systems 2.0" / C. Ventura // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 22. – № 16. – P. 8365.

346. Vosskuhl, J. Non-invasive Brain Stimulation: A Paradigm Shift in Understanding Brain Oscillations / J. Vosskuhl, D. Strüber, C. S. Herrmann // *Frontiers in Human Neuroscience*. – 2018. – Vol. 12. – P. 211.

347. Wang, J. W. Mechanistic insights into δ -opioid-induced cardioprotection: Involvement of caveolin translocation to the mitochondria / J. W. Wang, Z. Y. Xue, A. S. Wu // *Life Sciences*. – 2020. – Vol. 247. – P. 116942.

348. Weiss, J. N. Electrophysiology of hypokalemia and hyperkalemia / J. N. Weiss, Z. Qu, K. Shivkumar // Circulation Arrhythmia and Electrophysiology. – 2017. Vol. 10. – № 3. – P. 46–67.

349. Wojcik, B. Non-ischemic heart preconditioning / B. Wojcik, M. Knapp, J. Gorski // Journal of Physiology and Pharmacology. – 2018. – Vol. 69. – № 2. – P. 173–184.

350. Wu, Y. Ligands of Adrenergic Receptors: A Structural Point of View / Y. Wu, L. Zeng, S. Zhao // Biomolecules. – 2021. – Vol. 11. – № 7. – P. 936.

351. β -Endorphin (an endogenous opioid) inhibits inflammation, oxidative stress and apoptosis via Nrf-2 in asthmatic murine model / V. Pandey, V. Yadav, R. Singh, A. Srivastava // Scientific Reports. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. 12414.

352. κ Opioid Receptor Agonist Inhibits Myocardial Injury in Heart Failure Rats through Activating Nrf2/HO-1 Pathway and Regulating Ca^{2+} -SERCA2a / T. Wu, H. Yao, B. Zhang [et al.] // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2021. – Vol. 2021.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 1. Основные патогенетические механизмы миокардиальных и субклеточных нарушений, обусловленных окислительным стрессом и внутриклеточной Ca^{2+} перегрузкой, вследствие реперфузионного повреждения миокарда	20
Рисунок 2. Схематичное изображение тока, используемого при tDCS, tACS и tPCS	29
Рисунок 3. Дизайн исследования	36
Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов при поступлении	38
Таблица 2. Характеристика исследуемых групп по НРС при поступлении	39
Таблица 3. Лекарственная терапия пациентов обеих групп	42
Рисунок 4. Иллюстрация расположения электродов при проведении ТЭС-терапии	43
Таблица 4. Характеристика групп пациентов по локализации ОИМ	51
Таблица 5. Основные показатели Эхо-КГ у пациентов при поступлении в стационар	52
Таблица 6. Типы гипертрофии и ремоделирования, у пациентов обеих групп (при поступлении)	53
Таблица 7. Характеристика пациентов после выполнения ЧТКВ со стентированием инфаркт-связанной артерии	53
Рисунок 5. Распределение пациентов в зависимости от вида инфаркт-связанной артерии	54
Таблица 8. Медикаментозная терапия пациентов	54
Рисунок 6. Дисперсионный анализ величины ЧСС у пациентов обеих групп ...	56
Таблица 9. Характеристика исследуемых групп по НРС при поступлении	57
Рисунок 7. Распределение типов НРС в зависимости от поражения коронарного русла в основной группе пациентов	57

Рисунок 8. Распределение типов НРС в зависимости от поражения коронарного русла в группе сравнения	58
Таблица 10. Характеристика исследуемых групп по НРС в середине лечения ..	59
Таблица 11. Характеристика исследуемых групп по НРС в конце лечения	59
Рисунок 9. Скорость восстановления синусового ритма сердца (*p = 0,008) ...	59
Рисунок 10. Сроки восстановления ритма сердца в исследуемых группах, Log Rank (Mantel-Cox)	60
Таблица 12. Сравнительная характеристика интегральных параметров кардиоцикла после проведения ЧКВ со стентированием у пациентов с ИМ, на 10-е сутки от начала госпитализации	61
Рисунок 11. Характеристика межгрупповых различий в значении гармоничности (А) и кванта электромагнитного потока (В) кардиоцикла пациентов группы сравнения и основной на 10-е сутки от начала госпитализации	61
Таблица 13. Динамика концентрации адреналина в группах по трем контрольным точкам, пг/мл	63
Рисунок 12. ROC-кривая сывороточной концентрации адреналина на 5 сутки госпитализации	63
Рисунок 13. Внутригрупповая динамика сывороточной концентрации адреналина	64
Таблица 14. Динамика концентрации норадреналина в группах по трем контрольным точкам, пг/мл	65
Рисунок 14. ROC-кривая сывороточной концентрации норадреналина на 5 сутки госпитализации	65
Рисунок 15. Внутригрупповая динамика сывороточной концентрации норадреналина	66
Таблица 15. Динамика концентрации дофамина в группах по трем контрольным точкам, пг/мл	67
Рисунок 16. ROC-кривая сывороточной концентрации норадреналина на 5 сутки госпитализации	67

Рисунок 17. Внутригрупповая динамика сывороточной концентрации дофамина	68
Таблица 16. Линейный регрессионный анализ сывороточной концентрации биогенных аминов в исследуемых группах, на 10-е сутки госпитализации	68
Таблица 17. Динамика коэффициента адреналин-норадреналин в группах по трем контрольным точкам, %	69
Таблица 18. Динамика концентрации β -эндорфина в группах по трем контрольным точкам, пг/мл	71
Рисунок 18. Внутригрупповая динамика сывороточной концентрации β -эндорфина	71
Таблица 19. Линейный регрессионный анализ сывороточной концентрации β -эндорфина в исследуемых группах	72
Таблица 20. Линейный регрессионный анализ сывороточной концентрации биогенных аминов и β -эндорфина в исследуемых группах на 10-е сутки госпитализации	73
Таблица 21. Линейный регрессионный анализ сывороточной концентрации норадреналина и β -эндорфина в исследуемых группах на 10-е сутки госпитализации	73
Таблица 22. Оценка значимости вклада β -эндорфина в улучшение прогноза восстановления ритма сердца	74
Таблица 23. Оценка параметров регрессии терапевтической концентрации β -эндорфина в отношении НРС	75
Таблица 24. Оценка значимости вклада β -эндорфина в уменьшение ЧСС	75
Рисунок 19. Внутригрупповая динамика активности КФК	76
Таблица 25. Динамика активности КФК в группах по трем контрольным точкам, ЕД/л	76
Рисунок 20. Внутригрупповая динамика активности КФК-МВ	77
Таблица 26. Динамика активности КФК-МВ в группах по трем контрольным точкам, ЕД/л	78

Рисунок 21. Внутригрупповая динамика концентрации тропонина I	79
Таблица 27. Концентрация высокочувствительного тропонина I в группах по трем контрольным точкам, нг/мл	79
Таблица 28. Тест ранговой корреляции Пирсона сывороточной концентрации β -эндорфина, маркеров альтерации миокарда и величины ЧСС у пациентов обеих групп	80
Рисунок 22. ЭКГ пациента Б. в 1-е сутки госпитализации после выполнения ЧКВ со стентированием ПКА (11 декабря, 10 ч 30 мин)	82
Рисунок 23. ЭКГ пациента Б. в 1-е сутки госпитализации после сеанса ТЭС-терапии (11 декабря, 21 ч 37 мин)	83
Рисунок 24. ЭКГ пациентки Ж. в 1-е сутки госпитализации после выполнения ЧКВ со стентированием ПКА (19 апреля, 05 ч 50 мин)	84
Рисунок 25. ЭКГ пациентки Ж. на 1-е сутки госпитализации, после проведения 1-го сеанса ТЭС-терапии (19 апреля, 18 ч 59 мин)	85
Рисунок 26. ЭКГ пациента П. на 1-е сутки госпитализации, после выполнения ЧКВ со стентированием ПКА (19 мая, 06 ч 52 мин)	86
Рисунок 27. ЭКГ пациента П. на 5-е сутки госпитализации (23 мая, 07 ч 27 мин)	87
Рисунок 28. ЭКГ пациента П. на 7-е сутки госпитализации (26 мая, 11 ч 23 мин)	87
Рисунок 29. ЭКГ пациента Б. на 1-е сутки госпитализации после выполнения ЧКВ со стентированием ПНА (15 июля, 03 ч 40 мин)	88
Рисунок 30. ЭКГ пациента Б. на 1-е сутки госпитализации, после проведения сеанса ТЭС-терапии (15 июля, 11 ч 10 мин)	89
Рисунок 31. ЭКГ пациента Б. на 2-е сутки госпитализации, после выполнения второго сеанса ТЭС-терапии (16 июля, 05 ч 09 мин)	90
Рисунок 32. ЭКГ пациента М. в 1-е сутки госпитализации после проведения ЧКВ со стентированием ПНА (25 октября, 04 ч 24 мин)	91
Рисунок 33. ЭКГ пациента М. на 3-е сутки госпитализации (27 октября, 04 ч 20 мин)	92

Рисунок 34. ЭКГ пациента М. к концу госпитализации (01 ноября, 06 ч 43 мин)	92
Рисунок 35. Схематическое изображение этапов стентирования коронарной артерии	94

ПРИЛОЖЕНИЕ

УТВЕРЖДАЮ
Ректор ФГБОУ ВО КубГМУ
Минздрава России

С.Н. Алексеенко
2023 г.



АКТ
об использовании предложения в учебном процессе

Наименование предложения: «Антиаритмогенный эффект транскраниальной электростимуляции у пациентов с впервые выявленными нарушениями ритма сердца после реваскуляризации при остром инфаркте миокарда».

Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: кандидатская диссертация «Кардиопротективное действие транскраниальной электростимуляции при остром инфаркте миокарда».

Исполнитель: аспирант ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России Сорокина Екатерина Андреевна.

Научный руководитель: патологическая физиология – и.о. зав. кафедрой общей и клинической патологической физиологии ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, кандидат медицинских наук, доцент Сергей Александрович Занин.

Дата использования предложения: с ноября 2023 года.

Основные результаты использования и их практическая значимость:

Использование материалов работы для проведения занятий и лекций на кафедре общей и клинической патологической физиологии с ординаторами и студентами в рамках дисциплины «Патофизиология. Клиническая патофизиология».

И.о. заведующего кафедрой
общей и клинической
патологической физиологии
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
к.м.н., доцент



С.А. Занин

Автор предложения



Е.А. Сорокина



УТВЕРЖДАЮ
Ректор ФГБОУ ВО КубГМУ
Минздрава России

С.Н. Алексеенко

2024 г.

АКТ

об использовании предложения в учебном процессе

Наименование предложения: «Транскраниальная электростимуляция снижает активность симпатической нервной системы у пациентов с острым инфарктом миокарда».

Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: кандидатская диссертация «Кардиопротективное действие транскраниальной электростимуляции при остром инфаркте миокарда».

Исполнитель: аспирант ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России Сорокина Екатерина Андреевна.

Научный руководитель: патологическая физиология – и.о. зав. кафедрой общей и клинической патологической физиологии ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, кандидат медицинских наук, доцент Сергей Александрович Занин.

Дата использования предложения: с марта 2024 года.

Основные результаты использования и их практическая значимость:

Применение транскраниальной электростимуляции у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, сопровождается снижением концентрации адреналина, норадреналина и дофамина и увеличением концентрации β -эндорфина в сыворотке крови. Использование материалов работы для проведения занятий и лекций на кафедре фундаментальной и клинической биохимии со студентами в рамках дисциплины «Клиническая биохимия».

Заведующий кафедрой
фундаментальной и клинической биохимии
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор

Автор предложения

И.М. Быков

Е.А. Сорокина

С.А. Рафф