

Профилактика реперфузионных осложнений в лечении острого инфаркта миокарда при сахарном диабете 2 типа

Е. А. Корниенко

3-й центральный военный клинический госпиталь им. А. А. Вишневого Мин. обороны РФ,
Россия, 143421, Московская. обл., Красногорский р-н, п/о Архангельское, пос. Новый — госпиталь

Prophylaxis of Reperfusion Complications in Treatment of Acute Myocardial Infarction in Type 2 Diabetes Mellitus Patients

E. A. Kornienko

A. A. Vishnevsky 3rd Central Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russia
1 pos. Novyy, Krasnogorsk district, Moscow region 143420, Russia

Цель исследования — улучшение результатов комплексного лечения острого инфаркта миокарда (ОИМ) у больных с сахарным диабетом (СД) 2 типа путем применения сукцинатсодержащего препарата.

Материалы и методы. Выполнили анализ результатов обследования и лечения 86 мужчин в возрасте от 40 до 70 лет с клиническими проявлениями ОИМ и сопутствующим СД 2 типа. В зависимости от использования сукцинатсодержащего препарата пациентов разделили на 2 группы. Пациенты контрольной группы (38 человек, 58,3±7,1 лет) получали стандартное лечение, включающее чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). В основной группе (48 человек, 57,6±7,6 лет) комплекс стандартной терапии был дополнен введением сукцинатсодержащего препарата (1,5% раствор янтарной кислоты), который начинали вводить за 30–60 минут до ЧКВ внутривенно в дозе 10–12 мл/кг, далее ежедневно 1 раз в сутки в течение 5 дней в дозе 5–6 мл/кг. Оценивали особенности клинического течения ОИМ, динамику сократительной способности миокарда, показатели: кислотно-основного состояния (КОС), содержания глюкозы и лактата, перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС), реологических свойства крови.

Результаты. У пациентов с СД 2 типа при ОИМ развивались компенсированный метаболический лактатацидоз и оксидативный дистресс, выражавшийся в значительной активации ПОЛ и недостаточной активности ферментативной составляющей АОС, повышалась вязкость крови, снижалась эластичность эритроцитов. При этом отмечали снижение показателей локальной и глобальной сократимости миокарда. При выполнении ЧКВ у этой категории пациентов в 47,4% наблюдений развивались нарушения ритма сердца, 23,7% которых в виде политопных желудочковых экстрасистол и фибрилляции желудочков являлись жизнеугрожающими.

Заключение. Введение сукцинатсодержащего препарата при выполнении ЧКВ обеспечивало коррекцию процессов перекисного окисления липидов и реологических свойств крови у исследованной категории пациентов, способствовало улучшению систолической и диастолической функции левого желудочка, снижало риск развития реперфузионных осложнений.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда; сахарный диабет; перекисное окисление липидов; янтарная кислота; реамберин; сукцинатсодержащие препараты; реперфузионные повреждения

Purpose — to identify the possibility of improving the outcome of multimodality treatment of acute myocardial infarction (AMI) in type 2 diabetes mellitus (DM) patients by use of a succinate-containing drug.

Materials and methods. The results of examination and treatment of 86 men aged 40 to 70 years with clinical diagnosis of AMI and concomitant type 2 DM were analyzed. The patients were split into two groups depending on use of the succinate-containing drug. Patients of the control group (38 men, 58.3±7.1 years old) received the standard treatment that included percutaneous coronary intervention (PCI). In the main group under study (48 men, 57.6±7.6 years old), the standard therapy complex was complemented with administration of a succinate-containing drug (1.5% succinic acid solution), which was administered first 30–60 minutes prior to PCI intravenously at a dose of 10–12 ml/kg; then, daily once a day, for 5 days at a dose of 5–6 ml/kg. Peculiarities of the AMI clinical course, dynamics of myocardial contractility, values of acid-base balance (ABB), glucose and lactate content, lipid peroxidation (LPO) and antioxidant system (AOS), rheological properties of the blood were evaluated.

Results. During AMI type 2 DM patients developed compensated metabolic lactic acidosis and oxidative distress that manifested in considerable activation of LPO and insufficient activity of the enzymatic component

Адресс для корреспонденции:

Екатерина Андреевна Корниенко
E-mail: kornienko-cardio@mail.ru

Correspondence to:

Ekaterina A. Kornienko
E-mail: kornienko-cardio@mail.ru

of AOS, blood viscosity grew, elasticity of red blood cells fell. Decreased local and global myocardial contractility was noted as well. During PCI in this category of patients, cardiac rhythm disorders developed in 47.4% of cases, 23.7% of which were life threatening, such as multifocal ventricular extra systole and ventricular fibrillation.

Conclusion. Administration of a succinate-containing drug during performance of PCI provided correction of the lipid peroxidation processes and rheological properties of the blood in the population studied, facilitated improvement of left ventricle's systolic and diastolic function, reduced the risk of reperfusion complications.

Keywords: *myocardial infarction; diabetes mellitus; lipid metabolism; succinic acid; Reamberin; succinate-containing drugs; reperfusion injury*

DOI:10.15360/1813-9779-2019-3-4-18

Введение

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является наиболее частой причиной смерти среди больных сахарным диабетом (СД) 2 типа, встречается в 3 раза чаще, чем без него и отличается большей тяжестью течения, возникает у более молодых пациентов, что обусловлено комплексом факторов [1].

После восстановления магистрального кровотока путем выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в инфаркт-зависимой артерии рядом авторов продемонстрировано, что адекватная перфузия вследствие микроваскулярной обструкции и возникновения реперфузионных нарушений достигается не всегда [2, 3]. При СД 2 типа предрасположенность к реперфузионным нарушениям особенно выражена и достигают 50% [4, 5].

Есть экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие, что использование антиоксидантных препаратов, снижающих интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активирующих антиоксидантную систему (АОС), способно обеспечить профилактику реперфузионных осложнений [6–12].

Таким требованиям соответствует препарат реамберин [3, 13–15], который по данным метанализа позиционируется как адъювант-энергопротектор, повышающий эффективность фармакологической коррекции неотложных состояний, сопровождающихся гипоксией, энергодефицитом и нарушениями вегетативных функций [16].

Вместе с тем, патогенетически обоснованный подход к использованию реамберина в комплексном лечении ОИМ открывают перспективы повышения эффективности терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, что послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: улучшение результатов комплексного лечения острого инфаркта миокарда у больных с сахарным диабетом 2 типа путем применения сукцинатсодержащего препарата.

Introduction

Acute myocardial infarction (AMI) is the most frequent cause of death among the type 2 diabetes mellitus (DM) patients. In DM patients, it occurs three times more often than in patients without DM and is characterized by a greater severity of the course. In younger patients, due to various factors, AMI also associates with DM [1].

A number of authors have demonstrated that after AMI the main blood flow is restored by means of percutaneous coronary intervention (PCI) in the infarction-dependent arteries, adequate perfusion is not always achieved due to microvascular obstruction and development of reperfusion disorders [2, 3]. In patients with type 2 DM, predisposition to reperfusion disorders is particularly profound and reaches 50% [4, 5].

There are experimental and clinical data evidencing that use of antioxidant drugs lessening the intensity of lipid peroxidation (LPO) processes and activating the antioxidant system (AOS) is capable of ensuring prophylaxis of reperfusion complications [6–12].

Reamberin meets these requirements [3, 13–15], pursuant to meta-analysis, it has been positioned as an adjuvant energy protector rising the efficacy of pharmacological correction of emergency conditions accompanied with hypoxia, energy deficit, and disturbances of vegetative functions [16].

At the same time, a pathogenetically sound approach to Reamberin use in the multimodal treatment of AMI opens prospects for the improvement of therapy efficacy in type 2 diabetes mellitus patients, which constituted grounds for conducting this study.

Purpose: to identify the possibility of improving the outcome of multimodal treatment of acute myocardial infarction (AMI) in type 2 DM patients by administration of a succinate-containing drug.

Materials and Methods

At the facilities of Federal State Budgetary Institution, A. A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital 3, the Russian Ministry of Defense (Krasnogorsk), a prospective controlled open-label randomized study was carried out in accordance with the Good Clinical Study

Материал и методы

На базе ФГБУ «3 ЦВКГ им А. А. Вишневого» Минобороны России (г. Красногорск) выполнили проспективное контролируемое открытое рандомизированное исследование в соответствии с «Правилами проведения качественных клинических испытаний (GCP)» (ОСТ № 42-51-99 от 29.12.98 г.), с положениями Хельсинкской декларации и руководства по Надлежащей клинической практике, разработанной на Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для человека (ICH-GCP — International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Human Use) и с разрешения Локального Этического комитета ФГБУ «3 ЦВКГ им А.А.Вишневого» Минобороны России (протокол № 2 от 2016 г.). В исследование включили 86 мужчин, которые поступали на лечение в Центр кардиохирургии с клиническими проявлениями ОИМ за период 2014–2018 гг.

Критерии включения в исследование: мужчины в возрасте от 40 до 70 лет; время поступления в стационар первые 8 ч с момента манифестации клинических признаков; наличие ЭКГ признаков повреждения миокарда (подъем сегмента ST); необходимость в проведении реваскуляризации миокарда; наличие сахарного диабета 2 типа (в стадии компенсации или субкомпенсации), добровольное информированное согласие (в соответствии с правилами Good Clinical Practice).

Критерии исключения из исследования: тромбозис на догоспитальном этапе; временной интервал между манифестацией клинических признаков и реваскуляризацией миокарда более 12 часов; кардиогенный шок; декомпенсированная соматическая патология (в том числе сахарный диабет 2 типа в стадии декомпенсации), аритмии в предоперационном периоде, респираторные заболевания, отек легких (ОСН II–IV класса по Killip), хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность (СКФ < 15 мл/мин или уровень креатинина в крови свыше 125 мкмоль/л).

Также в исследование не включали пациентов с онкологическими заболеваниями и подозрением на них, пациентов с отклонениями в результатах лабораторно-инструментальных обследований неустановленного генеза (анемия, лихорадка и т.д.); пациентов с аутоиммунными и аллергическими заболеваниями; пациентов с острыми воспалительными заболеваниями и хроническими воспалительными заболеваниями в стадии обострения, лиц с заболеваниями крови, а также пациентов, не имевших возможность продолжать дальнейшее участие в процессе исследования.

ОИМ у всех пациентов был впервые. При этом все пациенты имели сопутствующее заболевание — СД 2 типа (средняя длительность СД 2 типа 10,1±5,7 лет).

Диагноз инфаркта миокарда основывали на клинических признаках (интенсивные боли в грудной клетке продолжительностью более 30 мин), повышении уровней в крови КФК МВ более чем в 2 раза, положительном результате теста на определение тропонина I в крови. Клиническое обследование пациентов проводили в соответствии со стан-

дартной практикой (GCP) (ОСТ No. 42-51-99 dated 29.12.98), provisions of the Helsinki Declaration and Good Clinical Practice developed at the International Conference on Harmonization of Technical Requirements to Registration of Pharmaceutical Products for Human Use (ICH-GCP), and by permission of the Local Ethics Committee of Federal State Budgetary Institution, A.A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital 3, the Russian Ministry of Defense (Minutes No. 2 dated 2016). The study included 86 men admitted for treatment to the Cardiac Surgery Center with AMI symptoms during 2014–2018.

The criteria for inclusion into the study included: men of 40 to 70 years of age; admission at the hospital within the first 8 hrs. from manifestation of clinical symptoms; ECG symptoms of myocardial injury (ST-segment elevation); necessity of performing myocardium revascularization; presence of type 2 diabetes mellitus (at the stage of compensation or subcompensation), voluntary informed consent (pursuant to Good Clinical Practice).

The criteria of exclusion from the study: thrombolysis at the prehospital stage; the interval between manifestation of clinical symptoms and myocardium revascularization exceeding 12 hours; cardiogenic shock; decompensated somatic pathology (including type 2 diabetes mellitus during the stage of decompensation), preoperative arrhythmias, respiratory diseases, pulmonary edema (AHF of class II–IV according to Killip), chronic cardiac failure, chronic renal failure (GFR < 15 ml/min or blood creatinine over 125 μmol/l).

Not included in the study were also patients with: diagnosed or suspected oncological diseases, deviations in the findings of laboratory and instrumental examination of obscure genesis (anemia, fever, etc.); autoimmune and allergic diseases; acute inflammatory diseases and chronic inflammatory diseases during the acute stage; blood diseases. Patients who were unable to continue further participation in the study process were not included in the study either.

For each patient, it was the first case of AMI. At that, all patients had a concomitant disease — type 2 DM (mean duration of type 2 DM was 10.1±5.7 years).

The diagnosis of myocardial infarction was based on clinical symptoms (intensive chest pain lasting for more than 30 min.), over 2-fold increase of blood CPK MB, positive blood troponin I test. The clinical examination of patients was carried out pursuant to the standards (protocols) of AMI diagnosis and treatment with regard to RSCS and WHO recommendations that included: gathering of complaints and anamnesis, physical examination, biochemical tests, and instrumental examination.

The package of mandatory laboratory examination included: full blood count and urinalysis, coagulogram, blood test for RW and hepatitis, transaminase, urea, creatinine, electrolytes, blood lipids, creatine phosphokinase and its MB fraction, troponin I, glycosylated hemoglobin.

The package of mandatory instrumental examination included: ECG, EchoCG, chest X-ray, duplex scanning of brachiocephalic arteries, 24-hr monitoring of ECG, ABP and oxygen saturation.

The special examination included determination of LPO and AOS, rheological properties of the blood, blood ABB, glucose and lactate content, myocardial contractility.

At the time of inclusion into the study, all patients received standard treatment for MI: anticoagulants, de-

дартами (протоколами) диагностики и лечения ОИМ с учетом рекомендаций ВНОК и ВОЗ и включало: сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, биохимические анализы и инструментальные методы исследования.

В комплекс обязательного лабораторного обследования входили: общий анализ крови и мочи, коагулограмма, анализ крови на RW и гепатиты, трансаминазы, мочевины, креатинин, электролиты, липидный спектр крови, креатинфосфокиназа и ее МВ фракция, тропонин I, гликированный гемоглобин.

В комплекс обязательного инструментального исследования входили: ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенография органов грудной клетки, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, суточное мониторирование ЭКГ, АД и сатурации кислородом.

Специальное обследование включало определение показателей ПОЛ и АОС, реологических свойств крови, КОС крови, содержания глюкозы и лактата, сократительной способности миокарда.

На момент включения в исследование все пациенты получали стандартное лечение ИМ: антикоагулянты, дезагреганты, нитраты, β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, при необходимости антагонисты альдостерона, диуретики, антагонисты кальция, антагонисты рецепторов ангиотензина II, статины.

При проведении эндоваскулярного вмешательства выполняли ангиопластику, имплантировали стенты с антипролиферативным лекарственным покрытием. После ЧКВ пациентам продолжали комбинированную медикаментозную терапию, включающую антиагреганты, статины (при отсутствии противопоказаний), ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы.

Для поддержания нормогликемии подбор терапии СД 2 типа осуществляли индивидуально на основе стандартов оказания медицинской помощи больным СД Американской диабетической ассоциации (Standards of Medical Care in Diabetes, American Diabetes Association) и Национальных Клинических рекомендаций «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [1]. Целевую концентрацию глюкозы в крови при этом определяли как 5–7 ммоль/л — натощак и не более 10 ммоль/л — после еды. Пациенты получали гипогликемические препараты (глимепирид 4–6 мг/сут и метформин 1,5–3 г/сут.) *per os*. В 8 случаях (9,3% наблюдений), дополнительно кратковременно (от 1 до 3-х суток ОИМ), назначали инсулин подкожно.

Пациентов случайным образом разделили на две группы: контрольную и основную. Пациенты контрольной группы (38 человек, 58,3±7,1 лет) получали стандартное лечение ОИМ, заключавшееся в выполнении эндоваскулярного вмешательства (ЧКВ) с имплантацией стентов с антипролиферативным лекарственным покрытием (100%). За 20–30 минут до выполнения ЧКВ все пациенты получали: аспирин — нагрузочная доза 300 мг, далее 100 мг сутки; клопидогрел — 600 мг нагрузочная доза, далее 75 мг в сутки. Внутривенно болюсно вводили нефракционированный гепарин — 70–100 Ед/кг, нитроглицерин интракоронарно — 100–250 мкг. После стентирования пациентам продолжали комбинированную медикаментозную терапию, включающую антиагреганты, статины, β -адреноблокаторы, ингибиторы

saggregants, nitrates, β -adrenergic blocking agents, ACE inhibitors, as necessary, aldosterone antagonists, diuretics, calcium antagonists, angiotensin II receptor antagonists, statins.

During endovascular intervention, angioplasty was performed, antiproliferative drug-eluting stents were implanted. After PCI the patients continued to receive combined drug therapy that included antiplatelet drugs, statins (if there were no counter-indications), ACE inhibitors, β -adrenergic blocking agents.

To maintain normoglycemia, type 2 DM therapy was selected individually on the basis of National Clinical Guidelines «Algorithms of Specialist Medical Care to Diabetics Mellitus Patients» [1] and Standards of Medical Care in Diabetes, American Diabetes Association. The target blood glucose was determined equal to 5–7 $\mu\text{mol/l}$ after fasting and not more than 10 $\mu\text{mol/l}$ after a meal. Patients received hypoglycemic drugs, Glimepiride 4–6 mg/day and Metformin 1.5–3 g/day, *per os*. In 8 cases (9.3% of observations), additionally, for a short period of time (1 to 3 days of AMI), insulin was prescribed subcutaneously.

Patients were randomly split into two groups, control and the main one. Patients of the control group (38 men, 58.3±7.1 years old) received standard treatment of AMI, which included endovascular intervention (PCI) with implantation of antiproliferative drug-eluting stents (100%). Twenty-thirty minutes prior to PCI, all patients received: aspirin — the loading dose of 300 mg, thereafter, 100 mg a day; Clopidogrel — the loading dose of 600 mg, thereafter, 75 mg a day. Intravenously a bolus dose of unfractionated heparin — 70–100 U/kg — was administered, intracoronary nitroglycerin — 100–250 μg . After stenting, the patients continued to receive combined drug therapy that included antiaggregants, statins, β -adrenergic blocking agents, ACE inhibitors (following the recommendations of the European Cardiology Society, 2017).

In the main group under the study (48 men, 57.6±7.6 years old), the conventional therapy package was complemented with metabolic drug Reamberin made by NTPP 'POLYSAN', Saint Petersburg, Russia (Marketing Authorization Number: R N001048/01 dated 06.09.2007) [17] (1.5% succinic acid solution), which was administered first 30–60 minutes prior to PCI intravenously by drop infusion at a rate of 80–100 ml/hr. at a dose of 10–12 ml/kg (800–1000 ml through an infusion pump); thereafter, daily once a day for 5 days at a dose of 5–6 ml/kg (400–500 ml) intravenously at a rate of not more than 100 ml/hr.

No significant differences in the age, duration of IHD and type 2 DM, MI location, acute heart failure stage, presence of risk factors for cardiovascular diseases, extent of the atherosclerosis process, concomitant pathology structure were found between the groups ($P>0.05$). During the whole period of observation, treatment tolerance and safety were monitored.

Methods of investigation. The parameters under study included global and local contractility of the left ventricle (LV) at admission and on inpatient hospitalization day 7 — end-diastolic volume (EDV), end-systolic volume (ESV), ejection fraction (EF), wall motion score index (WMSI), left ventricular diastolic function with measurement of the maximal speed of early peak E (the area under curve of the early diastolic blood flow) and atrial peak A (the area under curve of the systolic phase of

АПФ (в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов, 2017).

В основной группе (48 человек, 57,6±7,6 лет) комплекс стандартной терапии был дополнен введением реамберина (1,5% раствор янтарной кислоты), который начинали вводить за 30–60 минут до ЧКВ внутривенно капельно со скоростью 80–100 мл/час в дозе 10–12 мл/кг (800–1000 мл через инфузомат), далее ежедневно 1 раз в сутки в течение 5 дней в дозе 5–6 мл/кг (400–500 мл) внутривенно со скоростью не более 100 мл/час.

Статистически значимых различий по возрасту, длительности ИБС и СД 2 типа, локализации ИМ, стадии острой сердечной недостаточности, наличию факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, распространенности атеросклеротического процесса, структуре сопутствующей патологии между группами не выявили ($p>0,05$). В течение всего периода наблюдения осуществляли контроль переносимости и безопасности лечения.

Методы исследования. Изучали показатели глобальной и локальной сократимости левого желудочка (ЛЖ) при поступлении и на 7-е сутки госпитализации — конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО), фракцию выброса (ФВ), индекс нарушения локальной сократимости (ИНЛС), диастолическую функцию левого желудочка с измерением максимальной скорости раннего пика E (площадь под кривой раннего диастолического кровотока) и предсердного пика A (площадь под кривой систолической фазы кровотока предсердия). Затем рассчитывали соотношение E/A. Использовали аппараты «ASPEN» («Acuson», США), «Philips CX50» (США) и «Sonos 2500» (Hewlett Packard, США).

Показатели КОС определяли в венозной крови в три этапа: I этап — при поступлении, II этап — сразу после ЧКВ, III этап — через 24 часа после стентирования. pH венозной крови, парциальное давление углекислого газа (pCO_2), парциальное давление кислорода (pO_2), дефицит буферных оснований (BE), степень насыщения гемоглобина кислородом (sO_2), содержание метаболитов (глюкоза, лактат) регистрировали на анализаторе газов крови «RADIOMETER ABL800 FLEX» (Дания).

Интенсивность процессов ПОЛ и АОС оценивали перед ЧКВ и на 5 сутки госпитализации путем измерения в сыворотке крови содержания первичных (диеновых конъюгатов — ДК), вторичных (малонового диальдегида — МДА) продуктов окисления и степени окисленности липидов (СО) [18], концентрации α -токоферола (ТФ), церулоплазмина (ЦП), каталазы, супероксиддисмутазы. Интегральную интенсивность окислительного стресса оценивали по величине коэффициента, который рассчитывали по формуле [19]:

$$K = \left(\frac{DK_i}{DK_n} \times \frac{MDA_i}{MDA_n} \times \frac{CO_i}{CO_n} \right) : \left(\frac{T\Phi_i}{T\Phi_n} \times \frac{ЦП_i}{ЦП_n} \right),$$

где обозначения с индексом i соответствуют исследуемому образцу, а обозначения с индексом n — среднему значению показателя в норме.

Оценивали время свертывания крови, содержание в крови фибриногена. Кажущуюся и удель-

atrial blood flow). Then, the E/A ratio was calculated. The instruments used were ASPEN (Acuson, USA), Philips CX50 (USA), and Sonos 2500 (Hewlett Packard, USA).

ABB was determined in venous blood at three stages: stage I — at admission, stage II — immediately after PCI, stage III — 24 hours after stenting. Venous blood pH, carbon dioxide partial pressure (pCO_2), oxygen partial pressure (pO_2), buffer base deficit (BB), oxygen saturation (sO_2), content of metabolites (glucose, lactate) were recording using blood gas analyzer RADIOMETER ABL800 FLEX (Denmark).

The intensity of LPO and AOS processes was evaluated prior to PCI and on inpatient day 5 by measuring blood serum content of primary (diene conjugates — DC), secondary (malondialdehyde — MDA) oxidation products and degree of lipid oxidation (LO) [18], concentrations of α -tocopherol (TP), ceruloplasmin (CP), catalase, superoxide dismutase. The integral intensity of oxidative stress was estimated by the coefficient K calculated using formula [19]:

$$K = \left(\frac{DK_i}{DK_n} \times \frac{MDA_i}{MDA_n} \times \frac{CO_i}{CO_n} \right) : \left(\frac{T\Phi_i}{T\Phi_n} \times \frac{ЦП_i}{ЦП_n} \right),$$

where designations with index i correspond to the test sample and designations with index n — to the mean normal value of a parameter.

Blood clotting time and fibrinogen content were estimated. The apparent and specific blood viscosity at shear velocity of 250 to 10 reciprocal seconds and plasma viscosity were determined using rotation viscosimeter AKR-2, the relative blood viscosity according to B.V. Roitman et al. (2001) and red blood cell deformability index (EDI) were calculated [20, 21]. Hematocrit was determined by high-speed centrifugation technique. The aggregative activity of red blood cells was estimated according to V. A. Shestakov and N. A. Aleksandrova (1974) [22], ADP-induced aggregation of platelets was determined using agrometer Thromlight according to Y. Born (1962) [23].

The LPO and AOS values obtained in the patients under study as well as rheological properties of the blood were compared against same parameters found during examination of the 32 clinically healthy volunteers.

Findings were processed by variation statistics methods using the statistic criteria for determining the normality of distribution of variables by Shapiro-Wilk test. When distribution of variables differed from normal, the medians (Me), and 25th and 75th percentiles were used, and non-parametric statistics methods were employed to reveal significance. When the distribution was normal, data were presented as the mean and mean error ($M \pm m$). Differences were considered statistically significant at $P < 0.05$.

Results and Discussion

In type 2 DM patients developing AMI, decreased local and global contractility was found in both groups (table 1.).

LVEF values were lower than normal values, wall motion score index (WMSI) of the left ventricle was increased in both groups and accompanied with a relatively low stroke volume (SV). Cardiac index (CI) was maintained at the level of low mar-

Таблица 1. Влияние Реамберина на показатели гемодинамики и функцию миокарда у пациентов с СД 2 типа при ОИМ (n=86), Me (25%; 75%).**Table 1. Reamberin Influence on Hemodynamics and Myocardial Function in Type 2 DM Patients during AMI (n=86), Me (25%; 75%).**

Parameters	Values of parameters in groups on the study stages			
	Day 1		Day 7	
	Control (n=38)	Main (n=48)	Control (n=38)	Main (n=48)
ABPd, mm Hg	69.8 (60.8; 81.6)	72.4 (63.4; 84.8)	63.2 (57.4; 68.6)	58.6* (50.2; 66.8)
BPs, mm Hg	88.7 (79.8; 96.4)	90.6 (83.4; 98.2)	82.2 (74.4; 90.6)	79.6* (68.6; 88.2)
ESV, ml	65.4 (56.2; 82.2)	63.3 (54.5; 83.7)	63.8 (54.2; 72.8)	66.9 (62.4; 80.6)
EDV, ml	121.6 (101.2; 160.8)	119.0 (99.8; 153.2)	123.6 (104.4; 150.6)	136.0* (122.9; 179.2)
SV, ml	56.2 (44.6; 68.0)	55.7 (43.8; 66.1)	59.8 (48.8; 81.6)	68.3** (51.5; 86.7)
E/A	0.66 (0.52; 0.82)	0.68 (0.52; 0.87)	0.88* (0.72; 1.04)	1.02** (0.84; 1.26)
WMSI, score	1.42 (1.22; 1.54)	1.48 (1.26; 1.60)	1.36 (1.18; 1.28)	1.21* (1.12; 1.36)
CI, l/min/m	2.2 (2.0; 2.5)	2.3 (2.0; 2.6)	2.4 (2.2; 2.5)	2.5 (2.2; 2.7)
HR, bpm	77.8 (69.8; 86.6)	78.4 (70.2; 88.2)	76.2 (67.4; 83.8)	69.6** (64.2; 76.6)
EF, %	46.2 (41.2; 46.2)	46.8 (41.8; 47.8)	48.4 (45.6; 51.8)	50.2* (46.4; 53.2)

Note. * – $P < 0.05$ – reliability of difference vs. previous stage (according to Mann–Whitney); # – $P < 0.05$ – reliability of difference vs. the control group figure.

Примечание. Для табл. 1–5: Parameters – параметры; Values of ... in groups on the study stages – значения ... в группах на стадиях исследования; control – контрольная; main – основная; day – сутки; ABPd, mm Hg – АДд, мм рт. ст.; BPs – САД; ESV, ml – КСО, мл; EDV – КДО; SV – УО; WMSI, score – ИНЛС, балл; CI, l/min/m – СИ, л/мин/м; HR, bpm – ЧСС, уд/мин; EF – ФВ. * – $p < 0,05$ – достоверность различий относительно предыдущего этапа (по методу Манна–Уитни); # – $p < 0,05$ – достоверность различий по отношению к значению в контрольной группе.

ную вязкость крови при скоростях сдвига от 250 до 10 обратных секунд и вязкость плазмы определяли на ротационном вискозиметре АКР-2 с расчетом относительной вязкости крови по Б. В. Ройтману и соавт. (2001) и индекса деформируемости эритроцитов (ИДЭ) [21]. Гематокрит определяли методом скоростного центрифугирования. Агрегационную активность эритроцитов оценивали по методу В. А. Шестакова и Н. А. Александровой (1974), АДФ-индуцируемую агрегацию тромбоцитов на агреметре «Тромлайт» по методу Y. Vorn (1962).

Полученные у исследуемых пациентов значения ПОЛ, АОС и реологических свойств крови сравнивали с аналогичными показателями, установленными при обследовании 32 первичных здоровых доноров.

Результаты обрабатывали с помощью методов вариационной статистики, используя статистические критерии проверки нормальности распределения с помощью критерия Шапиро–Вилка. Для описания признаков с отличным от нормального распределением указывали медиану (Me), 25-й и 75-й процентиля, и использовали непараметрические методы статистики. В случае нормального распределения данные представляли в виде средней величины и ошибки средней ($M \pm m$). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У пациентов с СД 2 типа при развитии ОИМ обнаружили сниженные показатели локальной и глобальной сократимости в обеих группах (табл. 1).

ФВ ЛЖ была ниже нормальных значений, индекс нарушения локальной сократимости (ИНЛС) левого желудочка был увеличен в обеих группах и сопровождался относительно низким значением ударного объема (УО). Под-

gin of the normal range due to increase of the heart rate (HR). Low E/A ratio discovered evidenced LV diastolic dysfunction because of AMI development. All initial changes of intracardiac hemodynamics and myocardium contractility were identical and comparable in both groups.

At the background of treatment, LVEF increase from 46.8 (Me, interquartile range 41.8–47.8) to 50.2% (Me, interquartile range 46.4–53.2; $P < 0.05$) was noted in the main group; in the control group, LVEF increase was smaller: from 46.2 (Me, interquartile range 41.2–46.2) to 48.4% (Me, interquartile range 45.6–51.8; $P < 0.05$). E/A ratio grew in the main group by 33.3% ($P < 0.05$); in the control group, a lesser increase was observed ($P < 0.05$). In the main group, diastolic arterial pressure (ABPd) decreased by 19.1% ($P < 0.05$) and SV increased by 22.6% ($P < 0.05$), which was not observed in the control group. CI remained stable at the study stages in both groups; however, if in the control group it was achieved because of HR increase, in the main group it occurred due to SV increase. WMSI decrease was more prominent in the main group — by 18.2% ($P < 0.05$), which had a positive impact on LVEF growth ($P < 0,05$). Normalization of LV systolic and diastolic functions in the Reamberin group of patients was accompanied with improvement of the patients' clinical condition.

Initial ABB assessment revealed compensated metabolic acidosis in the venous blood in both groups, which was characterized by pH maintained within the lower margins of the normal range and significant decrease of BB below the normal level (table 2).

Decreased BB was compensated by reduced pCO_2 in both groups, i.e. thanks to the breathing component. The control group developed decom-

держание сердечного индекса (СИ) на уровне нижних границ нормальных значений осуществлялось за счет повышения частоты сердечных сокращений (ЧСС). Обнаруженный низкий уровень соотношения Е/А свидетельствовал о диастолической дисфункции ЛЖ на фоне развития ОИМ. Все исходные изменения внутрисердечной гемодинамики и сократительной способности миокарда были в обеих группах идентичны и сопоставимы.

На фоне проводимого лечения в основной группе отметили увеличение ФВ ЛЖ с 46,8 (Ме, интерквартильный размах 41,8–47,8) до 50,2% (Ме, интерквартильный размах 46,4–53,2; $p<0,05$), в контрольной группе увеличение ФВ ЛЖ было выражено в меньшей степени — с 46,2 (Ме, интерквартильный размах 41,2–46,2) до 48,4% (Ме, интерквартильный размах 45,6–51,8; $p>0,05$). Соотношения Е/А увеличилось в основной группе на 33,3% ($p<0,05$), в контрольной отметили увеличение в меньшей степени ($p<0,05$). В основной группе выявили снижение уровня диастолического артериального давления (АДд) на 19,1% ($p<0,05$), увеличение УО на 22,6% ($p<0,05$), чего не наблюдали в контрольной группе. СИ оставался стабильным на этапах исследования в обеих группах, однако, если в контрольной группе это достигалось за счет повышения ЧСС, то в основной группе вследствие увеличения УО. Более выраженным было и снижение ИНЛС в основной группе — на 18,2% ($p<0,05$), что положительно отразилось на приросте ФВ ЛЖ ($p<0,05$). Нормализация систолической и диастолической функции ЛЖ у пациентов в группе, где использовали реамберин, сопровождалось улучшением клинического состояния пациентов.

При оценке КОС исходно в обеих группах в венозной крови выявили компенсированный метаболический ацидоз, характеризующийся сохранением рН в пределах нижних границ нормальных значений со значительным снижением ВЕ ниже нормального уровня (табл. 2).

Сниженное значение ВЕ компенсировалось уменьшением рСО₂ в обеих группах, т.е. за счет дыхательного компонента. В контрольной группе развился декомпенсированный метаболический ацидоз (рН 7,32±0,08 и ВЕ –3,0±0,0) ко II этапу исследования с последующей тенденцией к нормализации рН через 24 часа после ЧКВ. При этом значение ВЕ на III этапе было ниже нормы (ВЕ –2,8±0,06 ммоль/л), что свидетельствовало о сохраняющемся компенсированном метаболическом ацидозе (табл. 2). В основной группе метаболический ацидоз был купирован уже ко II этапу, рН и ВЕ оставались в пределах нормальных значений и через 24 часа после ЧКВ.

compensated metabolic acidosis (рН 7.32±0.08 and ВЕ –3.0±0.0) by stage II of the study with a subsequent tendency towards рН normalization 24 hours after PCI. During stage III, ВЕ was lower than the normal range (ВЕ –2.8±0.06 μmol/l), which evidenced persistent compensated metabolic acidosis (table 2). In the main group, metabolic acidosis was jugulated already by stage II, рН and ВЕ remained within the normal range 24 hours after PCI, too.

Oxygen saturation (sO₂) and partial oxygen pressure (pO₂) in the venous blood were within the normal range in both groups, which indicated absence of oxygenation disturbances and oxygen debt at all stages of the study.

Administration of Reamberin to AMI patients along with conventional therapy resulted in reduction of blood glucose dynamically from stage I to stage III of the study by 21.8% ($P<0.05$); moreover, at the last stage, this parameter was noticeably lower than in the control group by 15.3% ($P<0.05$). Pharmacological correction of metabolic disorders due to Reamberin led to decreasing the level of tissue hypoxia in patients of the main group: the lactate level was lower vs. control by 23.5% (stage II of the study) and 48.4% (stage III) ($P<0.05$).

It was discovered that AMI development was accompanied with activation of LPO processes (table 3). In both groups, during the first 24 hours, both primary LPO products — hydroperoxides — increased more than 2-fold ($P<0.05$), and secondary LPO products — diene conjugates and Schiff's bases — increased more than 3-fold ($P<0.05$); MDA activity was twice ($P<0.05$) higher than the normal figures. Increased malondialdehyde in the blood of myocardial infarction patients has been described previously [12], and our findings provide an additional support for these data.

Analysis of AOS figures revealed some multidirectionality of AOS alterations in type 2 DM patients during AMI. During AMI, plasma catalase fell below the normal range: by 26.1% ($P<0.05$) in the control group and by 27.1% ($P<0.05$) in the main group. Decrease of the thermostable fraction of catalase was similar to changes of the total plasma catalase and fell by 23.3% ($P<0.05$) in the control group and by 24.1% ($P<0.05$) in the main group.

The activity of red blood cell enzyme of antioxidant protection — superoxide dismutase — lowered in both groups by more than a third ($P<0.05$). The findings evidenced frustration of protection mechanisms during acute period of MI in type 2 DM patients. Blood α-tocopherol did not change at the background of AMI development during the first 24 hours.

Ceruloplasmin concentration was slightly and non-significantly increased in both groups during the first 24 hrs. of AMI.

The integral oxidative stress intensity index K

Таблица 2. Влияние Реамберина на показатели кислотно-основного состояния венозной крови и концентрацию глюкозы у пациентов с СД при ОИМ ($n=86$), ($M\pm m$).
Table 2. Reamberin Influence on Acid-Base Balance of Venous Blood and Glucose in DM Patients during AMI ($n=86$), ($M\pm m$).

Parameters	Values of parameters in groups on the study stages					
	I (prior to PCI)		II (straight after PCI)		III (24 hrs. after PCI)	
	Control ($n=38$)	Main ($n=48$)	Control ($n=38$)	Main ($n=48$)	Control ($n=38$)	Main ($n=48$)
pH	7.36±0.05	7.35±0.01	7.32±0.08	7.36±0.06	7.35±0.06	7.38±0.02
pCO ₂ , mm Hg	42.8±0.4	45.6±0.6	48.3±1.2	48.4±1.4	52.0±0.8	57.0±1.0
pO ₂ , mm Hg	37.5±0.1	34.4±0.2	36.9±0.9	37.6±1.4	42.8±1.2	46.3±1.9
BE, mmol/l	-3.6±0.04	-3.8±0.06	-3.0±0.08	-2.4±0.06	-2.8±0.06	0.6±0.08*
sO ₂ , %	59.4±1.2	60.1±0.9	60.2±2.2	62.5±1.4	63.4±1.8*	66.2±2.2*
Glucose, mmol/l	7.4±0.6	7.8±0.5	7.8±0.5	7.2±0.5	7.2±0.3	6.1±0.2**
Lactate, mol/l	3.3±0.2	3.2±0.2	3.4±0.3	2.6±0.1	3.1±0.3	1.6±0.2**

Note. * – $P<0.05$ – reliability of difference vs. previous stage; # – $P<0.05$ – reliability of difference vs. the control group figure.

Примечание. PCI – ЧКВ; prior to – перед; straight after – сразу после; 24 hrs. after – через 24 ч после. * – $p<0,05$ – достоверность различий относительно предыдущего этапа; # – $p<0,05$ – достоверность различий по отношению к значению в контрольной группе.

Степень насыщения кислородом (sO₂) и напряжение кислорода (pO₂) в венозной крови в обеих группах были в пределах нормальных значений, что свидетельствовало об отсутствии нарушений оксигенации и кислородной задолженности на всех этапах исследования.

Введение реамберина на фоне стандартной терапии больным ОИМ способствовало снижению уровня глюкозы крови в динамике от I к III этапу исследования на 21,8% ($p<0,05$), причем на последнем этапе данный показатель был заметно ниже, чем в контрольной группе на 15,3% ($p<0,05$). Фармакологическая коррекция метаболических нарушений реамберинотом позволила снизить степень тканевой гипоксии у пациентов основной группы: уровень лактата был ниже относительно контроля на 23,5% (II этап исследования) и 48,4% (III этап) ($p<0,05$).

Обнаружили, что развитие ОИМ сопровождалось активацией процессов ПОЛ (табл. 3). Так в обеих группах в первые сутки нарастали концентрации как первичных продуктов ПОЛ — гидроперекисей более, чем в 2 раза ($p<0,05$), так и вторичных продуктов ПОЛ — диеновых конъюгатов и Шиффовых оснований более, чем в 3 раза ($p<0,05$), активность МДА в 2 раза ($p<0,05$) выше нормальных значений. В литературе имеются указания на повышение содержания малонового диальдегида в крови больных инфарктом миокарда [12], что нашло подтверждение в результатах проведенного нами исследования.

Изучение показателей АОС выявило некоторую разнонаправленность их изменений у пациентов с СД 2 типа при ОИМ. Так каталаза плазмы при ОИМ снизилась ниже нормы: на 26,1% ($p<0,05$) в контрольной группе и на 27,1% ($p<0,05$) в основной. Снижение термостабильной фракции каталазы было аналогично изменениям уровня общей каталазы плазмы и в контрольной группе уменьшилась на 23,3% ($p<0,05$), в основной — на 24,1% ($p<0,05$).

reflected misbalance in the mutual relations of LPO and AOS towards predominance of oxidative processes up to development of oxidative distress in patients during AMI at the background of pre-existing type 2 DM. During the first 24 hrs. of AMI, K was increased in all patients by 75%, $P<0.05$, over a normal range in both groups.

As a result of AMI treatment in type 2 DM patients, in the group where Reamberin was used, DC concentration decreased by 51.3% ($P<0.05$), and in the control — by 36.8% only ($P>0.05$) and did not reach normal values. Schiff's bases decreased in the main group by 44.2% ($P<0.05$), in the control group — by 35.6% ($P>0.05$), still exceeding the normal range almost two-fold (1.8-fold in the main group and 2.1-fold in the control group; $P<0.05$). The initially increased MDA activity decreased by 28.4% ($P<0.05$) in the main group, exceeding the normal range 1.5-fold ($P>0.05$), in the control group — by 19.1% ($P>0.05$), exceeding the normal range 1.7-fold ($P<0.05$). Hydroperoxides' concentration decreased greater in the main group — by 28.9% ($P<0.05$), in the control group — by 16.4% only ($P>0.05$), its level being twice higher than the normal range ($P<0.05$).

Analysis of AOS at the background of conducted therapy discovered that the initially decreased plasma catalase increased by 24.8% ($P<0.05$) in the main group and to a lesser degree in the control group — by 11.6% ($P>0.05$), approaching to normal values. Correspondingly, its thermostable fraction increased in the main group by 19.5% ($P<0.05$) and in the control group — by 7.2% ($P>0.05$). The initially decreased activity of superoxide dismutase grew by 36% ($P<0.05$) at the background of treatment in the main group and only by 18.6% ($P>0.05$) in the control group, also demonstrating a tendency to normalization. The initially increased level of ceruloplasmin had a mild tendency to decrease in the main group by 4.2% ($P>0.05$), in the control group — by 13.6% ($P>0.05$), remaining higher than the normal range ($P<0.05$).

Таблица 3. Влияние Реамберина на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при ОИМ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (n=86), Me (25%; 75%).**Table 3. Influence of Reamberin on Lipid Peroxidation and Antioxidant System during AMI in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (n=86), Me (25%; 75%).**

Parameters	Values of parameters in groups on the study stages				Normal Range
	I		II		
	Control (n=38)	Main (n=48)	Control (n=38)	Main (n=48)	
Diene conjugates Δ D233/mg/ml	2.31* (2.12; 2.96)	2.30* (2.16; 2.54)	1.46 (1.04; 1.86)	1.12*#,** (0.92; 1.36)	0.62 (0.51; 0.66)
Schiff's bases, c. u.	3.20* (2.58; 4.24)	3.26* (2.64; 4.12)	2.06* (1.68; 2.34)	1.82*# (1.34; 2.06)	0.99 (0.49; 1.12)
Malondialdehyde, nmol/ml	2.62* (1.06; 3.22)	2.68* (1.48; 3.42)	2.12* (1.68; 2.52)	1.92*#,** (1.64; 2.18)	1.24 (1.08; 1.46)
Hydroperoxides, nmol/mg	1.22* (0.86; 1.72)	1.21* (0.84; 1.68)	1.02*# (0.68; 1.42)	0.86# (0.58; 1.12)	0.54 (0.28; 0.76)
Plasma catalase, nmol/ml	72.2* (50.2; 95.8)	71.4* (49.8; 96.4)	80.6* (52.8; 100.6)	89.1# (70.2; 106.4)	97.9 (77; 112.4)
Superoxide dismutase, sp. u.	1002* (866; 1132)	1028* (892; 1204)	1188* (866; 1506)	1398# (1206; 1642)	1605 (1268; 1887)
Thermostable fraction of catalase, %	30.6* (27.8; 33.8)	30.3* (29.1; 32.6)	32.8* (29.9; 35.4)	36.2*#,** (32.8; 39.0)	39.9 (37.8; 41.2)
α -tocopherol, μ g/ml•mg	3.22 (2.42; 4.12)	3.26 (2.48; 3.82)	3.28 (2.58; 4.12)	3.32 (2.98; 4.06)	3.24 (2.66; 3.94)
Ceruloplasmin, mg/100•ml	41.2* (36.4; 48.2)	40.1* (33.9; 46.3)	35.6* (33.2; 38.2)	38.4* (35.2; 40.8)	31.8 (30.2; 36.5)
K, c.u.	1.96* (1.38; 3.02)	1.95* (1.39; 3.13)	1.62 (1.26; 2.06)	1.30*#,** (1.06; 1.82)	1.12 (0.90; 1.32)

Note. * – $P < 0.05$ reliability of difference vs. normal range; # – $P < 0.05$ – reliability of difference vs. previous stage (according to Mann–Whitney); ** – $P < 0.05$ – reliability of difference vs. control group.

Примечание. Для табл. 3, 4: normal range – норма; diene conjugates – диеновые конъюгаты; schiff's bases, c. u. – шиффовы основания, у. е.; malondialdehyde – малоновый диальдегид; hydroperoxides – гидроперекиси; plasma catalase – каталаза плазмы; superoxide dismutase, sp. u. – супероксиддисмутаза, уд. ед.; thermostable fraction of catalase – термостабильная фракция каталазы; α -tocopherol – α -токоферол; ceruloplasmin – церулоплазмин; c.u. – у.е. * – $p < 0,05$ достоверность различий по отношению к норме; # – $p < 0,05$ – достоверность различий относительно предыдущего этапа (по методу Манна–Уитни); ** – $p < 0,05$ – достоверность различий по отношению к контрольной группе.

Активность эритроцитарного фермента антиоксидантной защиты супероксиддисмутазы была снижена в обеих группах более, чем на треть ($p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствовали о срыве защитных механизмов в остром периоде ИМ у пациентов с СД 2 типа. Содержание α -токоферола в крови не изменилось на фоне развития ОИМ в первые сутки.

Уровень церулоплазмينا был несколько увеличен в обеих группах в первые сутки ОИМ, однако степень этих изменений не выходила за пределы статистической погрешности.

Интегральный показатель интенсивности окислительного стресса К отражал дисбаланс взаимоотношений ПОЛ и АОС в сторону преобладания окислительных процессов вплоть до развития оксидативного дистресса у пациентов при ОИМ на фоне имеющегося СД 2 типа. Так коэффициент К в первые сутки ОИМ у всех пациентов был повышен на три четверти (на 75%, $p < 0,05$) выше нормальных значений в обеих группах.

В результате лечения ОИМ у пациентов с СД 2 типа в группе, где использовали реамберин, концентрация ДК снизилась на 51,3% ($p < 0,05$), в контрольной — лишь на 36,8% ($p > 0,05$) и не достигла нормальных значений. Шиффовы основания снизились в основной

α -tocopherol practically did not change in either group, being within the normal range.

As a result of therapy, oxidative stress intensity decreased most noticeably in the main group — by 33.3% ($P < 0.05$), and only by 17.3% ($P > 0.05$) in the control group. There was a significant difference by this parameter between the main and control groups ($P < 0.05$).

Thus, it has been proven that during AMI type 2 DM patients develop oxidative distress manifesting in considerable activation of LPO and insufficient activity of the enzymatic component of AOS. Early PCI performed on the infarction-dependent artery failed to provide full normalization of metabolic disorders in type 2 patients and required an appropriate combined therapy. In this group of patients, the necessity and efficacy of Reamberin for restoration of balance in the prooxidant-antioxidant system was found.

Analysis of rheological properties of the blood revealed that in type 2 DM patients with AMI, blood viscosity characteristics rose, especially due to plasma component (table 4). In this population of patients, plasma viscosity increased the norm by 18.9–20% ($P < 0.05$). In both groups, increase of the yield point characterizing viscosity rise at a low shear velocity was noted, which was caused by some increase of hematocrit and fibrinogen 1.8

группе на 44,2% ($p < 0,05$), в контрольной — на 35,6% ($p > 0,05$), по-прежнему превышая нормальные значения почти в два раза (в 1,8 раза в основной группе и в 2,1 в контрольной; $p < 0,05$). Исходно повышенная активность МДА снизилась на 28,4% ($p < 0,05$) в основной группе, превышая нормальные значения в 1,5 раза ($p > 0,05$), в контрольной — на 19,1% ($p > 0,05$), превышая нормальные значения в 1,7 раза ($p < 0,05$). Концентрация гидроперекисей в большей степени уменьшилась в основной группе — на 28,9% ($p < 0,05$), в контрольной — лишь на 16,4% ($p > 0,05$), при этом ее уровень был выше нормальных значений в два раза ($p < 0,05$).

При анализе состояния АОС на фоне проводимой терапии обнаружили, что исходно сниженный уровень каталазы плазмы увеличился на 24,8% ($p < 0,05$) в основной группе и в меньшей степени в контрольной — на 11,6% ($p > 0,05$), приближаясь к нормальным значениям. Также, соответственно, увеличилась ее термостабильная фракция в основной группе на 19,5% ($p < 0,05$), на 7,2% ($p > 0,05$) в контрольной. Исходно пониженная активность супероксиддисмутазы увеличилась на 36% ($p < 0,05$) на фоне лечения в основной группе, в контрольной — лишь на 18,6% ($p > 0,05$), также имея тенденцию к нормализации. Исходно повышенный уровень церулоплазмينا имел слабо выраженную тенденцию к снижению в основной группе на 4,2% ($p > 0,05$), в контрольной группе на 13,6% ($p > 0,05$), оставаясь выше нормальных значений ($p < 0,05$). Уровень α -токоферола в обеих группах практически не изменился, находясь в пределах нормальных значений.

В результате терапии наиболее заметно снизился показатель интенсивности окислительного стресса в основной группе на 33,3% ($p < 0,05$) и лишь на 17,3% ($p > 0,05$) в контрольной. Различия по этому показателю в основной и контрольной группах были значимыми ($p < 0,05$).

Таким образом доказали, что у пациентов с СД 2 типа при ОИМ развивается оксидативный дистресс, выражающийся в значительной активации ПОЛ и недостаточной активности ферментативной составляющей АОС. Раннее выполнение ЧКВ на инфаркт-зависимой артерии не обеспечило полной нормализации метаболических нарушений у пациентов с СД 2 типа и требовало соответствующей комплексной терапии. У этой категории пациентов показали необходимость и эффективность применения реамберина для восстановления баланса прооксидантно-антиоксидантной системы.

При изучении показателей реологических свойств крови выявили, что у пациентов с СД 2 типа на фоне развития ОИМ вязкостные характеристики крови повысились, особенно

times ($P < 0.05$).

Increased aggregation activity of red blood cells by 64–66% ($P < 0.05$) above the normal range and, to a lesser degree, platelet activity — by 14.4% in both groups was established. The disorders revealed might be probably caused by changed properties of blood cell membranes due to the damaging effect of excessive products of oxidation [24]. The red blood cell deformability index characterizing red blood cell elasticity and, hence, their ability to change their shape at the level of microcirculation was a bit lowered (by 15.1%). These facts evidenced a trend towards disturbance of red blood cells' cellular membrane architectonics due to LPO activation and in this connection gave rise to the risk of development of blood circulation disorders at the microcirculatory level in spite of the fact that as early as the first stage of the study, conservative therapy using such drugs as aspirin, heparin, Clopidogrel, etc. was delivered.

The discovered initial increase of the clotting time in all patients reflected adequacy of the anticoagulant therapy conducted and did not differ between the groups.

Analysis of the rheological properties of blood at the first stage of the study reflected the physiological stress response during AMI, which manifested in the increase of blood viscosity due to its plasma component, which, most probably, is related to the increase of fibrinogen concentration and some increase of hematocrit.

In the same patients, reliable correlations were found between the values of: yield point and superoxide dismutase concentration ($r = -0.43$; $P < 0.05$); yield point and activity of the thermostable fraction of catalase ($r = 0.51$; $P < 0.05$). Comparison of the figures of aggregative ability of red blood cells versus activity of the thermostable fraction of catalase also revealed inverse correlations ($r = -0.49$; $P < 0.05$). The data obtained evidenced the mutual connection of disorders in the LPO/AOS system and rheological properties of the blood.

Dynamic analysis of rheological properties of the blood has demonstrated that in the course of AMI treatment, the apparent blood viscosity at low velocities in the main group decreased by 21.9% ($P < 0.05$) and in the control group — by 13.4% ($P > 0.05$). The apparent blood viscosity at high velocities similarly showed increased tendency for decreased values by 15.5% ($P < 0.05$) in the main group and by 10.6% ($P > 0.05$) in the control group. The normalization of blood viscosity as determined by plasma viscosity decrease by 12.2% ($P < 0.05$) in the main group and by 6.5% ($P > 0.05$) in the control group, resulted in yield point decrease by 47.1% ($P < 0.05$) and 37.3% ($P < 0.05$), respectively. The most noticeable were alterations of the red blood cells' deformability index in compared groups: in the

Таблица 4. Влияние Реамберина на показатели реологических свойств крови у пациентов с СД 2 типа при ОИМ (n=86), Me (25%; 75%).**Table 4. Influence of Reamberin on Rheological Properties of Blood in Type 2 DM Patients during AMI (n=86), Me (25%; 75%).**

Parameters	Values of parameters in groups on the study stages				Normal Range
	I		II		
	Control (n=38)	Main (n=48)	Control (n=38)	Main (n=48)	
Hematocrit, %	45.2 (43.2; 46.6)	45.5 (43.6; 46.8)	43.2 (41.8; 44.8)	42.2 (38.8; 43.8)	43.2 (41.5; 44.4)
Apparent blood viscosity, cP 250 sec ⁻¹	5.86 (5.08; 6.44)	5.82 (5.14; 6.26)	4.92 [#] (4.36; 5.06)	5.24 (4.84; 5.74)	4.90 (4.49; 5.01)
Apparent blood viscosity, cP 10 sec ⁻¹	12.52* (9.88; 14.8)	12.62* (10.0; 14.8)	10.84 (9.24; 12.62)	9.86 [#] (8.98; 10.24)	9.48 (9.28; 9.56)
Specific blood viscosity, cP 250 sec ⁻¹	0.18 (0.12; 0.26)	0.18 (0.14; 0.24)	0.14 (0.09; 0.18)	0.12 (0.10; 0.14)	0.10 (0.10; 0.11)
Specific blood viscosity, cP 10 sec ⁻¹	0.28* (0.24; 0.34)	0.29* (0.26; 0.31)	0.26 (0.22; 0.30)	0.25 (0.22; 0.28)	0.22 (0.21; 0.23)
Relative blood viscosity, cP	6.26 (4.46; 8.46)	6.28 (4.88; 8.42)	5.86 (4.64; 6.14)	5.46 (4.82; 5.88)	5.30 (4.85; 5.80)
Yield point, dyne/cm ²	0.067* (0.053; 0.073)	0.068* (0.056; 0.08)	0.042 [#] (0.036; 0.048)	0.036 [#] (0.030; 0.042)	0.029 (0.025; 0.035)
Plasma viscosity, cP	2.16* (2.04; 2.28)	2.14* (2.02; 2.26)	2.02 (1.86; 2.18)	1.88 [#] (1.78; 1.98)	1.80 (1.75; 1.90)
Deformability index of red blood cells, c.u.	0.90* (0.86; 1.12)	0.90* (0.88; 1.14)	0.98 (1.02; 1.06)	1.18* ^{#,**} (1.08; 1.24)	1.06 (1.05; 1.08)
Aggregation of erythrocytes, % optic density	16.4* (12.2; 20.8)	16.6* (13.2; 19.6)	11.68 [#] (10.62; 12.86)	10.02 [#] (9.06; 11.6)	9.96 (9.17; 10.12)
Aggregation of platelets, % optic density	34.2 (28.2; 36.4)	34.2 (27.6; 37.0)	30.9 (25.4; 36.0)	27.4 (23.4; 32.6)	29.9 (25.84; 37.57)
Blood clotting time, min	8.34* (6.94; 9.82)	8.38* (7.02; 9.66)	8.14* (6.38; 10.02)	8.06* (6.84; 9.62)	6.50 (6.26; 7.39)
Fibrinogen, g/l	5.78*** (3.98; 8.12)	5.84*** (4.06; 8.16)	4.12 [#] (3.46; 5.34)	3.82 [#] (3.26; 4.42)	3.20 (2.70; 3.90)

Note. * – $P < 0.05$ reliability of difference vs. normal range; # – $P < 0.05$ – reliability of difference vs. previous stage (according to Mann-Whitney); ** – $P < 0.05$ – reliability of difference vs. control group.

Примечание. Hematocrit – гематокрит; blood viscosity – вязкость крови; apparent – кажущаяся; specific – удельная; relative – относительная; yield point – предел текучести; deformability index of red blood cells, c.u – индекс деформируемости эритроцитов, у.е.; aggregation of ..., optic density – агрегация ..., оптической плотности; erythrocytes – эритроцитов; platelets – тромбоцитов; blood clotting time – время свертываемости крови; fibrinogen – фибриноген. * – $p < 0,05$ достоверность различий по отношению к норме; # – $p < 0,05$ – достоверность различий относительно предыдущего этапа (по методу Манна-Уитни); ** – $p < 0,05$ – достоверность различий по отношению к контрольной группе.

за счет плазменной составляющей (табл. 4). Так вязкость плазмы у этой категории пациентов превысила норму на 18,9–20% ($p < 0,05$). В обеих группах отметили увеличение предела текучести, характеризующего повышение уровня вязкости на низких скоростях сдвига, что было обусловлено некоторым увеличением гематокрита и концентрации фибриногена в 1,8 раза ($p < 0,05$).

Обнаружили увеличение агрегационной активности эритроцитов на 64–66% ($p < 0,05$) выше нормальных значений и, в меньшей степени, агрегационной активности тромбоцитов — на 14,4% в обеих группах. Вероятно, причиной выявленных нарушений явилось изменение свойств мембран клеток крови вследствие повреждающего действия избыточных продуктов окисления [24]. Индекс деформируемости эритроцитов, характеризующий эластичность эритроцитов и, следовательно, способность их изменять форму на уровне микроциркуляции, был несколько снижен (на 15,1%). Эти факты свидетельствовали о тенденции к нарушению

control group, index values rose by 8.9% only and reached the lower margin of the normal range while in the main group the values increased by 31.1% ($P < 0.05$) significantly exceeding the normal values by 11.3% ($P < 0.05$).

The initially increased plasma fibrinogen concentration fell down by 34.6% ($P < 0.05$) in the main group and by 28.7% ($P < 0.05$) in the control group, which, together with the tendency of hematocrit decrease, resulted in lower plasma viscosity. The discovered phenomenon of increased red blood cells deformability index under the Reamberin administration in type 2 DM patients was presumably related to oxidative stress weakening. Hence, the findings evidenced positive influence of Reamberin on rheological properties of the blood in type 2 DM patients during AMI treatment.

Given the high arrhythmogenicity of LPO products (peroxides) [25], reduction of their accumulation in the conditions of Reamberin administration has allowed, in our opinion, to perform prophylaxis of reperfusion complications, specifically, arrhythmias related to activation of peroxidation

архитектоники клеточной мембраны эритроцитов на фоне активации ПОЛ и в этой связи обуславливали риск развития нарушений кровообращения на микроциркуляторном уровне не смотря на то, что уже на первом этапе исследования проводили консервативную терапию с использованием таких препаратов как аспирин, гепарин, клопидогрель и проч.

Выявленное исходное повышение значения времени свертываемости крови у всех пациентов отражало адекватность проводимой антикоагуляционной терапии и практически не отличалось между группами.

Анализ реологических свойств крови на первом этапе исследования отражал физиологическую стрессовую реакцию при ОИМ, выражающуюся в повышении вязкости крови за счет ее плазменной составляющей, что вероятнее всего обусловлено повышением уровня фибриногена и некоторым увеличением гематокрита.

У этих же пациентов выявили достоверные корреляционные связи между значениями: предела текучести и концентрацией супероксиддисмутазы ($r=-0,43$; $p<0,05$); предела текучести и активностью термостабильной фракции каталазы ($r=0,51$; $p<0,05$). При сопоставлении показателей агрегационной способности эритроцитов со значениями активности термостабильной фракции каталазы также выявили обратные корреляционные связи ($r=-0,49$; $p<0,05$). Полученные данные свидетельствовали об имеющейся взаимной связи нарушений в системе ПОЛ/АОС и реологических свойств крови.

Анализ динамики показателей реологических свойств крови показал, что в ходе лечения ОИМ кажущаяся вязкость крови при низких скоростях в основной группе снизилась на 21,9% ($p<0,05$), в контрольной группе — на 13,4% ($p>0,05$). Кажущаяся вязкость крови при высоких скоростях аналогично имела более выраженную тенденцию к снижению в основной группе на 15,5% ($p<0,05$) и на 10,6% ($p>0,05$) в контрольной. Обнаруженная нормализация вязкости крови в определенной части была обусловлена снижением вязкости плазмы на 12,2% ($p<0,05$) в основной группе и на 6,5% ($p>0,05$) в контрольной, что закономерно отразилось на снижении предела текучести на 47,1% ($p<0,05$) и 37,3% ($p<0,05$) соответственно. Наиболее заметным оказался факт различной степени изменений индекса деформируемости эритроцитов в сравниваемых группах. Так, если в контрольной группе он повысился лишь на 8,9% и достиг нижних границ нормальных значений, то в основной он повысился на 31,1% ($p<0,05$) и превысил нормальные значения на 11,3% ($p<0,05$).

processes in the reperfusion zone in PCI setting, which was proven by the analysis of incidence of cardiac rhythm disorders during AMI treatment in type 2 DM patients (table 5).

In the group of patients who received conventional therapy, in 23.7% of cases life-threatening cardiac rhythm disorders developed, such as frequent multifocal (single and group) ventricular extrasystoles (18.4%) and ventricular fibrillation (5.3%); supraventricular tachycardia (10.5%), sinus bradycardia (7.9%), and atrial fibrillation (5.3%) were recorded. Those rhythm disorders were considered as reperfusion syndrome manifestations. In the Reamberin group, there was one case of supraventricular tachycardia (2.1%), two (4.2%) cases of ventricular arrhythmia, and three (6.3%) cases of atrial fibrillation. There were no episodes of post-infarction angina pectoris or development of clinical presentation of heart failure, which pointed out usefulness of including Reamberin in the combined therapy of AMI patients for the purpose of prophylaxis of early reperfusion disturbances of electrical stability and contractility of myocardium.

It is known that succinic acid is an endogenous cellular substrate to improve tissue breathing through increase of the velocity of mitochondrial electron transfer, accelerating turnover of the dicarboxylic portion of tricarboxylic acids (succinate-fumarate-malate) and, thus, intensifying energy supply of cell. This substantiation of Reamberin efficacy during oxidative stress in the settings of various experimental models was obtained earlier at the preclinical stage of studies [3] and supported by clinical studies by us (this study) and other authors [12, 13, 15].

Found in this study positive influence of a combined therapy with reamberin in patients with myocardial infarction associated with type 2 DM on the parameters of LV systolic function in our study has provided a ground for recommending a succinate-containing drug as a component of a standard therapy for acute myocardial infarction. However, taking into account the fact that Reamberin features a mechanism of biochemical correction of tissue oxygen transport and consequences of hypoxic disorders, we have also corroborated the hypothesis of promising use of the drug in type 2 DM patients during acute myocardial infarction for pharmacological correction of the acid-base balance and improvement of oxidative metabolism.

Conclusion

During AMI patients with type 2 DM developed compensated metabolic lactic acidosis and oxidative distress manifesting in considerable activation of LPO and insufficient activity of the enzymatic component of AOS, blood viscosity increase and decreased elasticity of red blood. Decrease of

Таблица 5. Характер и частота развития нарушений ритма сердца у пациентов с СД 2 типа после ЧКВ при ОИМ в зависимости от использования реамберина.**Table 5. Nature and Incidence of Cardiac Rhythm Disorders Developed in Type 2 DM Patients after PCI during AMI Depending on Use of Reamberin.**

Type of Cardiac Rhythm Disorder	Incidence of Cardiac Rhythm Disorders in groups	
	Control (n=38)	Main (n=48)
Supraventricular tachycardia	4 (10.5%)	1 (2.1%)
Sinus bradycardia	3 (7.9%)	—
Atrial fibrillation	2 (5.3%)	3 (6.3%)
Ventricular fibrillation	2 (5.3%)	—
First occurred frequent and very frequent multifocal (single and group) ventricular extrasystoles	7 (18.4%)	2 (4.2%)*
Total	18 (47.4%)	6 (12.5%)*

Note. Data are given as a digit and percentage of the total number of patients in a group; * – difference is considered reliable at $P<0.05$.

Примечание. Type of Cardiac Rhythm Disorder – вид нарушения ритма сердца; incidence ... in groups – количество ... в группах; supraventricular tachycardia – суправентрикулярная тахикардия; sinus bradycardia – синусовая брадикардия; atrial fibrillation – фибрилляция предсердий; ventricular fibrillation – фибрилляция желудочков; first occurred frequent and very frequent multifocal (single and group) ventricular extrasystoles – впервые появившиеся частые и очень частые политопные (одиночные и групповые) желудочковые экстрасистолы; total – всего. Данные приведены в виде числа и процентного содержания от общего количества пациентов в группе; * – достоверность различий при $p<0,05$.

Исходно повышенный уровень фибриногена снизился на 34,6% ($p<0,05$) в основной группе и на 28,7% ($p<0,05$) в контрольной, что в совокупности с тенденцией снижения гематокрита в двух группах закономерно отразилось на уменьшении вязкости плазмы. Обнаруженный феномен более заметного увеличения индекса деформируемости эритроцитов при использовании реамберина у больных СД 2 типа, вероятно, был связан с ослаблением оксидативного стресса. В целом, полученные данные свидетельствовали о положительном влиянии реамберина на реологические свойства крови у пациентов с СД 2 типа при лечении ОИМ.

Учитывая высокую аритмогенность продуктов ПОЛ (перекисей) [25], снижение степени их накопления в условиях введения реамберина позволило, на наш взгляд, осуществить профилактику реперфузионных осложнений, в частности аритмий, связанных с активацией перекисных процессов в зоне реперфузии в условиях ЧКВ, что было подтверждено анализом частоты возникновения нарушений ритма сердца в процессе лечения ОИМ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (табл. 5).

В группе пациентов, получавших стандартную терапию, в 23,7% наблюдений развились жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма в виде частых политопных (одиночных и групповых) желудочковых экстрасистол (18,4%) и фибрилляции желудочков (5,3%), были зарегистрированы суправентрикулярная тахикардия (10,5%), синусовая брадикардия (7,9%), фибрилляция предсердий (5,3%). Данные нарушения ритма расценивали как проявления реперфузионного синдрома. В группе, где применялся реамберин, отметили один случай развития суправентрикулярной тахикардии (2,1%), два (4,2%) случая желудочковой аритмии и три (6,3%) случая фибрилля-

local and global myocardial contractility was established. During performance of PCI, in 47.4% of cases this group of patients developed cardiac rhythm disorders, 23.7% of which included life threats such as multifocal ventricular extrasystoles and ventricular fibrillation.

Administration of succinate-containing drug Reamberin during PCI provided correction of altered lipid peroxidation and rheological parameters of the blood in patients studied, facilitated improvement of the left ventricular systolic and diastolic functions and reduced the risk of development of reperfusion complications.

The author states absence of a conflict of interest.

ции предсердий. Эпизодов постинфарктной стенокардии, развития клинических проявлений сердечной недостаточности не было, что подчеркивало целесообразность включения реамберина в комплексную терапию больных ОИМ с целью профилактики ранних реперфузионных нарушений электрической стабильности и сократимости миокарда.

Известно, что янтарная кислота — эндогенный субстрат клетки, который улучшает тканевое дыхание за счет увеличения скорости переноса электронов в митохондриях, ускоряет оборот дикарбоновой части трикарбоновых кислот (сукцинат–фумарат–малат) и тем самым усиливает энергообеспечение клетки. Данное обоснование эффективности реамберина при окислительном стрессе в условиях различных экспериментальных моделей было получено ранее на доклиническом этапе исследований, отражено в серии публикаций [3], подтверждено настоящим

клиническим исследованием и отражено в работах других авторов [12, 13, 15].

Обнаруженное положительное влияние комплексной терапии инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с использованием реамберина на параметры систолической функции ЛЖ у пациентов в нашем исследовании дало основание рекомендовать сукцинатсодержащий препарат к включению в стандартную терапию острого инфаркта миокарда. Однако, принимая во внимание тот факт, что реамберин обладает механизмом биохимической коррекции тканевого транспорта кислорода и последствий гипоксических нарушений, нами также была подтверждена гипотеза о перспективности использования препарата у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при остром инфаркте миокарда с целью фармакологической коррекции кислотно-основного состояния и улучшения окислительного метаболизма.

Заключение

У пациентов с СД 2 типа при ОИМ развивались компенсированный метаболический

лактатацидоз и оксидативный дистресс, выражающийся в значительной активации ПОЛ и недостаточной активности ферментативной составляющей АОС, повышалась вязкость крови, снижалась эластичность эритроцитов. При этом выявили снижение показателей локальной и глобальной сократимости миокарда. При выполнении ЧКВ у этой категории пациентов в 47,4% наблюдений развивались нарушения ритма сердца, 23,7% из которых являлись жизнеугрожающими в виде политопных желудочковых экстрасистол и фибрилляции желудочков.

Введение сукцинатсодержащего препарата реамберин при выполнении ЧКВ обеспечивало коррекцию процессов перекисного окисления липидов и реологических свойств крови у исследованной категории пациентов, способствовало улучшению систолической и диастолической функции левого желудочка, снижало риск развития реперфузионных осложнений.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск). *Сахарный диабет*. 2015; 18 (1S): 1-112.
2. Бобров В.А., Долженко М.Н., Долганов Н.В., Кременецкая Т.А. Реперфузионные аритмии: механизмы формирования. *Врачебное дело*. 2000; 6: 36-40.
3. Доровских В.А., Симонова Н.В., Юртаева Е.Ю., Переверзев Д.И., Штарберг М.А. Сукцинатсодержащий препарат в коррекции процессов липопероксидации, индуцированных введением четыреххлористого углерода. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. Благовещенск. 2017; 63: 75-79. DOI: 10.12737/article_58e45635ed6673.27662564
4. Бокерия Л.А., Алекаян Б.Г., Бузиашвили Ю.И., Голухова Е.З., Стафиров А.В., Асымбекова Э.У., Закарян Н.В., Казарян А.Г. Непосредственные и отдаленные результаты стентирования коронарных артерий у больных ИБС и сахарным диабетом 2 типа. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2009; 3: 36-43.
5. Абугов С.А., Мовсесянц М.Ю. Предикторы микроваскулярной обструкции при выполнении первичного чрескожного коронарного вмешательства. *Справочник врача общей практики*. 2012; 9: 21-26.
6. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Заплутанов В.А., Смагина А.Н. Антигипоксанты в современной клинической практике. *Клиническая медицина*. 2012; 90 (9): 63-68.
7. Иоселиани Д.Г., Колединский А.Г. Кучкина Н.В. Возможно ли ограничение реперфузионного повреждения кардиомиоцитов при эндоваскулярном восстановлении кровотока в инфарктотетственной артерии путём внутрикоронарного введения метаболических цитопротекторов? *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2006; 11: 11-19.
8. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – М., 2013; 76 (5): 37-47.
9. Смирнов А.В., О.Б. Нестерова О.Б., РВ. Голубев Р.В. Янтарная кислота и ее применение в медицине. *Нефрология*. 2014; 18 (4): 12-25.
10. Pell V.R., Chouchani E.T., Frezza Ch., Murphy M.P., Krieg Th. Succinate metabolism: a new therapeutic target for myocardial reperfusion injury. *Cardiovascular Research*. 2016; 111 (2): 134-141. DOI: 10.1093/cvr/cvw100.
11. Симонова Н.В., Доровских В.А., Симонова Н.П. Ультрафиолетовое облучение и окислительный стресс. Возможности фито-коррекции. *Благовещенск: АГМА*, 2014: 140.
12. Переверзев Д.И., Доровских В.А., Симонова Н.В., Штарберг М.А. Эффективность Цитофлавина в коррекции процессов перекисного окисления липидов в плазме крови больных с острым инфарктом миокарда. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2016; 5: 42-45. DOI: 10.17116/kardio20169542-45

References

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. Majorov A.Yu. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. ed. I.I. Dedov, M.V. Shestakov (7-j vypusk). *Saharnyj diabet*. 2015; 18 (1S): 1-112 [In Russ].
2. Bobrov V.A., Dolzhenko M.N., Dolganov N.V., Kremeneckaya T.A. Reperfusion arrhythmias: the mechanisms of formation. *Vrach. Delo* 2000; 6: 36-40 [In Russ].
3. Dorovskikh V.A., Simonova N.V., Pereverzev D.I., Yurtaeva E.Yu., Shtarberg M.M. Succinate containing drug for correction of lipid peroxidation processes induced by administration of the carbon tetrachloride. *Biull. fiziologii i patologii dykhaniya*. Blagoveshhensk. 2017; 63: 75-79. DOI: 10.12737/article_58e45635ed6673.27662564 [In Russ].
4. Bockeria L.A., Alekyan B.G., Buziashvili Yu. I., Golukhova Ye. Z., Nikitina T.G., Stafirov A.V., Zakaryan N.V., Kazaryan A.G. Early and late results of coronary artery stenting in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2009; 3: 36-43 [In Russ].
5. Abugov S.A., Mousesyants M.Yu. Predictors of microvascular obstruction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Spravochnik vracha obshchey praktiki*. 2012; 9: 21-26 [In Russ].
6. Okovity S.V., Sukhanov D.S., Zaplutanov V.A., Smagina A.N. Antihypoxants in current clinical practice. *Klin. Med. (Mosk.)* 2012; 90 (9): 63-68 [In Russ].
7. Ioseliani D.G., Koledinsky A.G., Kuchkina N.V. The Possibility to Limit Reperfusion Injury of Cardiomyocytes Using Intracoronary Cytoprotectors During Endovascular Reperfusion of the Infarct-Related Artery. *Mezhdunarodnyj zhurnal intervencionnoj kardioangiologii*. 2006; 11: 11-19 [In Russ].
8. Novikov V.E., Levchenkova O.S. Promising directions of search for antihypoxants and targets of their action. *Eksp. Klin. Farmakol.* – M., 2013; 76 (5): 37-47 [In Russ].
9. Smirnov A.V., Nesterova O.B., Golubev R.V. Succinic acid and its application in medicine. Part II. Application of succinic acid in medicine. *Nefrologiya*. 2014; 18 (4): 12-25 [In Russ].
10. Pell V.R., Chouchani E.T., Frezza Ch., Murphy M.P., Krieg Th. Succinate metabolism: a new therapeutic target for myocardial reperfusion injury. *Cardiovascular Research*. 2016; 111 (2): 134-141. DOI: 10.1093/cvr/cvw100.
11. Simonova N.V., Dorovskikh V.A., Simonova N.P. Ultraviolet radiation and oxidative stress. The possibility of phytocorrection. *Blagoveshhensk: AGMA*, 2014: 140.
12. Pereverzev D.I., Dorovskikh V.A., Simonova N.V., Shtarberg M.A. Effectiveness of cytoflavin in the correction of lipid peroxidation processes in the blood of patients with acute myocardial infarction. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2016; 5: 42-45. DOI: 10.17116/kardio20169542-45 [In Russ].

13. Герасимов Л.В., Мороз В.В., Исакова А.А. Микрореологические нарушения при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (1): 74. DOI: 10.15360/1813-9779-2010-1-74
14. Герасимов Л.В., Марченков Ю.В., Волков Д.П., Родионов Е.П., Измайлов В.В. Возможности коррекции метаболических нарушений с использованием реамберина в остром периоде травмы. *Анестезиология и реаниматология*. 2015; 6: 50-54. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-4-49-56
15. Новицкая-Усенко Л.В., Царев А.В. Кардиопротективный эффект реамберина при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда. *Общая реаниматология*. 2016; 4: 49-56. DOI: 10.18821/0201-7563-2016-4-314-319
16. Мазина Н.К., Шешунов И.В., Мазин П.В. Адьювантная энергопротекция реамбрином в практике интенсивной терапии и реанимации: эффективность по данным мета-анализа (систематический обзор) *Анестезиология и реаниматология*. 2016; 4: 314-319.
17. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства: пособие для врачей. Под ред. М.Д.Машковского. М.: Новая волна: Издатель Умеренков; 2016: 1216. ISBN: 978-5-7864-0303-0
18. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов: молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения *Под ред. М.В. Биленко*. - М.: Медицина, 1989: 367.
19. Абакумов М.М., Давыдов Б.В., Голиков А.П., Голиков П.П., Полумисков В.Ю., Матвеев С.Б. Способ интегральной оценки окислительного стресса при неотложных состояниях / Патент на изобретение № 2002105650/15; патентообладатель Московский городской научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, заявл. 2002.03.05; опубл. 27.03.2004. – 10 с.
20. Деметьева И.И., Ройтман Е.В., Никитина Н.А., Азизова О.А., Гагаева Е.В., Лопухин Ю.М. Изменение реологических свойств крови и осмотической резистентности эритроцитов при активации свободно-радикальных процессов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2001; 3: 42-43.
21. Макаров В.А., Горбунова Н.А. Гемостаз и реология крови. М.; 2003: 103. ISBN 5-94699-022-5.
22. Шестаков В.А., Александрова Н.П. Агрегация эритроцитов у больных тромбозом магистральных сосудов. *Кардиология*. 1974; 4: 103-107.
23. Vorn Y. Quantitative investigations into aggregation of blood platelets // *Physiol. (London)*. 1962; 162: 67.
24. Панова Е.И., Круглова Н.Е. Факторы, ассоциированные с аритмиями сердца, у больных сахарным диабетом 2-го типа и инфарктом миокарда. *Клиническая медицина*. 2008; 1: 23-26.
25. Михин В.П. Цитопротекция в кардиологии: достигнутые успехи и перспективы. Часть 2. *Архив внутренней медицины*. 2014; 2 (16): 33-41.
13. Gerasimov L.V., Moroz V.V., Isakova A.A. Microrheological Disorders in Critical Conditions . *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology*. 2010;6 (1): 74. [In Russ].
14. Gerasimov L.V., Marchenkov Yu.V., Volkov D.P., Rodionov E.P., Izmajlov V.V. Possibility of correction of metabolic disorders with reamberin in acute period of traumatic injury. *Anesteziol. Reanimatol*. 2015; 6: 50-54 [In Russ].
15. Nowicka-Usenko L.V., Tsarev A.V. Cardioprotective Effect of Reamberin in Ischemic – Reperfusion Injury. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2016;12 (4): 49-56. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-4-49-56 [In Russ, In Engl.].
16. Mazina N.K., Sheshunov I.V., Mazin P.V. Adjuvant energy protection with reamberin in practice of intensive care and resuscitation: metaanalysis data about effectiveness (systematic review) . *Anesteziol. Reanimatol*. 2016; 4: 314-319. [In Russ].
17. Mashkovsky M.D. Medicinal products. Moscow: Novaya Volna; Umerenkov; 2016: 1216. ISBN: 978-5-7864-0303-0. [In Russ].
18. Bilenko M.V. Ischemic and reperfusion disorders in organs: molecular mechanisms, ways of prevention and treatment. *ed. M.V.Bilenko*. - M.: Medizina, 1989: 367. ISBN 5-225-00747-3 [In Russ].
19. Abakumov M.M., Davydov B.V., Golikov A.P., Golikov P.P., Polumiskov V.Yu., Matveyev S.B. The method of integral assessment of oxidative stress in emergency conditions / Patent for invention No. 2002105650/15; patent holder N.V. Sklifosovsky Moscow City Research Institute of Emergency Care. 2002.03.05; publ. March 27, 2004. – 10 s [In Russ]
20. Dementieva I.I., Rojzman E.V., Nikitina N.A., Azizova O.A., Gagaeva E.V., Lopukhin Yu.M. Changes in the rheological properties of blood and osmotic resistance of red blood cells with the activation of free-radical processes. *Klin. Lab. Diagn*. 2001; 3: 42-43 [In Russ].
21. Makarov V.A., Gorbunova N.A. Hemostasis and blood rheology. M.; 2003: 103. ISBN 5-94699-022-5. [In Russ].
22. Shestakov V.A., Aleksandrova N.P. Aggregation of erythrocytes in patients with thromboembolic disorders of the great vessels. *Kardiologiya*. 1974; 4: 103-107 [In Russ].
23. Born Y. Quantitative investigations into aggregation of blood platelets // *Physiol. (London)*. 1962; 162: 67.
24. Panova Ye. I., Kruglova N. Ye. Factors associated with cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus and myocardial infarction. *Klin. Med. (Mosk.)* 2008; 1: 23-26 [In Russ].
25. Mikhin V.P. Cytoprotection in cardiology: achievements and prospects. Part 2. *Arkh. Vnutr. Med*. 2014; 2 (16): 33-41 [In Russ].

Received 27.02.19

Поступила 27.02.19

Уважаемые Авторы журнала «Общая реаниматология»!

Обращаем ваше внимание на обновление Правил для авторов.

Обновленные Правила для авторов в редакции 25 сентября 2018 г. содержат разъяснения по оформлению аффилиации авторов, рисунков и таблиц; дополнения в разделах «правовые и этические аспекты публикации рукописи», «отправка материалов для публикации», «структурные разделы статей и рекомендации по их описанию», «библиография».

Обновленные Правила для авторов размещены на сайте журнала:

www.reanimatology.com