

## **АННОТАЦИЯ ПЛАНИРУЕМОЙ ТЕМЫ**

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт кардиологии»**

**Наименование темы:** Фундаментальные аспекты возникновения и развития социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний; выявление мишеней для диагностики, лечения и улучшения прогноза; механизмы защиты

**Сроки выполнения:** 2016-2018 гг.

**Номер и дата гос. регистрации:** АААА-А15-115123110026-3 от 31.12.2015

**Номер в автоматизированной информационной системе ФАНО России:** 0548-2014-0018

**Шифр темы:** 030

**Шифр проблемы и наименование приоритетного направления:**

Приоритетные направления развития науки, технологии и техники РФ: **4. Науки о жизни.**

Научная платформа в рамках «Стратегии развития медицинской науки в РФ на период до 2025 г», «Сердечно-сосудистые заболевания»

Критические технологии Российской Федерации: **4. Биомедицинские и ветеринарные технологии.**

**Характер темы:** фундаментальная

**Патентоспособность:** охраноспособная

**Учреждение-исполнитель:** НИИ кардиологии

**Отделения-соисполнители НИИ кардиологии:**

- артериальной гипертензии;
- атеросклероза и хронической ИБС;
- детской кардиологии;
- неотложной кардиологии,
- общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний;
- популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей;
- реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями;
- рентгеновских и томографических методов диагностики;
- сердечно-сосудистой хирургии;
- сердечной недостаточности;
- функциональной и лабораторной диагностики;
- хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции;
- лаборатория радионуклидных методов исследования;
- лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики;
- лаборатория экспериментальной кардиологии;
- филиал НИИ кардиологии «Тюменский кардиологический центр».

**Учреждения-соисполнители:**

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Томск

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ

ФГБНУ «НИИ психического здоровья», г. Томск

НИИ генетики, г. Томск

НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии, г. Томск

Областной перинатальный центр, г. Томск

НИИ сильноточной электроники, г.Томск  
 НИ ТГУ, г.Томск  
 НИ ТПУ, г. Томск  
 КГБУ, г. Красноярск  
 ФЦССХ, г. Красноярск

**Ключевые слова к теме:** фундаментальные аспекты, сердечно-сосудистые заболевания, воспаление, репарация, гиперсимпатикотония, генетический полиморфизм, биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний, деформация миокарда, миокардиальный резерв, коронарный резерв, ишемическая кардиопатия, легочная гипертензия, внезапная коронарная смерть, хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, фибрилляция предсердий, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет, болезни митрального клапана, врожденные пороки сердца, болезни грудной аорты, хирургия грудного отдела аорты и коронарных артерий, аутоартериальные и аутовенозные шунты, ренальная денервация, парамагнитные контрастные препараты, наночастицы, плазменной расщепление грудины, факторы риска, регистры

**Руководитель темы:** д.м.н., проф., член-корр. РАН, врио директора НИИ кардиологии Попов С.В.

**Ответственные исполнители:**

<b>НИИ кардиологии</b>	
– руководитель отделения атеросклероза и хронической ИБС, академик РАН	Р.С. Карпов
– руководитель отдела лучевой диагностики, д.м.н., проф., член-корр. РАН	Ю.Б. Лишманов
– руководитель отделения сердечно-сосудистой хирургии, д.м.н., проф.	В.М. Шипулин
– руководитель отделения артериальных гипертензий, д.м.н., проф.	В.Ф. Мордовин
– руководитель отделения неотложной кардиологии, д.м.н., проф.	В.А. Марков
– руководитель отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, д.м.н., проф.	А.А. Гарганеева
– руководитель отделения реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, д.м.н., проф.	А.Н. Репин
– руководитель отделения сердечной недостаточности, д.м.н., проф.	А.Т. Тепляков
– руководитель отделения популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей, д.м.н.	И.А. Трубачева
– руководитель отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, д.м.н., проф.	В.Ю. Усов
– и.о. руководителя отделения детской кардиологии, д.м.н.	И.В. Плотникова
– руководитель отделения функциональной и лабораторной диагностики, д.м.н., проф.	А.А. Соколов
– в.н.с. отделения функциональной и лабораторной диагностики, к.м.н.	Т.Е. Сулова
– руководитель лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, д.м.н., проф.	С.А. Афанасьев
<b>Филиал НИИ кардиологии «Тюменский кардиологический центр»</b>	
– директор филиала д.м.н., проф.	В.А. Кузнецов

**Исполнители:**

<b>отделение атеросклероза и хронической ИБС</b>	
— в.н.с., д.м.н., проф.	О.А. Кошельская
— в.н.с., д.м.н., проф.	Е.Н. Павлюкова
— с.н.с., д.м.н.	А.А. Бощенко
— с.н.с., д.м.н.	О.Я. Васильцева
— с.н.с., д.м.н.	А.В. Врублевский
— н.с., к.м.н.	О.А. Журавлева
— н.с.	И.В. Винницкая
— аспирант	Н.Н. Гладких
— аспирант	А.И. Унашева
<b>отделение артериальных гипертензий</b>	
— в.н.с., д.м.н.	Г.В. Семке
— с.н.с., к.м.н.	С.Е. Пекарский
— с.н.с., к.м.н.	Т.М. Рипп
— н.с., к.м.н.	А.Ю.Фальковская
— н.с., к.м.н.	В.А. Личикаки
— н.с., к.м.н.	М.А. Кузьмичкина
<b>отделение неотложной кардиологии</b>	
— в.н.с., д.м.н., проф.	В.В. Рябов
— в.н.с., д.м.н., проф.	И.В. Максимов
— в.н.с., д.м.н.	Е.В. Вышлов
— н.с., к.м.н.	С.В. Демьянов
— н.с., к.м.н.	А.Г.Сыркина
— н.с., к.м.н.	Н.В.Белокопытова
<b>отделение сердечно-сосудистой хирургии</b>	
— в.н.с., д.м.н., проф.	Ю.Ю. Вечерский
— в.н.с., д.м.н., проф.	Ш.Д. Ахмедов
— в.н.с., д.м.н., заведующий кардиохирургическим отделением №1	Б.Н. Козлов
— в.н.с., д.м.н., заведующий кардиохирургическим отделением №2	Е.В. Кривощек
— в.н.с., д.м.н.	А.В. Евтушенко
— с.н.с., к.м.н.	М.С. Кузнецов
— с.н.с., к.м.н.	М.П. Плотников
— с.н.с., к.м.н.	С.Л. Андреев
— с.н.с., к.м.н.	И.В. Пономаренко
— н.с., к.м.н.	А.Ю. Подоксенов
— н.с., к.м.н.	С.Л. Михеев
— м.н.с.	Г.Г. Насрашвили
— врач, к.м.н.	О.С. Янулевич
— врач сердечно-сосудистый хирург, к.м.н.	А.А. Лежнев
— врач сердечно-сосудистый хирург, к.м.н.	Д.С. Панфилов
— врач сердечно-сосудистый хирург, к.м.н.	В.В. Евтушенко

— врач-анестезиолог-реаниматолог, д.м.н.	Ю.К. Подоксенев
— врач, к.м.н.	Ю.С. Свирко
— врач-анестезиолог-реаниматолог, к.м.н.	И.А. Мандель
— врач-анестезиолог-реаниматолог	Н.О. Каменщиков
— врач анестезиолог-реаниматолог	О.А. Егунов
— аспирант	К.А. Смышляев
— аспирант	Е.А.Александрова
<b>отделение детской кардиологии</b>	
— н.с., к.м.н.	Л.И. Свинцова
— н.с., к.м.н.	О.Ю. Джаффарова
— лаборант-исследователь	А.П. Игнашина
— врач	Е.В. Якимова
<b>отделение сердечной недостаточности</b>	
— с.н.с., д.м.н.	Е.В. Гракова
— с.н.с., к.м.н.	А.В. Кузнецова
— н.с., к.м.н.	Е.Ю. Пушникова
— н.с., к.м.н.	Ю.Ю.Торим
— м.н.с. отделения сердечной недостаточности, к.м.н.	А.В. Андриянова
<b>отделение рентгенхирургических методов диагностики и лечения</b>	
— с.н.с., к.м.н.	В.И. Варваренко
— м.н.с., к.м.н.	В.В. Затолокин
— м.н.с., к.м.н.	М.С. Хлынин
— зав. отделением	А.Е. Баев
<b>отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции</b>	
— с.н.с., к.м.н.	Р.Е. Баталов
— н.с., к.м.н.	И.О. Курлов
— н.с., к.м.н.	Е.В. Борисова
— н.с., к.м.н.	И.В. Кистенева
<b>отделение общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний</b>	
— с.н.с., д.м.н.	С.А. Округин
— н.с.	К.Н. Борель
— м.н.с.	М.В. Шабанова
— лаборант-исследователь, аспирант	Е.А. Кужелева
— аспирант	О.В.Тукиш
<b>отделение популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей</b>	
— с.н.с., к.м.н.	В.Н. Серебрякова
— с.н.с., к.м.н.	В.С. Кавешников
<b>отделение реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями</b>	
— с.н.с., к.м.н.	Т.Н. Сергиенко
— н.с., к.м.н.	Е.О. Вершинина

<b>лаборатория радионуклидных методов исследования</b>	
— в.н.с., д.м.н.	К.В. Завадовский
— с.н.с., к.м.н.	В.В. Саушкин
— н.с., к.м.н.	Ю.В. Саушкина
<b>лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики</b>	
— н.с., к.б.н.	Д.С. Кондратьева
— н.с., к.м.н.	Т.Ю. Реброва
— м.н.с.	Э.Ф. Муслимова
<b>отделение рентгеновских и томографических методов диагностики</b>	
— с.н.с., д.м.н.	И.Л. Буховец
— с.н.с., д.м.н.	П.И. Лукьяненко
— с.н.с., к.м.н.	О.Ю. Бородин
— н.с., к.м.н.	А.Е. Сухарева
— м.н.с.	Е.Э. Бобрикова
— аспирант	А.С. Максимова
<b>отделение функциональной и лабораторной диагностики</b>	
— н.с., к.м.н.	И.В. Кологривова
— н.с., к.фарм.н.	А.М. Гусакова
— н.с., к.м.н.	О.Н. Огуркова
— м.н.с.	Н.С. Ребенкова
— м.н.с.	Е.С. Кравченко
— с.н.с., к.м.н.	Т.Р. Рябова
— н.с.	А.В. Сморгон
— зав.отделением, к.м.н.	Г.И. Марцинкевич
— врач функциональной диагностики, к.м.н.	В.Х. Ваизов
<b>лаборатория экспериментальной кардиологии</b>	
— заведующий лабораторией, д.м.н., проф.	Л.Н. Маслов
— лаборант-исследователь	А.В. Мочула
<b>патологоанатомическое отделение</b>	
— зав.отделением, к.м.н.	Ю.В. Роговская
<b><i>филиал НИИ кардиологии «Тюменский кардиологический центр»</i></b>	
— заведующий научным отделом инструментальных методов исследования (НОИМИ), д.м.н., проф.	В.А. Кузнецов
— заведующий научным отделом клинической кардиологии (НОКК), д.м.н., проф.	Л.И. Гапон
— заведующий лабораторией эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ЛЭП ССЗ) НОИМИ, д.м.н.	Е.В. Акимова
— гл. н.с. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности (АГ и КН) НОКК, д.м.н.	А.П. Васильев
— с.н.с. отделения АГ и КН НОКК, д.м.н.	И.А. Велижанина
— с.н.с. отделения АГ и КН НОКК, д.м.н.	А.М. Вершинина
— с.н.с. лаборатории инструментальной диагностики (ЛИД НОИМИ), д.м.н.	Т.Н. Енина

– с.н.с. отделения АГ и КН НОКК, д.м.н.	Т.И. Петелина
– заведующий отделением нарушений ритма сердца (НРС) НОИМИ, д.м.н.	А.Ю. Рычков
– с.н.с. ЛИД НОИМИ, д.м.н.	В.В. Тодосийчук
– с.н.с. АГ и КН НОКК, д.м.н.	Н.П. Шуркевич
– м.н.с. отд. АГ и КН НОКК, к.м.н.	К.С. Авдеева
– м.н.с. ЛИД НОИМИ, к.м.н.	Т.О. Виноградова
– с.н.с. ЛЭП ССЗ НОИМИ, к.м.н.	Е.И. Гакова
– н.с. отд. АГ и КН НОКК, к.м.н.	О.В. Евдокимова
– м.н.с. ЛИД НОИМИ, к.м.н.	Л.Г. Евлампиева
– н.с. отделения АГ и КН НОКК, к.м.н.	А.Ю. Жержова
– Ученый секретарь, к.б.н.	Е.А. Мартынова
– заведующий отделением неотложной кардиологии НОКК, к.м.н.	Н.А. Мусихина
– н.с. ЛИД НОИМИ, к.м.н.	О.Ю. Нохрина
– н.с. ЛИД НОИМИ, к.м.н.	Г.С. Пушкарев
– с.н.с. отд. АГ и КН НОКК, к.м.н.	Н.Ю. Савельева
– н.с. отд. АГ и КН НОКК, к.м.н.	Е.Н. Семухина
– м.н.с. ЛЭП ССЗ НОИМИ, к.м.н.	О.В. Сенаторова
– с.н.с. отделения НРС НОИМИ, к.м.н.	В.Е. Харац
– н.с. отделения НРС НОИМИ, к.м.н.	Н.Ю. Хорькова
– с.н.с. ЛИД НОИМИ, к.м.н.	Е.И. Ярославская
– м.н.с. ЛИД НОИМИ	Е.Л. Александрович
– м.н.с. отделения НРС НОИМИ	О.Н. Качалкова
– м.н.с. отделения НРС НОИМИ	О.В. Колычева
– н.с. отделения АГ и КН НОКК	Н.Н. Стрельцова
– н.с. ЛИД НОИМИ, к.м.н.	А.М. Солдатова
– м.н.с. отделения НРС НОИМИ	О.А. Хрущева

### **Внешние соисполнители:**

– профессор кафедры морфологии и общей патологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет, д.м.н.	И.В. Суходоло
– доцент кафедры морфологии и общей патологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет, к.т.н.	А.Н. Дзюман
– зав. лабораторией трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, д.б.н., НИ ТГУ	Ю.Г. Кжышковска
– н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, НИ ТГУ к.м.н.,	В.С. Шурупов
– м.н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, НИ ТГУ	А.Э. Гамбожапова
– доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики (семейной медицины) ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, д.м.н.	Е.Н. Березикова
– ассистент кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный	С.Н. Шилов

- медицинский университет» МЗ РФ, д.м.н.
- ассистент кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» МЗ РФ, к.м.н. Л.К. Исаков
  - проф. кафедры биотехнологий и органической химии Института физики высоких технологий НИ ТПУ, д.х.н. В.Д. Филимонов
  - доцент кафедры биотехнологий и органической химии Института физики высоких технологий НИ ТПУ М.Л. Белянин
  - инженер-исследователь кафедры биотехнологий и органической химии Института физики высоких технологий НИ ТПУ, к.х.н. П.С. Постников
  - доцент кафедры биотехнологий и органической химии Института физики высоких технологий НИ ТПУ, к.х.н. М.Е.Трусова
  - доцент кафедры экспериментальной физики Физико-технического института НИ ТПУ, к.ф.-т.н. С.И.Твердохлебов
  - профессор кафедры поликлинической педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней СибГМУ, г.Томск, д.м.н., проф. М.В. Колосова
  - доцент кафедры эндокринологии СибГМУ, г.Томск, к.м.н. В.А. Столярова
  - в.н.с. отделения аффективных состояний НИИ психического здоровья, д.м.н. Г.Г. Симуткин
  - с.н.с. отделения аффективных состояний НИИ психического здоровья, к.м.н. Е.В. Лебедева
  - с.н.с. лаборатории плазменных источников НИИ сильноточной электроники, к.т.н. А.Г. Николаев
  - доцент КГБУ, г. Красноярск, к.м.н. Д.А. Кужель
  - врач ФЦССХ, г. Красноярск Т.Ю. Каретина

### **Актуальность**

В соответствии со Стратегией развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 г. предполагается, что «основные усилия науки в области кардиологии будут направлены на дальнейшее изучение механизмов развития ССЗ и создание новых методов диагностики и лечения на основе современных технологических решений». При этом отмечается, что основными видами заболеваний останутся атеросклероз, артериальная гипертония (АГ) и их осложнения, в первую очередь, хроническая сердечная недостаточность (ХСН).

С одной стороны, нозологический подход к пониманию механизмов развития и прогрессирования процесса существенно облегчает принятие последующего клинического решения. С другой, убедительно доказано, что многие социально значимые сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) имеют общие патогенетические звенья, отражающие сердечно-сосудистый континуум, и мишени воздействия, выявление которых позволяет адресно влиять на появление и прогрессирование сразу нескольких нозологических форм и ряда осложнений ССЗ. Бурное развитие технологий, начиная с геномных, постгеномных, биомаркеров и мультимаркеров и заканчивая современными способами получения и анализа изображений тканей и органов, мишень-ориентированными способами медикаментозной и хирургической коррекции, биоинформатики и биоинженерии позволяет рассчитывать на получение новых знаний о патогенетических основах отдельных нозологий и выявление общих механизмов.

В последнее время асептическое воспаление сосудистой стенки и миокарда и его последствия все чаще рассматриваются в качестве клеточно-молекулярной основы атерогенеза и коморбидных патологий, постинфарктного ремоделирования сердца и дифференцированного ответа на терапию (Ismahil M.A. et al., 2014; Anzai T. et al., 2013; M. Xie et al., 2013; Christia P, Frangogiannis N.G., 2013). Установлено, что воспалительный сосудистый процесс является следствием универсальной ответной реакции эндотелия на повреждающее действие различных по своей природе факторов (известных как факторы риска) и может протекать как в виде генерализованного поражения и хронического системного процесса, так и острого локального поражения (Packard R.R.S., Libby P., 2008; Кухарчук В.В. и соавт., 2009; Зыков М.В., 2009; Палеев Ф.Н. и соавт., 2010; Барабаш О.Л. и соавт., 2014). Он приводит к клеточным, реологическим и нейрогуморальным нарушениям и играет важную роль в атерогенезе, прогрессировании атеросклероза и атеротромбозе (Davis B.R., 2006; Бобров В.А. и соавт., 2006; Небиеридзе Д.В., 2010; Агеев Ф.Т. и соавт., 2012; Реут Ю.С. и соавт., 2014; Вершинина А.М. и соавт., 2014; Авдеева К.С. и соавт., 2015).

Наиболее подвижными динамическими моделями для изучения вклада острого и хронического воспаления могут служить две категории больных. Во-первых, это больные с атеросклерозом, в первую очередь, хронической ишемической болезнью сердца (ИБС), и факторами риска атеросклероза, которым проводится чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), искусственно вызывающее нарушение целостности покрышки атеросклеротической бляшки. Результаты многочисленных исследований показали, что у больных с разными формами ИБС и АГ существует четкая взаимосвязь течения заболевания и риска развития неблагоприятных событий с биомаркерами воспаления. При этом повышение уровней многих провоспалительных и воспалительных маркеров свидетельствует не только о наличии и выраженности системного воспаления, но и отражают роль процесса в дестабилизации атеросклеротической бляшки с последующим тромбообразованием. В последние годы существенно возросло количество чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у больных со стабильной ИБС. Травматизация интимы сосуда при ЧКВ служит дополнительным стимулом для активации асептического воспаления и его пролонгирования, являясь одной из причин атеротромботических перипроцедуральных осложнений и рестенозирования в ближайшие 3-6 месяцев. Благодаря появлению новых типов стентов для ЧКВ, включая биодеградируемые, появилась возможность повлиять на характер и выраженность воспалительного ответа. Поэтому изучение патогенетического значения синдрома асептического воспаления в процессах ремоделирования сосудистой стенки, изменения эндотелиальной функции у больных с разными формами ИБС, а также дифференцированном ответе на ЧКВ со стентированием и современные схемы двойной антитромбоцитарной терапии продолжают оставаться в сфере научного интереса.

Во-вторых, это больные с острым Q-инфарктом миокарда (ОИМ), у которых вклад различных компонент в развитие острого повреждения, репаративных процессов, формирование ремоделирования сердца и ХСН становится очевидным в течение короткого временного интервала. Последние исследования свидетельствуют, что современные методики инвазивного и медикаментозного лечения у больных во время и после острого инфаркта миокарда (ОИМ) полностью реализовали свой потенциал по ограничению размера некроза, снижению смертности и улучшению функции сердца (Ndrepepa G., Mehilli J., Martinoff S., 2007; Ishii H. et al. 2008; Parikh N.I. et al., 2009). Результаты наших исследований, а так же данные зарубежных коллег свидетельствуют, что даже в случае выполнения всех рекомендованных мероприятий при ОИМ с подъемом сегмента ST у 30% больных наблюдается прогрессирующее ремоделирование сердца, завершающееся развитием ХСН. При этом у остальных больных оно либо отсутствует, либо имеет обратимый характер, либо развивается в отдаленные сроки (Bolognese L., Neskovic A.N., Parodi G., Circulation 2002; Ishii H., Amano T., Matsubara T., Murohara T., Circulation 2008; Рябов В.В. и соавт. 2014). Механизм развития неблагоприятного ремоделирования сердца остаётся не совсем ясным, хотя в последние годы в качестве его клеточно-молекулярной основы также все чаще



рассматривается хроническое асептическое воспаление и его последствия (Ismahil M.A. et al., 2014; Anzai T. et al., 2013; M. Xie et al., 2013; Christia P, Frangogiannis N.G., 2013). При этом ключевыми участниками воспалительной реакции выступают моноциты/макрофаги и резидентные макрофаги, которые выполняют витальные функции: секретируют про- и противовоспалительные факторы, фагоцитируют погибшие клетки, выделяют факторы ангиогенеза и фиброгенеза, способствуя формированию соединительной ткани. Интерес к пониманию роли моноцитов/макрофагов в процессе рубцевания и ремоделирования существует уже много лет. Однако только в последние годы, с появлением современных приборов и технологий, стал возможным новый клинико-экспериментальный подход, основанный на изучении субпопуляций макрофагов и их пластичности. Он позволяет подойти к расшифровке особенностей жизнедеятельности и функционирования моноцитов/макрофагов в норме и при патологии и выявить пути модификации процесса (Murray PJ, Wynn TA, Nat Rev Immunol 2011; Fujii K., Nagai R., Basic Res Cardiol 2013; Fujii K., Wang J., Nagai R., Cardiovascular Research 2014). Так, достаточно недавно было выявлено, что воспалительные моноциты/макрофаги M1 или CD80 и CD25 позитивные в качестве обычной функции имеют бактерицидную, обеспечивающую удаление поврежденных клеток и молекул, и провоспалительную за счет экспрессии провоспалительных цитокинов (Murray P.J., Wynn T.A, 2011; Fujii K., Nagai R., 2013; Fujii K., Wang J., Nagai R., 2014). Поэтому при повышении их уровня развивается чрезмерная воспалительная инфильтрация миокарда, экспансия инфаркта и ремоделирование сердца (Panizzi P., Swirski F.K., Figueiredo J.L., 2010). Было показано также, что существует другая субпопуляция макрофагов - M2 макрофаги или альтернативно активируемые макрофаги (stabilin-1, CD163 и CD206 позитивные), которые при патологических состояниях отвечают за противоположные функции - противовоспалительную, адаптивную и обновления ткани (Frantz S., Nahrendorf M., 2014; Kzhyshkowska J et al., 2006; Mosser D. M., Edwards J. P., 2010, Nahrendorf M., Pittet M. J., Swiski F.K., 2010). Благодаря способности продуцировать и выделять ингибирующие медиаторы, такие как ИЛ-10 и ТРФ-β, субпопуляции моноцитов-супрессоров идеально подходят на роль негативных регуляторов воспаления. Ранее в отдельных экспериментальных исследованиях была доказана возможность перепрограммирования одного фенотипа макрофагов в другой (M1 в M2) (Passlick B., Flieger D., Ziegler-Heitbrock H. W., 1989, Kzhyshkowska J., Workman G., Cardo'-Vila M., 2006) путем влияния на дендритные клетки и назначения липосом клондроната (Yoshikawa T., Okada Y., Koyasu S., 2012). То есть, учитывая многофункциональность и пластичность макрофагов, они привлекают к себе пристальное внимание как потенциальная целевая клетка – терапевтическая мишень, которая может изменять процесс репарации (заживления) и структурно-функциональной перестройки сердца во время и после инфаркта миокарда. Однако фенотипические характеристики, молекулярный профиль и функциональную роль этих клеток нельзя считать достаточно изученными (Biswas S.K., Mantovani A., 2014). Поэтому актуальной задачей представляется проверка гипотезы пластичности моноцитов/макрофагов и определение ее значения для процесса восстановительной регенерации и постинфарктного ремоделирования сердца.

Процессы воспаления играют немаловажную роль и в структурном ремоделировании предсердий при их фибрилляции (ФП), которая относится к числу одной из наиболее распространенных форм нарушений ритма сердца (Schoonderwoerd A., et al., 2005). Так, у пациентов с идиопатической формой ФП нередко обнаруживают воспалительную инфильтрацию в миокарде предсердий (D. Lau et al., 2010), а также увеличение концентрации биомаркеров воспаления (С-реактивного белка (СРБ) и фактора некроза опухоли α (ФНО-α), интерлейкинов и цитокинов) в сыворотке крови (Psychari S.N., et al., 2010). Вместе с тем, у этой группы пациентов объяснить появление клеточной инфильтрации и увеличение маркеров воспаления только наличием ФП без присутствия инфекционного агента очень сложно. Нередко под маской идиопатической ФП кроется нераспознанное поражение миокарда, наиболее часто - хронический миокардит, протекающий без ярких клинических

проявлений [Frustaci A., et al., 1997]. Подтверждение активного миокардита, наличие которого можно заподозрить по совокупности минимальных клинических и лабораторно-инструментальных признаков с помощью эндомикардиальной биопсии дает основание с успехом проводить противовоспалительную и иммуносупрессивную терапию. Как показывают исследования, пациенты с идиопатической формой ФП с проведенными им радиочастотной аблацией и эндомикардиальной биопсией, имеют гистологически подтвержденный миокардит и лимфоидную инфильтрацию, а также вирусную инвазию. Однако неясно, что происходит в миокарде этих пациентов после интервенционного вмешательства. В связи с этим важной задачей представляется определение влияния асептического и инфекционного воспаления в миокарде на эффективность интервенционного лечения у пациентов с идиопатической формой ФП.

Кроме того, известно, что при АГ, висцеральном ожирении, латентных и манифестных нарушениях углеводного обмена хроническое сосудистое микровоспаление, оксидативный стресс и инсулинорезистентность являются общими патофизиологическими механизмами, которые во многом определяют раннее развитие и прогрессирование как атеросклероза, так и артериальной ригидности. Так, в исследованиях, выполненных нами ранее, было показано важное патологическое значение иммунорегуляторного дисбаланса у пациентов с сочетанием АГ и нарушениями углеводного обмена. В частности, неудовлетворительный контроль гликемии, более высокая степень абдоминального ожирения и гиперинсулинемии/инсулинорезистентности сопровождалась снижением содержания FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов, в норме призванных контролировать силу иммунного ответа и ограничивать развитие воспаления, и повышением числа функционально активных провоспалительных Т-хелперных субпопуляций. При этом снижение содержания FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов ассоциировалось с увеличением частоты выявления у пациентов субклинического атеросклероза (Кологривова И.В., 2014). Имеются сведения о том, что доля Т-регуляторных клеток в висцеральной жировой ткани значительно выше, чем в других лимфоидных и нелимфоидных тканях организма (Feuerer M., 2009), а их функциональная активность и количество тесно взаимосвязаны с продукцией таких адипокинов, как адипонектин и лептин (Kraszula L., 2012; Moraes-Vieira P.M., 2013). Известно, что нейрогуморальные и клеточные факторы висцеральной жировой ткани, наряду с нарушениями метаболизма глюкозы, вносят значительный вклад в патогенез инсулинорезистентности (Wauters M., 2003). Тем не менее, данные о взаимосвязи между функционированием циркулирующих FoxP3+ Т-регуляторных лимфоцитов, состоянием углеводного метаболизма, степенью висцерального ожирения, в том числе обусловленного эктопическими локальными жировыми депо, и нарушениями структурных и биомеханических свойств артериальной стенки отсутствуют. Остаются также недостаточно изученными триггерные механизмы, которые приводят к снижению эффективности поддержания равновесия между провоспалительными и противовоспалительными Т-лимфоцитами при увеличении степени ожирения и инсулинорезистентности. Не ясно, каково участие иммунорегуляторного дисбаланса в процессах роста гликемии и прогрессировании артериальной жесткости на фоне ряда режимов липидснижающей терапии, обнаруженных в ряде наших предшествующих исследований у пациентов с атеросклерозом и сахарным диабетом.

Согласно данным литературы последних лет, эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ) рассматривается как один из потенциальных кардиометаболических факторов риска в силу ее высокой нейрогуморальной (паракринной, вазокринной) активности, способствующей атерогенезу, и доказанной связи с висцеральным ожирением, метаболическим синдромом, сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями (Iacobellis G. et al., 2003; Mahabi A.A., 2009, 2013; Mookadam F., 2010; Nelson M.R., 2011; Mustelie J.V., 2011). Предполагается также, что атерогенные эффекты ЭЖТ могут частично объясняться специфической механической компрессией миокарда. Тем не менее, до настоящего времени патогенетические механизмы, реализующие связь ЭЖТ кардиоваскулярной патологией и

атеросклерозом, окончательно не установлены, не существует общепринятых пороговых значений толщины ЭЖТ как метаболического сердечно-сосудистого фактора риска, а его вклад в развитие коронарной недостаточности не изучен.

Еще одним важным патогенетическим звеном развития и прогрессирования многих ССЗ, включая ХСН и нарушения ритма сердца, является вегетативный дисбаланс, в первую очередь, повышение тонуса симпатической составляющей вегетативной нервной системы (гиперсимпатикотония), который на начальном этапе оказывает определенное положительное адаптивно-приспособительное влияние на сердечно-сосудистую систему [Терещенко С.Н., 1998]. Однако длительная активация симпатической нервной системы (СНС) приводит к изменению реакции с адаптивно-приспособительной на повреждающую (Нигматуллина Р.Р., 2009; Lai K., 2011; Kemp S., 2012). Так, при ХСН выраженность повышения содержания в крови норадреналина взаимосвязана с тяжестью заболевания (Лопатин Ю.М., 2003). Однако большинство используемых в настоящее время методов оценки суммарного состояния СНС лишь косвенно характеризуют ее активность и не позволяют разграничить компенсаторные и патологические звенья процесса. В частности, наиболее часто применяют методы оценки СНС, основанные на определении экскреции катехоламинов с мочой или концентрации катехоламинов в плазме крови. Данные методы технически легко выполнимы и относительно широко доступны, однако информативность методов невысока, поскольку концентрация катехоламинов в плазме крови зависит скорее от скорости их выведения, чем высвобождения (Grassi G, Esler M., 1999). В действительности же выраженность физиологического эффекта катехоламинов зависит от многих факторов: степени высвобождения из синаптических нервных окончаний и мозгового вещества надпочечников, нейронального и экстранейронального обратного захвата, выведения и связывания с адренорецепторами, локализованными на мембранах клеток органов и тканей. Так, ранее было показано, что длительная гиперактивация СНС приводит к уменьшению общей плотности  $\beta$ -адренорецепторов в цитоплазматической мембране кардиомиоцитов, в частности при ХСН, в среднем на 50% [Bristow M., 2000]; наряду с этим нарушается сопряжение  $\beta$ -адренорецепторов с аденилатциклазой. Shan K. и соавт. (2000) отмечают, что уменьшение плотности адренорецепторов, то есть компенсаторная десенситизация, обеспечивает поддержание резервов сократительной функции сердца и может служить критерием положительного прогноза у больных с кардиальной патологией. В ряде клинико-экспериментальных работ в качестве показателя активности СНС, нестабильности миокарда и риска внезапной сердечной смерти у больных ИБС применяли метод, основанный на оценке степени десенситизации адренорецепторов мембран эритроцитов к длительному воздействию высоких концентраций катехоламинов (Длусская И.Г. и соавт., 1995). Было показано (Стрюк Р.И., 2003), что выраженность ответа эритроцитов на адренергический стимул – адренореактивность эритроцитов, - можно рассматривать как проявление системных реакций организма в ответ на изменения активности СНС. В современной литературе нет данных о сопряженности адренореактивности эритроцитов периферической крови с состоянием общей адренореактивности организма больных ХСН тяжелых функциональных классов, что объясняет наш интерес к проведению исследований в этом направлении.

Кроме того, при целом ряде ССЗ принципиально важным является изучение не столько суммарного состояния СНС, сколько его регионального статуса. В частности, в патогенезе вторичных форм ФП, которые ассоциированы с клапанной патологией сердца (до 50% всех пороков митрального клапана), ИБС, АГ или их сочетанием (Selzer A., 1972, Kannel W.B., 1982; Nieuwlaat R., 2005, Nabauer M., 2009), в качестве основных механизмов рассматривают: а) растяжение миокарда предсердий; б) хроническую перегрузку; в) дистрофические изменения (Горенцвит И.Э., 1980, Королев Б.А., 1980, Амбарцумян Р.А., 1984, Маколкин В.И., 1986, (Chen Y.J., 2000, Allessie M.A., 2001, Chung-Chuan Chou, 2009, Schotten U., 2010). Однако имеются данные о важной роли нарушений симпатической иннервации (Cannata D., 1958; Coumel P., 1996; Sharifov O.F., 2004; Singh J.P., 2004; Scherlag

B.J., 2005; Gould P.A., 2006) и коронарной микроциркуляции (Aiden Abidov, 2004; Roberto Sciagra, 2008; Felix T. 2009; Smit M.D., 2010). Тем не менее, значение указанных нарушений в генезе ФП и их влияние на функциональное состояние миокарда практически не изучено (Goette A., 2009; Rishi Arora, 2011). Это во многом связано с тем, что оценка суммарной активности СНС не учитывает различия ее активности в органах и тканях. Методы оценки регионарного тонуса СНС, используемые в настоящее время, либо позволяют оценить симпатическую импульсацию к коже и скелетной мускулатуре, но не к внутренним органам (микронейрография симпатических нервов), либо являются трудоемкими (регионарный спилловер норадреналина). Лучше зарекомендовал себя спектральный анализ variability сердечного ритма, представляющий возможность хоть и косвенной, но селективной количественной оценки показателей симпатической и парасимпатической активности сердца. Работы последнего времени свидетельствуют о том, что большим потенциалом в оценке региональной СНС и миокардиального кровотока, помимо ограниченно используемой позитронной эмиссионной томографии, обладают перфузионная сцинтиграфия миокарда и радионуклидное исследование сердца с мечеными катехоламинами (Munch G., 2000, Momose M., 2004, Shelbert H., 2004, Takanori Arimoto, 2011, Yasushi Akutsu, 2010, Smit M.D., 2010). Стандартно используемыми недорогими препаратами для оценки симпатической активности и перфузии миокарда являются  $I^{123}$ -метайодбензилгуанидин ( $I^{123}$ -МИБГ), – аналог норадреналина, позволяющий оценивать активность, плотность и равномерность иннервации и косвенно судить о плотности бета-адренорецепторов (Fagret D. et al., 1993; Imamura Y. et al. 1995; Sakata K. et al., 1999; Сергиенко Б.В., 2004) и  $Tc^{99m}$ -технетрил (Larock M.P., 1993; Sciamarella M.G., 1992; Чернов В.И., 2004). Вместе с тем, существуют лишь единичные работы по оценке симпатической иннервации сердца и коронарной микроциркуляции у пациентов с ФП (Range F.T. et al., 2007; Askew J.W. et al, 2007; Miller T.D. et al, 2009; Akutsu Y. et al, 2010; Smit M.D. et al., 2010; Arimoto T. et al., 2011), и практически нет сведений об их динамике после хирургической симпатической денервации сердца. Поэтому, опираясь на изучение маркеров вегетативного дисбаланса миокарда, можно подойти к пониманию механизмов развития и персистенции вторичных форм ФП.

Хорошо известно, что активация СНС имеет не менее существенное значение в развитии и персистенции АГ, и особенно задействована в механизме краткосрочной регуляции АД, опосредованного хемо- и барорецепторными механизмами (Katholi R.E. et al., 1984; Winternitz S.R., Oparil S., 1982). Поэтому вклад СНС наиболее значим у относительно молодых гипертоников и у пациентов резистентной АГ. Симпатическая гиперактивация у гипертоников моложе 40 лет была подтверждена повышением уровнем норадреналин спилловера и концентрации ренина в плазме крови по сравнению с гипертониками возрастной группы и здоровыми добровольцами (Esler M., Lambert G., Jennings G., 1989). Для подтверждения симпатикотонии у пациентов с резистентной гипертонией использовали анализ показателей частоты сердечных сокращений (ЧСС) и ее variability. Преобладание этих показателей было выявлено в группе пациентов с истинно резистентной гипертонией против контролируемой гипертонии и гипертонии «белого халата» При этом «офисная» ЧСС обозначена как фактор, тесно связанный с резистентным характером заболевания (De la Sierra A. et al., 2014). Симпатическая гиперактивация дополнительно оказывает и многофакторное неблагоприятное влияние на последующее клиническое течение АГ и ассоциированных ССЗ. Повышение уровня катехоламинов в крови увеличивает ЧСС и потребность миокарда в кислороде, способствует возникновению гипертрофии левого желудочка, индуцирует повреждение эндотелия и активацию тромбоцитов (Blumenthal J.A. et al., 2003). Повышение тонуса СНС, снижение тонуса ее парасимпатического отдела и нарушение variability ритма сердца повышает вероятность возникновения тяжелых нарушений ритма, а также внезапной смерти (Carney R., Freedland K., Veith R., 2005; Malik M., Camm A.J., 1993; Singer D.H., Ori Z., 1995; Hohnloser S.H. et al., 1997; Barron H.V., Viskin S., 1998; Schwartz P.J., La Rovere M.T., 1998; Farrell T.G. et al., 1991; Bigger J.T.Jr. et al., 1992;

Algra A. et al., 1993; Copie X. et al., 1996; Hartikainen J.E.K. et al., 1996; Bigger J.T. Jr. et al., 1996; Farrell T.G. et al., 1991; Zabel M. et al., 1998). Неблагоприятное прогностическое значение нарушений variability ритма сердца может отражать вклад нейрогуморальной дисфункции и симпатической гиперактивации в процессы атерогенеза, возникновение нарушений ритма сердца и прогрессирование ХСН (Goldman S. et al., 1993; Kukreja R.S., Datta B.N., Chakra-Varti R.N., 1981). В механизме долгосрочного контроля АД существенное значение приобретает секреция ренина юкстагломерулярными клетками афферентных артериол проксимальных клубочков. Ренин стимулирует образование ангиотензина II, который осуществляет вазоконстрикцию артериол, в том числе внутрпочечных, за счет активации альфа-1-адренорецепторов гладкомышечных клеток почечных артерий, и ингибирует экскрецию воды и натрия проксимальными почечными канальцами (Bell-Reuss E., Trevino D.L., Gottschalk C.W., 1976; Kirchheim H., Ehmke H., Persson P., 1989). Кроме того, ангиотензин II активизирует выработку альдостерона клетками надпочечников, который обладает самостоятельным положительным влиянием на реабсорбцию воды и натрия почечными канальцами. Все механизмы, так или иначе, направлены на увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК) и повышение АД. Следует, однако, отметить, что влияние всех этих факторов на закономерности формирования патологических изменений сосудов и органов-мишеней (головного мозга, сердца и почек) требует дальнейшего изучения, поскольку является одной из причин недостаточной разработанности методов патогенетически обоснованного лечения пациентов с АГ и признаками вегетативных и метаболических нарушений. Это особенно очевидно для молодых гипертоников и лиц с резистентной гипертонией.

В последние годы в связи с появлением постгеномных технологий диагностики все чаще встает вопрос о том, имеют ли атеросклероз, нарушения ритма сердца и ХСН, как мультифакториальное осложнение многих ССЗ, самостоятельные генетические предпосылки для развития и прогрессирования и есть ли генетические мишени, способные обеспечивать различный ответ на современные технологии их лечения. Так, уже определена целая группа генов, которая, учитывая вклад различных структурных и функциональных звеньев в патогенез ХСН, потенциально может претендовать на роль генов-кандидатов, а именно: гены, ответственные за Fas-индуцированный путь апоптоза (Yamamoto S., 2000; Березикова Е.Н., 2012), гены предсердного натрийуретического пептида, эндотелиальной NO-синтазы, матриксных металлопротеиназ и ряд других (Моисеев В.С., 2000; Губаев К.И. и соавт., 2006; Кузнецова Т.Ю. и соавт., 2007; Kitsios G. et al., 2007; Pilbrow A.P. et al., 2007). Так, выявлено, что при ХСН апоптоз может запускаться по внешнему (рецепторному) пути, индуцированному гипоксией, реперфузией, провоспалительными цитокинами, нейрогормонами и ассоциированному с повышенной экспрессией Fas/APO-1 и (Stamatis A. et al., 2002). В свою очередь, экспрессию генов проапоптотических факторов индуцирует белок p53, который является фактором транскрипции рецепторов семейства ФНО- $\alpha$  и ингибиторов циклинзависимых протеинкиназ, а также запускает развитие апоптоза по митохондриальному пути (Moogjani N. et al., 2007). Помимо p53 к сигнальным молекулам апоптоза относят и матриксные металлопротеиназы (ММП) (Hunt J.M. et al., 2002). Серия исследований показала, что деградация экстрацеллюлярного матрикса данными ферментами играет значимую роль в патогенезе атеросклероза, рестенозирования, кардиомиопатии, ОИМ и ХСН (Hojo Y. et al., 2001). Вместе с тем, данные имеющихся клинико-генетических исследований о полиморфизмах кандидатных генов, ответственных за развитие, прогрессирование и прогноз ХСН и ассоциированной с ней эндотелиальной дисфункции, ишемической дисфункции и структурных нарушений миокарда, весьма противоречивы. Эти сложные в теоретическом и практическом отношении вопросы отражают перспективность и актуальность продолжения исследований в данном направлении.

Кроме того, в последние годы была показана важность проведения фармакогенетического тестирования у больных, планируемых на инвазивные высокотехнологичные вмешательства, для прогнозирования ответа на дезагрегантную,

противотромботическую и гиполипидемическую терапию и рациональный выбор препарата. Так, установлено, что молекулярно-генетические механизмы играют важную роль в резистентности к проводимой антитромбоцитарной терапии после ЧКВ у больных ИБС, являясь причиной рестеноза стентов и ухудшения прогноза. Недостаточный эффект аспирина и клопидогрела связывают с полиморфизмом генов, кодирующих их метаболизм. Ранее Hulot J.-S. и соавт. (2006), показали, что основным генотипом, определяющим фармакодинамическую реакцию на клопидогрел у здоровых людей, является CYP2C19 (CYP-450, семейство 2, подсемейство C, полипептид 19). Генотипы, обуславливающие образование неполноценно функционирующего фермента (CYP2C19\*2), вносят серьезный вклад в происхождение сниженной реакции тромбоцитов на принимаемый клопидогрел. Не меньшую роль играют полиморфизмы гена АПФ и генов рецепторов тромбоцитов (P2RY12 и ITGB3). Некоторые эксперты считают, что эта информация уже оправдывает внедрение в практику генетических тестов для выявления этих генотипов с целью подбора индивидуальной антиагрегантной терапии в виде увеличения дозы или приема альтернативных антиагрегантов (тикагрелор, прасугрел) для снижения частоты неблагоприятных исходов коронарного стентирования (тромбозов, рестенозов, ИМ, смерти). Однако число крупных работ, посвященных оценке ассоциации полиморфизмов генов АПФ, CYP450, гена апо-Е липопротеидов, генов рецепторов тромбоцитов с неблагоприятным течением хронической ИБС, ее фоновой патологии (сахарный диабет второго типа, депрессивные расстройства), их влияние на механизмы резистентности к аспирину и клопидогрелу и эффективность гиполипидемической и антиагрегационной терапии весьма ограничено. Исследования в этом направлении уже ведутся в НИИ кардиологии. Получены первые обнадеживающие результаты, свидетельствующие о наличии неблагоприятных полиморфизмов генов, ухудшающих ответ на дезагреганты и ингибиторы АПФ у этой группы больных. Однако необходимо увеличение выборок больных и усиление статистической силы этих исследований.

Кроме того, в настоящее время установлено, что механизмы повреждения сократительной функции сердца, так или иначе, связаны с нарушением внутриклеточного гомеостаза ионов кальция ( $Ca^{2+}$ ), играющего определяющую роль в процессах электромеханического сопряжения кардиомиоцитов, а, соответственно, и сократительной активности всего сердца (Lehnart S.E. et al., 2009; Ward M.L. et al., 2011). Основным депо и регулятором внутриклеточного транспорта  $Ca^{2+}$  в кардиомиоцитах является саркоплазматический ретикулум (СПР) (Franzini-Armstrong C., 1999), кальций-транспортирующие системы которого осуществляют связывание и перенос этого иона внутри СПР. Так,  $Ca^{2+}$ -АТФ-аза (SERCA2a) СПР участвует в процессах обратного захвата  $Ca^{2+}$ , белок кальсеквестрин обеспечивает связывание  $Ca^{2+}$  внутри СПР, а рианодинновые рецепторы осуществляют их освобождение из СПР (Heinzel F.R. et al., 2011). Известно, что в процессе ремоделирования миокарда и развития ХСН уровень  $Ca^{2+}$ -АТФ-азы и, соответственно, удаление  $Ca^{2+}$  из миоплазмы снижается. В результате возникает перегрузка кардиомиоцитов ионами кальция, что повышает риск возникновения аритмий. Ремоделирование кардиомиоцитов приводит к изменению структуры рианодинновых рецепторов (Broun M.J. et al., 2013; Galfré E. et al., 2012; Shan J. et al., 2010). Это способствует формированию диастолического тока утечки  $Ca^{2+}$  (Fauconnier J. et al., 2011; Di Carlo M.N. et al., 2014) и может индуцировать деполяризацию клеточных мембран и, соответственно, триггерную активность кардиомиоцитов. Ремоделированные таким образом клетки рабочего миокарда способны стать очагами эктопического возбуждения и/или мостиками аномального проведения возбуждения. Предполагается, что индивидуальные особенности внутриклеточного гомеостаза ионов кальция могут иметь генетическую природу и определяться полиморфизмом генов, ответственных за синтез конкретных изоформ белков, формирующих  $Ca^{2+}$ -транспортирующие системы кардиомиоцитов, а неблагоприятный полиморфизм может определять появление синдрома слабости синусового узла (СССУ) в сочетании с фибрилляцией предсердий. Однако сведения об этом

чрезвычайно скудны. Поскольку имплантация электрокардиостимулятора у таких пациентов решает только проблему с брадикардией, но не с ФП, которая плохо поддается медикаментозной коррекции, выявление подобных полиморфизмов могло бы дать основу для понимания механизмов формирования нарушений ритма в каждом конкретном случае и определять дифференцированную тактику лечения ФП (медикаментозное или интервенционное).

В последние годы в связи с улучшением качества оказания помощи больным острым инфарктом миокарда, хронической ИБС, АГ, пороками сердца и другими наиболее социально-значимыми ССЗ, на первый план все острее выступает проблема развития и прогрессирования такого грозного осложнения, как ХСН, во многом определяющего дальнейшее качество жизни и прогноз (Swedberg K., 2005; Roger V.L., 2010; Терещенко С.Н., 2011). ХСН страдает до 10 из 800 млн. человек европейской популяции (Swedberg K., 2005), и почти у миллиона россиян она ежегодно является причиной смерти. Решение вопросов, касающихся изучения механизмов развития ХСН и выявления закономерностей, позволяющих повлиять на течение заболевания, традиционно находится в сфере интересов работы НИИ кардиологии уже много лет. Вместе с тем, меняется глубина и направленность этих работ, а мишени исследования затрагивают все более тонкие уровни.

В настоящее время не вызывает сомнений, что в патогенезе ХСН важную роль играет целый ряд тканевых, клеточных, молекулярных, рецепторных, нейрогуморальных и ряд других факторов. При этом его ключевыми звеньями, как уже упоминалось выше, в настоящее время считают повреждение и хроническое асептическое воспаление, приводящие к апоптозу кардиомиоцитов, ремоделированию экстрацеллюлярного кардиального матрикса и изменению сосудистого компонента сердечной стенки (Хлапов А.П. и соавт., 2008; Jiang H.K. et al., 2010; Харченко Е.П., 2012; Березикова Е.Н., 2012; Januzzi J.I. et al., 2013; van Veldhuisen D.J., et al., 2013; Тепляков А.В. с соавт., 2014; Цыпленкова В.Г., 2013; Stolen С.М. et al., 2014). Ключевым морфологическим результатом ХСН выступает развитие интерстициального фиброза, гипертрофии жизнеспособных участков миокарда и ремоделирования сердца (Fortuno M.A., et al., 2003; Uo T., 2007; Pangonyte D et al., 2008), а следствием процесса является развитие диастолической и систолической дисфункции миокарда и появление клинических признаков заболевания (Мареев В.Ю., 1998; Визир В.А. и соавт., 2000; Беленков Ю.Н. и соавт., 2006). Важное значение на разных этапах формирования ХСН играет изменение нейрогуморальных механизмов регуляции кровообращения, диспропорция уровней нейрогормонов альдостерона, вазопрессина, эндотелина, являющихся причиной развития эндотелиальной дисфункции, натрийуретического пептида, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ряд других (Y.Sun и соавт., 2002; В.М. Mitchell и соавт., 2003; Н.В. Сытник и соавт., 2009; Gaggin НК, 2013; Kelly NP, 2013). Однако многие вопросы, касающиеся вклада отдельных звеньев в развитие ХСН, и механизмы их взаимодействия остаются нерешенными.

Так, важную роль в миокардиальном ремоделировании при ХСН, независимо от этиологии процесса, играет также ремоделирование экстрацеллюлярного кардиального матрикса (ЭКМ). Повреждение и потеря ЭКМ осуществляется матриксными металлопротеиназами (MMPs), активность которых контролируется тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (TIMPs), блокирующими разрушение ЭКМ. Баланс между MMPs и TIMPs, определяемый отношением MMP/TIMP, важен в поддержании гомеостаза ЭКМ, способствующего сохранению структуры и функции сердца. У больных ХСН информации о влиянии MMPs и TIMPs на морфологические процессы ремоделирования миокарда чрезвычайно мало и в ряде случаев она имеет противоречивый характер (Spinale F.G. 2007, 2009; Kelly D. 2008; Ma Y., 2012). Установлено, что при застойной ХСН отношение MMP-9/TIMP-1 повышается в 3 раза, а MMP-9/TIMP-2 – в 16 раз по сравнению с контрольной группой (Wilson E.M., 2002). Вместе с тем, уязвимым звеном определения MMPs и TIMPs в крови следует признать невысокую специфичность показателей. В последнее время в качестве нового биомаркера ХСН предложен галектин-3 (Гал-3), который

участвует во многих биологических процессах, таких как рост и пролиферация клеток, апоптоз, эндогенное воспаление, фиброз миокарда. Имеются отдельные сообщения, указывающие на высокую предикторную способность Гал-3 в комплексе с уровнем NTproBNP в развитии ремоделирования ЛЖ (van Kimmenade R.R., 2006). В связи с этим, изучение роли биомаркеров ЭКМ в патогенезе прогрессирования ХСН представляет дополнительный интерес.

Известно, что интегральным показателем, отражающим систолическую функцию миокарда и влияющего на прогноз, является фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Вместе с тем, ФВ ЛЖ существенно зависит от изменений размеров и геометрии ЛЖ и не всегда хорошо отражает сократимость миокарда. В последние годы было установлено, что более точной мерой сократимости может быть глобальная и региональная деформация ЛЖ. Деформация ЛЖ происходит в продольном, циркулярном и поперечном направлении согласно ориентации миофибрилл и является структурной основой вращательного движения ЛЖ, а именно, его скручивания и раскручивания [Henson R.E. et al., 2000; Opdahl A. et al., 2008; Torrent-Guasp F. et al., 2001]. До недавнего времени для оценки деформации использовали дорогостоящие инвазивные и неинвазивные методы (имплантацию рентгеноконтрастных маркеров, двумерной видеоангиографии, оптических приборов, гидроскопических датчиков, сономикрометрию и магнитно-резонансную томографию (МРТ)). В последние годы появилась возможность оценки деформации миокарда с помощью новой ультразвуковой технологии Speckle Tracking Imaging или 2D Strain («след пятна»), которая позволяет изучать смещение выбранного набора пятен (speckles) миокарда в трех проекциях. В отдельных работах было показано, что нарушение деформации миокарда, в частности, изменение процессов скручивания и поворота по оси, а также ее градиентные изменения от эндокарда к эпикарду могут отражать более ранние, доклинические, нарушения глобальной и региональной сократительной функции ЛЖ и правого желудочка (ПЖ) (Buchalter M.B et al., 1994; Kroeker C.A. et al., 1995; Moon M.R. et al., 1994; Hansen D.E. et al., 1991). В каскаде развития ХСН структурные изменения организации сердца (молекулярные, клеточные, интерстициальные изменения и изменения сосудов миокарда) существенно опережают появление ремоделирования ЛЖ. Поэтому изучение деформационных свойств миокарда и его геометрии во взаимосвязи с морфологическим состоянием миокарда, структурными особенностями экстрацеллюлярного матрикса, межклеточных и клеточно-матриксных взаимосвязей в физиологических условиях в процессе онтогенеза у лиц разных возрастных групп, при компенсаторной гипертрофии ЛЖ и различных типах ремоделирования ЛЖ представляется весьма интересной и нерешенной задачей. Возможно, это позволит выявить более ранние функциональные различия между компенсаторным и патологическим ремоделированием ЛЖ и ПЖ, судить о степени морфологического поражения миокарда при субклинических и клинически выраженных функциональных нарушениях ЛЖ, сформировать критерии прогноза и предикторы эффективности различных видов вмешательств. Кроме того, такой подход может приоткрыть ряд ответов о взаимосвязи электрической и механической функции сердца у больных ХСН.

Принципиально важно, что в большинстве случаев сердечная недостаточность (СН) проявляется как насосная недостаточность желудочков сердца, а ее причиной может быть несостоятельность левого или правого, а чаще обоих желудочков сердца (Shiota T. et al., 1998; Boettler P. et al., 2005; Selton-Suty C. et al., 2005). В норме системный и легочной венозные возвраты сопоставимы по объему, а величина ударного выброса ПЖ равна соответствующему показателю для ЛЖ [Ho S.Y., Nihoyannopoulos P., 2006; Poerner T.C. et al., 2005]. При этом анатомическое строение и силоскоростные свойства левых и правых компрессионных камер существенно различаются, что обусловлено, прежде всего, особенностями и величинами постнагрузки. Правый желудочек менее мощный, и создает давление в пять раз меньшее, чем левый. При различных ССЗ в условиях меняющихся объемно-емкостных взаимоотношений кругов кровообращения (повышение сосудистого сопротивления, слабость левых камер, межкамерное шунтирование) именно адаптивные



возможности малого круга кровообращения являются фактором компенсации циркуляторных сдвигов (Ohuchi H. et al., 2004; Oosterhof T. et al., 2006). При срыве компенсации формируется прессорно-объемный дисбаланс кругов кровообращения в виде клинических проявлений сердечной недостаточности и легочной гипертензии (Piran S. et al., 2002).

Первой и наиболее яркой и иллюстративной моделью критических расстройств кровообращения могут служить врожденные пороки сердца (ВПС) с анатомически единственным желудочком, поскольку патологические сдвиги кровообращения при них детерминированы как нарушением преднагрузки, так и постнагрузки, что свойственно большинству ССЗ. Проявления гемодинамической и структурно-функциональной дезадаптации и декомпенсации при ВПС с анатомически единственным желудочком развиваются достаточно быстро, имеют яркие клинические проявления и могут быть зафиксированы с помощью инструментальных и морфологических методов исследования. То есть дезадаптация, декомпенсация элементов системы кровообращения, формирующаяся многие годы при «взрослой» патологии, у детей с тяжелыми ВПС манифестирует в сжатые сроки. В этом случае изучение структурно-функциональных свойств сердца может служить не только основой для понимания механизмов срыва компенсации и развития необратимых изменений при отдельных ВПС, но и быть использовано в качестве гемодинамической модели для понимания сущности любого ССЗ (Pridjian A.K., Vove E.L., Lupinetti F.M., 1995; Tanoue Y. et al., 2003). Ранее подобных исследований у больных с функционально единственным желудочком сердца в условиях изменения пред- и постнагрузочных характеристик при естественном течении заболевания и его этапной хирургической коррекции не проводилось.

Второй, не менее интересной моделью быстрых этапных изменений является структурно-функциональная перестройка правых камер сердца и развитие нарушений гемодинамики в малом круге кровообращения у лиц с тромбоэмболией различных ветвей легочной артерии. Наименее изученными остаются вопросы о закономерностях формирования легочной артериальной гипертензии (ЛГ) в зависимости от источника и выраженности тромбоэмболии, особенностях течения ЛГ при разной патологии (заболеваниях ССЗ, бронхолегочной системы, крови, лимфаденопатиях различного генеза, первичной легочной гипертензией и др.) и возможных механизмах защиты сосудов малого круга кровообращения от перегрузки давлением и объемом. До настоящего времени отсутствуют эпидемиологические данные о распространенности ЛГ как в России, так и в мире, точно не установлены процессы, играющие пусковую роль в развитии патологических изменений в легочных сосудах при ЛГ, а большинство действующих международных рекомендаций по ЛГ подкреплены малой доказательной базой (Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension..., 2009; Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension ACC и АНА, 2009). Все это объясняет необходимость проведения исследований в указанных направлениях.

Выраженность дисфункции ЛЖ в популяции больных с ХСН ишемического генеза во многом определяет не только выбор соответствующей терапии, но и выбор стратегии ведения больных (Беленков Ю.М. и соавт., 2006; Оганов Р.Г. и соавт., 2002; Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН, третий пересмотр, 2010; Чазов Е.И. и соавт., 2010; Карпов Р.С. и соавт., 2007-2012; Никитин Ю.П. и соавт., 2011-2012). Так, ишемическая и/или постинфарктная дисфункция ЛЖ с сохраненной или умеренно сниженной ФВ и наличием нетяжелых клинических симптомов существенно не влияет на частоту развития «конечных точек» в виде неблагоприятных клинических событий, аорто-коронарного шунтирования и ЧКВ. В тоже время больные с клинически манифестными проявлениями ХСН и низкой ФВ ЛЖ имеют более высокий риск развития неблагоприятных событий даже при корректном консервативном лечении и ЧКВ (Steven S.T. et al., 1991; Kohli R.S. et al., 1993; Allman K. C. et al. 2002; Батыралиев Т.А. и др., 2009; Козлова Л.В., 2009; Тепляков А.Т., Куликова Н.В., 2010). Механизм выбора метода

реваскуляризации миокарда у лиц с ишемической кардиомиопатией с явлениями ХСН, который позволил бы предотвратить прогрессирование заболевания, весьма спорен и отрывочен, поскольку эту группу больных, как правило, исключали из анализа в клинических контролируемых рандомизированных исследованиях по изучению эффективности реваскуляризации миокарда (Оганов Р.Г. и соавт., 2002; Park S.J., Park S.W., Hond M.K. et al., 2003; Agostoni P., Valgimigli M., Яницкая М.В., 2006; Бокерия Л.А. и соавт., 2009). Отдельные работы показали, что лучший прогноз у больных с ишемической дисфункцией миокарда достигается в случае его хирургической реваскуляризации. Такой подход может быть наиболее актуальным у больных с низкой ФВ ЛЖ, поскольку в этом случае реваскуляризация может быть дополнена операцией реконструкции ЛЖ и коррекцией атриовентрикулярной недостаточности (Marchenko A., 2011). Однако в ряде случаев после хирургической реконструкции полость ЛЖ со временем вновь приобретает большие размеры, происходит вторичное послеоперационное ремоделирование, проявляющееся прогрессированием ХСН и высокой смертностью данной категории больных (Saraste A., 1999). Поэтому важно понимать, какие тканевые, клеточные, молекулярные, нейрогуморальные и функциональные механизмы являются не только важным патогенетическим звеном развития ремоделирования ЛЖ и ХСН (Esper et al., 2006), но и определяют успех хирургической реваскуляризации миокарда и реконструкции полости ЛЖ. Только такой подход позволит полноценно оценить соотношения пользы и рисков хирургического вмешательства (Arena R., 2010) и сформировать выверенный алгоритм ведения рассмотренной критически тяжелой группы больных.

Еще одним из значимых факторов, влияющих на прогноз ХСН, является межжелудочковая и внутрижелудочковая асинхрония сокращения сердца. Поэтому в настоящее время у больных с выраженной ХСН и наличием асинхронии сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) является стандартом лечения (Кузнецов В.А., 2007; Бокерия О.Л., Глушко Л.А., 2011). По данным многоцентровых рандомизированных исследований, она позволяет улучшить качество и снизить частоту госпитализаций по поводу ХСН, общей смертности и смертности от ХСН (Ревиншвили А.Ш. и соавт., 2013). Однако около 30% больных ХСН не отвечают на СРТ по не вполне понятным причинам. Поэтому мультивариантный подход, основанный на изучении эффективности СРТ во взаимосвязи с динамическим исследованием процессов иммунного воспаления, показателей реконструкции ЭКМ, миокардиального фиброза, вегетативной регуляции и функционального состояния миокарда может представить не только новые сведения о механизмах формирования асинхронного сокращения, существенно расширить представления об основах патогенетической коррекции ХСН с помощью СРТ, но и определить мишени, способные предсказать эффективность вмешательства.

Ранее было убедительно доказано, что одними из ключевых макропоказателей, определяющих функцию сердца, являются резерв коронарного, миокардиального кровотока и перфузии, отражающие нарушение равновесия между коронарным кровотоком и метаболическими потребностями миокарда. Их снижение чаще всего обусловлено атеросклеротическим сужением просвета магистральных коронарных артерий, но может быть следствием микрососудистой дисфункции, артериолосклероза и повышения артериальной ригидности, свойственных многим мультифакториальным ССЗ и ХСН (Ueno Y. и соавт., 2002; Rigo F. и соавт., 2006, 2008; De Bruyne V. и соавт., 2012). Оценка функции коронарного русла приобретает особую актуальность при планировании интервенционного лечения и в спорных клинических ситуациях, в частности, при диссоциации клинических и ангиографических данных, сочетании макро- и микрососудистого поражения и умеренных коронарных стенозах (40-70%), которые могут быть как гемодинамически значимыми, так и не приводить к снижению кровотока при нагрузке (Boden W.E. et al., 2007; Cortigiani L. et al., 2007, 2010; Sicari R. et al., 2008, 2009; Миронов В.М. и соавт., 2012). Селективная коронарная ангиография является «золотым стандартом» диагностики коронарного атеросклероза и ИБС, но не позволяет оценить гемодинамическую значимость коронарных стенозов. До

недавнего времени прямое изучение качественных и количественных характеристик кровотока в магистральных коронарных артериях и миокарде было возможно только с помощью инвазивной интракоронарной ультразвуковой доплерографии и флоуметрии, а определение гемодинамической значимости поражения – с помощью оценки фракционного резерва (Braden G.A., 2006; Courtis J. и соавт., 2009). В связи с этим, неинвазивное изучение физиологических особенностей коронарного кровотока, микроциркуляции и резерва, а также миокардиального резерва и его патологических изменений при одно- и многососудистом стенозировании магистральных коронарных артерий различной выраженности с помощью современных ультразвуковых и томографических технологий представляет собой актуальность задачу современной кардиологии и лучевой диагностики. Так, ранее не проводилось оценки миокардиального кровотока и резерва, основываясь на динамической записи артериальной фазы прохождения болюса радиоактивного диагностического препарата «<sup>99m</sup>Tc-технетрил» в миокарде левого желудочка. Для этого нами планируется использование методики сверхбыстрой фиксации излучения на гамма-камере, оснащенной кадмий-цинк-теллуровыми детекторами. Кроме того, впервые в сравнительном аспекте будет изучено состояние коронарного и миокардиального резервов в двух и более магистральных коронарных артериях с помощью трансторакального контрастного фармакологического стресс-ультразвукового исследования. Предполагается, что подобный подход сможет оказаться полезным не только для выявления гемодинамически значимых стенозов, но и поможет разграничить вклад макро- и микрососудистых компонент (Chamuleau S. A. J. et al., 2001 Карпов Р.С. с соавт., 2004; Cortigiani L. et al., 2007) в развитие коронарной недостаточности при стенозирующем атеросклерозе, атеросклерозе и повышенной артериальной ригидности у лиц с метаболическими факторами кардиоваскулярного риска.

Помимо общих патогенетических механизмов развития и прогрессирования ССЗ представляет интерес изучение селективных особенностей отдельных нозологических форм у разных категорий больных, в частности, нарушений ритма сердца. Так, одной из актуальных педиатрических проблем во всех развитых странах мира является синдром внезапной смерти детей в молодом возрасте, частота которого составляет от 1 до 13 случаев на 100 тысяч. Среди наиболее значимых коронарных причин внезапной смерти выделяют первичные аритмии (синдромы удлиненного и укороченного интервала QT, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, атриовентрикулярные блокады, синдром Бругада, желудочковые аритмии) и вторичные аритмии при органических заболеваниях миокарда (кардиомиопатиях, миокардите, болезни Кавасаки, аритмогенной дисплазии правого желудочка) и корригированных врожденных пороках сердца. Однако закономерности формирования основных свойств миокарда (автоматизма, проводимости и возбудимости) в процессе онтогенеза у детей и подростков и патогенетические основы развития у них внезапной сердечной смерти во многом остаются неизученными из-за не очень высокой частоты подобных случаев и их территориального рассредоточения.

Кроме того, во всем мире трудной задачей остается лечение тахикардий у детей раннего возраста, что обусловлено их медикаментозной рефрактерностью, частым развитием проаритмогенных эффектов антиаритмической терапии, сложностью дозирования таблетированных антиаритмиков, отсутствием четких показаний к проведению радиочастотной абляции (РЧА). Возможности РЧА у детей раннего возраста до настоящего времени дискутируются специалистами вследствие высокого риска осложнений данной процедуры и неизученными отдаленными результатами интервенционного лечения. Поэтому важным представляется проведение фундаментального проспективного исследования детей, которым была выполнена РЧА в раннем возрасте, с целью получения информации, подтверждающей или опровергающей полученные в эксперименте данные о проаритмогенных свойствах растущих участков радиочастотных повреждений с ростом ребенка.

Лечению тахикардий, особенно ФП, которая является независимым предиктором увеличения риска сердечной смерти, развития хронической сердечной недостаточности

и/или инсульта (Brodell G.K., 1991, Stewart S., 2002), уделяется достаточно много внимания, в том числе различным аспектам хирургического лечения. Однако эффективность подобных вмешательств все еще не является достаточной, в связи с чем поиск новых, патогенетически обоснованных вмешательств, активно продолжается. Исследования последних лет показали, что оптимальным подходом к воздействию на элементы проводящей системы является клеточный и субклеточный уровень, основанный на изменении физико-химических свойств внутриклеточной среды и мембран кардиомиоцитов. Поэтому изучение фундаментальных аспектов хирургии нарушений ритма на открытом сердце с помощью оригинальной методики радиочастотного воздействия на кардиомиоциты и элементы проводящей системы сердца соответствует современным трендам развития науки.

Патология митрального клапана (МК) является ведущей среди клапанных поражений сердца и имеет мультифакториальный генез, чаще являясь относительной вследствие дилатации фиброзного атриовентрикулярного кольца при ишемическом ремоделировании ЛЖ, или абсолютной, обусловленной изменениями папиллярных мышц, хорд, кольца и створок атеросклеротического и диспластического происхождения. Как правило, оценка структурно-функционального состояния МК проводится с помощью стандартной двумерной трансторакальной и чреспищеводной эхокардиографии. Однако использование этих подходов не дает представления о геометрии кольца МК, не воссоздает поверхность створок в пространстве и имеет ограничения при расчете площади створок и отдельных сегментов створок, определяющими тактику лечения больных с патологией МК. До недавнего времени считалось, что «золотым стандартом» диагностики патологии МК может служить только макроскопическая интраоперационная оценка клапана хирургом. Однако такая оценка является нефизиологической, а окончательное тактическое решение о выполнении того или иного вида операции происходит в операционной и часто в пользу нежелательного протезирования. Внедрение в клиническую практику трехмерной реконструкции (3D) МК из чреспищеводного доступа, позволило получить изображение «хирургического вида» МК с возможностью его полной количественной обработки. Вместе с тем, структурно-функциональные закономерности работы МК и механизмы ее нарушений при ишемическом и неишемическом поражении с помощью 3D эхокардиографии в сравнении с интраоперационной оценкой и данными морфологических исследований, не разработаны.

Заболевания грудной аорты относятся к категории тяжелых патологий. При естественном течении аневризм грудной аорты 5-летняя летальность составляет 80%, а при расслоении аорты достигает 92% в течение 1 года. При диссекции аорты нередко страдают внутренние органы и системы, в первую очередь вследствие их мальперфузии. Каждое десятилетие хирургии грудного отдела аорты характеризовалось значительным изменением концепций и внедрением новых оперативных приемов и способов защиты органов, основанием для которых служил тип и протяженности поражения аорты, наличие расслоения, сопутствующего коронарного и брахиоцефального поражения, вовлечения дополнительных артериальных стволов и еще целый ряд других факторов. В последние 2-3 года в мире очень активно обсуждаются возможности новых, так называемых, гибридных технологий лечения заболеваний грудной аорты. Вместе с тем, взаимосвязи морфогистохимических и функциональных характеристик пораженных участков аорты и зон анастомозов в предикции состояния артериальной стенки, определении прогноза и эффективности вмешательства после гибридных операций ранее выполнено не было.

Одним из наиболее частых и прогностически неблагоприятных локализаций атеросклеротического поражения ветвей аорты является коронарное поражение. Известно, что «золотым стандартом» коронарного шунтирования является использование левой внутренней грудной артерии на переднюю нисходящую артерию (ПНА). Остальные же коронарные артерии реваскуляризируются с помощью дополнительных кондуитов – большой подкожной вены и лучевой артерии. Подготовка дополнительных кондуитов традиционным методом нередко приводит к развитию осложнений, таких как диастаз кожи,

инфицирование, некроз мягких тканей, лимфорей, требующих вторичной хирургической обработки (Patel A.N., 2004; Oddershede L., 2012). В последние десять лет постоянно идет разработка новых и усовершенствование существующих способов подготовки кондуитов при операциях коронарного шунтирования у больных ИБС (Oddershede L., 2012; Krishnamoorthy B., 2012), первую очередь, с помощью миниинвазивных методов (Sastry P., 2013). Так, в 1990 году предложен способ малоинвазивного эндоскопического выделения большой подкожной вены, снижающий риск развития лимфорей, инфицирования, расхождения швов в месте инвазии за счет уменьшения травматичности процедуры, что в конечном итоге сокращает сроки госпитализации пациентов (Oddershede L., 2012). При миниинвазивном коронарном шунтировании (MIDCAB – Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass) выделение внутренней грудной артерии с помощью эндоскопических технологий значительно уменьшает травму в месте инвазии и позволяет добиться оптимальной длины шунта для реваскуляризации ПНА (Byrne J., 2008). Однако все описанные методы эндоскопического выделения кондуитов связаны с предварительным скелетированием аутовенозных и аутоартериальных кондуитов и обработкой каждого притока отдельно специальными инструментами (Endoscope and Dissection tip и Endoscopic harvestin system, соответственно (Maquet); Optical Vessel Dissector и Harmonic Scalpel (Sorin); Dissector Rod и Harvester Rod (Terumo); Vein Dissector и Clip Applicator (Karl Storz)). Такая подготовка сама по себе сопровождается высокой частотой повреждения кондуита, отрыва коллатералей и конверсий (Kiaii B., 2002; Lamm P., 2002; Bonde P., 2004; Rousou L.J., 2009, Laki J. Rousou, 2009). При эндоскопическом методе выделения такого дополнительного графта, как лучевая артерия, одним из основных осложнений служит развитие длительных спастических реакций с риском развития инфарктов миокарда в ближайшем послеоперационном периоде (Khot U.N., 2004; Kobayashi J., 2009). Поэтому изучение морфологических, контрактильных и биофизических характеристик аутоартериальных и аутовенозных графтов после эндоскопического метода выделения с целью минимизации травматизации нижних и верхних конечностей и собственно графтов, представляется важной задачей.

Операции на открытом сердце сопровождаются выраженным гормональным и воспалительным ответом, который развивается во время искусственного кровообращения (ИК). Генерализация системной воспалительной реакции после кардиохирургического вмешательства в условиях ИК является причиной формирования послеоперационных полиорганных дисфункций. Органами «высокого риска» развития повреждений являются миокард, головной мозг, легкие, почки, желудочно-кишечный тракт (Hausenloy D.J. et al., 2008; Tarkka M., 2008). Отсутствие единого мнения о характере и степени выраженности полиорганных нарушений при ИК диктует необходимость дальнейших исследований в этом направлении. Одним из возможных путей решения проблемы комплексной защиты миокарда и других жизненно-важных органов во время кардиохирургического вмешательства может быть применение прекондиционирования умеренной гипоксией и гипероксией как немедикаментозного способа повышения резистентности организма к повреждающим воздействиям. Прекондиционирование улучшает энергетическое состояние ишемизированных клеток (кардиомиоцитов, нейронов головного мозга и т.д.), уменьшает их перегрузку ионами  $Ca^{2+}$ , снижает повреждение митохондриальных мембран и сарколеммы. Это обеспечивает лучшее выживание тканей в условиях сниженного обеспечения энергетическими субстратами. В условиях острой ишемии миокарда у крыс гипоксическое прекондиционирование не только способствует ограничению размера инфаркта миокарда, но и улучшает насосную функцию сердца в реперфузионном периоде (Маслов Л.Н. и соавт., *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2011). Гипероксия, создаваемая до подключения аппарата искусственного кровообращения, также обладает прекондиционирующим действием на миокард и защищает его от реперфузионного повреждения во время кардиохирургической операции (Young R.W., 2012). Нейропротективные эффекты гипоксического и гипероксического прекондиционирования

показаны при моделировании инфаркта мозга на лабораторных животных (Ostadal B., 1999; Худоерков Р.М. и соавт., 2009). Глазачев О.С. и соавт. (2014) в клинических исследованиях продемонстрировали, что интервальная гипоксически-гипероксическая тренировка повышает толерантность к физической нагрузке больных ИБС, приводит к нормализации липидного профиля, снижению АД, количества ангинозных приступов, повышением гипоксической устойчивости. Однако толерантность к гипоксемии, которая должна определять состав гипоксической газовой смеси при операции, может существенно отличаться у разных больных. Она нередко оценивается эмпирически, хотя может быть косвенно определена до операции по уровню анаэробного порога. Это особенно важно для больных ишемической кардиомиопатией, которым предстоит сочетанная операция с длительным ИК. Исследований в этих направлениях ранее выполнено не было.

При операциях на дуге аорты, помимо стандартного ИК, требуется обеспечение защиты головного мозга и спинного мозга от мальперфузии. Это обстоятельство представляет собой самостоятельную многокомпонентную проблему, значительно усложняет операцию и повышает риск развития неврологических и других осложнений. В мировой литературе активно обсуждаются различные подходы перфузионной защиты при циркуляторном аресте, в частности, сравнивается унилатеральная или билатеральная перфузии. Однако часто параметры перфузии предлагаются только исходя из собственного опыта клиник без четкого представления о механизмах проводимой защиты. Поэтому фундаментальное обоснование принципов интраоперационной перфузионной защиты головного и спинного мозга при хирургических реконструкциях дуги аорты представляется актуальной и своевременной задачей. Кроме того, за период клинического применения ИК предлагались различные фармакологические стратегии нейропротекции: использование неселективных  $\alpha$ -адреноблокаторов,  $\beta$ -адреноблокаторов, местных анестетиков, мегадоз наркотических анальгетиков, эпидуральной анестезии, ганглиоблокады. В настоящее время большой интерес вызывает применение продуцируемого эндотелиальными клетками окиси азота (NO). Сосудистый NO обладает широким спектром биорегуляторных влияний: оказывает сильное сосудорасширяющее действие, модулирует освобождение вазоактивных медиаторов, препятствует сужению сосудов эндотелином-1 и высвобождению норадреналина окончаниями симпатических нейронов. Кроме того, NO тормозит активацию, секрецию, агрегацию и адгезию тромбоцитов, ингибирует адгезию и инфильтрацию сосудистой стенки лейкоцитами, снижает синтез воспалительных цитокинов и моноцитарных хемотаксических факторов, подавляет экспрессию провоспалительных генов. В передовых исследованиях, касающихся феномена ишемического прекодиционирования, активно обсуждается роль NO как вторичного мессенджера повышения адаптационной устойчивости организма к стрессовым факторам. Доказан факт участия NO в уменьшении свободно-радикального повреждения тканей и кальциевой перегрузки клеток, наблюдающихся при ишемии-реперфузии. В настоящее время применение NO в сердечно-сосудистой хирургии ограничено ингаляционным использованием в случаях тяжелой легочной гипертензии и правожелудочковой недостаточности. Биологические эффекты NO делают целесообразным его использование при операциях на дуге аорты во время проведения перфузии путем подачи непосредственно в контур экстракорпоральной циркуляции. Такой подход позволяет рассчитывать на коррекцию патофизиологических сдвигов, происходящих в организме в условиях гипотермии и циркуляторного ареста. Таким образом, исследование механизмов защиты жизненно важных органов от ишемического и реперфузионного повреждения во время кардиохирургических операций с ИК является актуальным и востребованным.

Помимо оценки механизмов развития и прогрессирования заболеваний, весьма важным представляется в экспериментальных исследованиях и с помощью технологий биоинженерии получить фундаментальное обоснование для создания новых диагностических, лекарственных препаратов и принципов хирургического воздействия. Так, в настоящее время наиболее часто используемым доступом при операциях на сердце,

несмотря на относительную травматичность, а также расширение показаний и доступности миниинвазивных хирургических вмешательств, остается срединная стернотомия. Увеличение абсолютного количества выполняемых с использованием данного доступа операций сопровождается и нарастанием абсолютного числа таких грозных осложнений как остеомиелит грудины и стерномедиастинит. Данные осложнения характерны для 0,4-8% больных и влекут за собой ухудшение прогноза, удлинение сроков госпитализации и стоимости лечения. При этом в группе риска развития стеральной инфекции (12-20%, прооперированных пациентов), развитие послеоперационного медиастинита увеличивает летальность до 14-47%. Нерешенность вышеизложенных проблем заставляет вести поиск новых, более эффективных методик для рассечения грудины. На сегодняшний день арсенал хирургов ограничен в основном электромеханическими пилами-стернотомами. Однако рассечение грудины пилой сопровождается кровотечением, значительной травматизацией костной ткани грудины и костного мозга зубцами пилы. Массивные повреждения красного костного мозга, располагающего в ячейках губчатой костной ткани грудины, крайне негативно сказывается на дальнейшем процессе гемопоэза, что особенно актуально в условиях постгеморрагической (послеоперационной) анемии и повышенного риска инфекционных осложнений. Кроме того, все перечисленные недостатки повышают риск плохой послеоперационной консолидации костных фрагментов и инфицирования. В связи с этим возникает использование такой технологии рассечения грудины, которая обладала бы идеальным асептическим эффектом при минимальном повреждающем воздействии на биологические ткани. На сегодняшний день таким потенциалом обладает технология холодной плазмы (Маланин Д.А., Пелищенко Т.Г., Свистушкина В.М., Little A.G., Schimmer S., Risnes I.). Однако сведений о механизмах интраоперационного воздействия холодной плазмы на костную ткань и окружающие ткани, а также репаративную регенерацию в раннем послеоперационном периоде нет, что и объясняет необходимость проведения экспериментальных исследований у животных с созданием предпосылок для последующего применения у больных ССЗ.

В последнее десятилетие магнитно-резонансная томография (МРТ) уверенно заняла место ведущего метода лучевой диагностики, сочетая высокое пространственное разрешение и возможность двух- и трехмерной визуализации как анатомической структуры, так и функциональных свойств органов и тканей. Принципиальное улучшение анатомических и функциональных диагностических показателей МРТ достигается при использовании контрастных препаратов-парамагнетиков, действие которых основано на свойстве укорачивать в месте своего нахождения время спин-решетчатой релаксации T1 и за счет этого меняющих интенсивность изображения МРТ. Для этого современные парамагнетики содержат в своей структуре ион редкоземельного гадолиния (Gd), определяющего высокую стоимость препаратов и создающего риск высвобождения Gd, который в свободном виде высокотоксичен. Нами впервые в 2002-2004 гг. и в последующем цикле работ (Усов В.Ю. и соавт., 2004-2014) было показано, что эквивалентными визуализирующими свойствами обладают комплексы марганца (Mn), который является естественным микроэлементом организма и имеет меньший риск токсического воздействия. Таким образом, были созданы предпосылки для получения клинических препаратов-парамагнитных контрастов для МРТ на основе комплексов Mn, однако их биофизические, парамагнитные и экспериментально-клинические свойства остаются неизученными. Кроме того, не ясна кинетика синтеза Mn-ДЦТА и Mn-ДТПА и возможности эффективного синтеза этих соединений в твердофазной нанопрошковой среде. Поэтому представляется целесообразным как с научной, так и с клинической точки зрения осуществить: 1) квантово-химическое моделирование воздействия комплексов Mn на процесс спин-решетчатой и спин-спиновой релаксации воды при ядерном магнитном резонансе; 2) разработать теоретические основы технологии и собственно технологию получения препаратов-парамагнетиков на основе Mn; 3) детально изучить их накопление в экспериментальных условиях для экспериментальных моделей важнейших патологических процессов и визуализационные свойства в опытах на фантомах и у

экспериментальных животных. Это позволит в ближайшие 3 года перейти к созданию оригинальных отечественных контрастных препаратов-парамагнетиков на основе Mn.

Наконец, необходимостью изучения закономерностей распространения ССЗ и их факторов риска (ФР) у населения сибирского региона в зависимости от различных климатогеографических, производственных и социальных факторов и принятия дополнительных мер по стабилизации основных показателей «кардиологического» общественного здоровья на востоке страны определяет целесообразность выполнения научной задачи по направлению «популяционная кардиология». К настоящему времени мало изучена истинная распространенность традиционных (курение, артериальная гипертензия, нарушения липидного обмена, избыточная масса тела и др.), психосоциальных (тревога, депрессия, социальный градиент, отношение к своему здоровью и др.) и «новых» ФР ССЗ (гипергомоцистеинемия, маркеры воспаления, гиперурикемия, тромбогенные факторы, центральное ожирение, маркеры субклинического атеросклероза) в современной популяции, а также их взаимосвязи. Противоречивы данные в отношении частоты встречаемости отдельных форм ИБС по эпидемиологическим критериям и их ассоциации с ФР. Существует настоятельная необходимость в оптимизации подходов к ранней диагностике ИБС и выявлению лиц с неблагоприятным прогнозом в условиях массового кардиологического скрининга. Остается актуальной оценка потребностей в современных методах верификации для уточнения эпидемиологического диагноза и определения последующего прогноза с помощью технологий на амбулаторном и стационарном этапах специализированной кардиологической помощи. Актуальной задачей современной популяционной кардиологии остается и оценка суммарного сердечно-сосудистого риска, уточнение его профиля для различных групп населения, мониторинг соответствующих показателей, как на уровне популяции, так и в группах высокого риска.

Известно, что главной мишенью атеросклероза является артериальная стенка крупных и средних сосудов с развитием начальных атеросклеротических изменений в интимо-медиальной оболочке артерий. Толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) каротидных артерий коррелирует с наличием атеросклеротического поражения сосудов различных локализаций, ассоциируется с уровнем установленных факторов риска ССЗ и является надежным предиктором церебральных и коронарных событий. Надежная количественная характеристика ТИМ каротидных артерий с использованием ультразвука высокого разрешения сделала возможным изучение динамики ранних стадий атеросклероза, и в частности, возрастных и гендерных закономерностей структурных изменений артериальной стенки, анализ которых на популяционном уровне представлен в единичных научных публикациях, особенно среди населения сибирского региона.

Другой актуальной проблемой современной популяционной кардиологии является постоянно меняющаяся эпидемиологическая ситуация в отношении ИБС и ОИМ, которая требует повышенной оперативности в создании и внедрении организационных и лечебных мероприятий. В то же время это невозможно без постоянного контроля и мониторинга эпидемиологической ситуации по ОИМ в конкретных популяциях, без глубокого научного анализа особенностей возникновения и течения ОИМ среди населения. Такого рода информация служит надежной и объективной основой для проведения различных исследований, конечной целью которых является снижение заболеваемости и смертности населения от ОИМ. В связи с этим, становится очевидным, что только многолетние исследования, основанные на большом фактическом материале и проведенные на популяционном уровне и базирующиеся на стандартной методике и унифицированных диагностических критериях, способны предоставить действительно объективные результаты. Классическим образцом такой программы является «Регистр острого инфаркта миокарда» (РОИМ), который успешно функционирует в НИИ кардиологии более 30 лет. Он позволяет обосновать наиболее адекватные подходы к снижению смертности от острых коронарных катастроф, в том числе от ОИМ, и наметить пути оптимизации вторичной профилактики



ИБС с учетом ФР, основных прогностических критериев и изменения тактики лечения пациентов.

Обобщая все вышеизложенное, и была сформирована основная цель нашего исследования:

***Цель исследования:***

Изучить патогенетические механизмы возникновения и развития социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний, начиная с оценки генетических основ и структурно-функциональных изменений клеточных мембран и заканчивая исследованием макроорганных поражений и популяционных аспектов; определить наиболее важные мишени для диагностики, медикаментозного и немедикаментозного воздействия с целью компенсации и/или регресса патологического процесса.

***Задачи исследования:***

1. Оценить роль воспаления как универсального патогенетического звена атеросклероза, артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, восстановительной регенерации и ремоделирования после острого инфаркта миокарда, а также фактора, влияющего на эффективность чрескожных коронарных вмешательств и прогноз; выявить потенциальные пути модификации процесса.
  - 1.1. Определить патогенетическое значение синдрома воспалительной реакции в развитии ремоделирования сосудистой стенки, усугублении эндотелиальной дисфункции и пролонгировании воспалительного ответа при артериальной гипертензии и разных формах ишемической болезни сердца, в том числе после чрескожных коронарных вмешательств с использованием новых технологий (филиал, г.Тюмень).
  - 1.2. Проверить гипотезу пластичности моноцитов/макрофагов и определить ее значение в процессах восстановительной регенерации и постинфарктного ремоделирования сердца (ОНК).
  - 1.3. Определить влияние воспалительных заболеваний миокарда, выявленных по результатам эндомикардиальной биопсии и полимеразной цепной реакции сыворотки крови и миокарда, на эффективность интервенционного лечения фибрилляции предсердий у пациентов с идиопатической формой аритмии (НРС).
2. Изучить значение вегетативного дисбаланса как важного патогенетического фактора развития и прогрессирования наиболее социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний и возможной мишени для медикаментозного, немедикаментозного и хирургического воздействия.
  - 2.1. Оценить сопряженность  $\beta$ -адренореактивность мембран эритроцитов периферической крови с общей адренореактивностью организма у больных ХСН тяжелых функциональных классов (ЛКМиГ)
  - 2.2. Выявить гуморальные и клеточные маркеры вегетативного дисбаланса миокарда и оценить их диагностическую значимость при хирургическом лечении нарушений ритма сердца (ССХ)
  - 2.3. Изучить особенности вегетативной нервной системы у пациентов с АГ, резистентной к медикаментозной терапии, и их динамику после симпатической денервации почечных артерий (АГ).
3. Определить генетические механизмы развития и прогрессирования и фармакогенетические особенности терапии ХСН, ИБС и нарушений ритма сердца у лиц разных возрастных групп, в том числе на фоне серьезных коморбидных патологий (сахарный диабет, депрессивные расстройства).

- 3.1. Выявить молекулярно-биохимические механизмы ишемического и/или постинфарктного Fas-лиганд-опосредованного апоптоза и ремоделирования миокарда в зависимости от гендерной принадлежности в проспективном однолетнем исследовании (ОСН).
- 3.2. Оценить ассоциации генетических полиморфизмов генов белка p53 и каспазы-8, генов антиоксидантной системы, мозгового натрийуретического пептида, фактора роста эндотелия сосудов, интерлейкина-6, метилентетрагидрофолат-редуктазы, матриксной металлопротеиназы 3, тромбоцитарного гликопротеина-1ВА и рецептора эндотелина-1 типа А с течением коронарной и сердечной недостаточности; выделить ключевые генетические детерминанты, определяющие развитие эндотелиальной дисфункции, ишемической дисфункции и структурных нарушений миокарда с целью идентификации ранних предикторов прогрессирования ХСН и отдаленного прогноза (ОСН).
- 3.3. Определить вклад полиморфизмов гена апо-Е липопротеидов в механизмы индивидуальной чувствительности к гипохолестеринемическим и плеiotропным эффектам синтетических статинов нового поколения при длительной профилактической терапии, направленной на предотвращение прогрессирования ишемической и диабетической кардиопатии (ОСН).
- 3.4. Оценить ассоциации полиморфизмов генов АПФ, СYP450, генов рецепторов тромбоцитов с неблагоприятным течением хронической ИБС, их влияние на механизмы резистентности к аспирину и клопидогрелу, в том числе в сопоставлении с фоновой патологией (сахарный диабет второго типа, депрессивные расстройства) (ОРБ).
- 3.5. Выявить связь полиморфизма генов Ca<sup>2+</sup>-транспортирующих белков саркоплазматического ретикулума (Ca<sup>2+</sup>-АТФ-азы, риадиноновых рецепторов кальсиквестрина) с наличием фибрилляции предсердий у пациентов с синдромом слабости синусового узла и сахарным диабетом II типа; определить генетические предикторы эффективности лечебных подходов (НРС).
4. Оценить механическую функцию сердца, вклад клеточных и гуморальных факторов в формирование контрактильной дисфункции ЛЖ при различных патологических процессах у взрослых и в онтогенезе у детей и подростков (ИБС, ОДК, ОСН).
5. Изучить механизмы структурно-функциональных нарушений сердца и сосудов малого круга кровообращения при врожденных пороках сердца и легочной гипертензии разной этиологии; определить патогенетически обоснованные мишени для лечения и влияния на прогноз.
  - 5.1. Оценить структурно-функциональные свойства правого желудочка у больных с функционально единственным желудочком сердца при изменении пред- и постнагрузочных характеристик при естественном течении и этапной хирургической коррекции заболевания (ФМИ, ССХ)
  - 5.2. Выявить особенности структурно-геометрических и функциональных характеристик сердца у лиц с тромбоэмболией средних и мелких ветвей легочной артерии и хронической обструктивной болезнью легких; оценить ранние признаки и динамику развития лёгочной гипертензии (ИБС, ОРпТМД).
6. Определить роль функциональных факторов и биомаркеров, включая тканевые, клеточные и молекулярные, в оценке прогноза и эффективности терапевтической, интервенционной и хирургической коррекции ишемической кардиомиопатии и ХСН.
  - 6.1. Выявить и комплексно оценить значимость тканевых, клеточных и молекулярных маркеров ремоделирования сердца при ишемической кардиомиопатии; оценить влияние консервативного и оперативного лечения у больных с сердечной недостаточностью ишемического генеза на энергетическую работу сердца и гемодинамику (ССХ).
  - 6.2. Изучить активность системного воспаления, развития фиброза в миокарде во взаимосвязи с особенностями вегетативной регуляции сердечного ритма у больных ХСН на фоне СРТ; определить патогенетические мишени для ответа на СРТ (филиал, г.Тюмень).
7. Установить роль коронарного, микроциркуляторного и миокардиального перфузионного дефицита в развитии коронарной недостаточности и

взаимосвязь этих звеньев; сформировать патогенетически обоснованную стратегию выбора метода лечения.

- 7.1. Оценить влияние различной степени выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий на состояние миокардиальной перфузии (ЛРНМИ).
  - 7.2. Изучить состояние резерва миокардиального кровотока при многососудистом поражении коронарного русла и при пограничных стенозах венечных артерий (ЛРНМИ).
  - 7.3. Определить вклад стенозирования магистральных коронарных артерий различной выраженности, микрососудистого и сочетанного макро- и микрососудистого поражения коронарного русла в развитие коронарной недостаточности (ИБС).
8. Установить закономерности формирования структурных сосудистых и органических поражений при атеросклерозе и его факторах риска (артериальной гипертензии, сахарном диабете и других) в зависимости от метаболических, нейрогуморальных нарушений и иммунорегуляторного дисбаланса; предложить новые методы и схемы лечения, опирающиеся на результаты фундаментальных исследований (АГ, ИБС).
9. Оценить закономерные изменения и механизмы нарушений основных электрических свойств миокарда (автоматизма, возбудимости и проводимости) в онтогенезе у детей и подростков, под влиянием и после радиочастотной абляции, выполняемой эндоваскулярно и на открытом сердце, у лиц разных возрастных групп.
- 9.1. На основании единой системы мониторинга и клинико-функционального обследования детей и подростков установить патологические процессы, ассоциированные с риском развития внезапной сердечной смерти (ОДК).
  - 9.2. Провести фундаментальное проспективное исследование детей, которым была выполнена радиочастотная абляция в раннем возрасте, с целью получения информации, подтверждающей или опровергающей полученные в эксперименте данные о проаритмогенных свойствах растущих участков радиочастотных повреждений с ростом ребенка (ОДК).
  - 9.3. Изучить изменения физико-химических свойств внутриклеточной среды и мембран клеток под влиянием оригинальной методики радиочастотного воздействия на кардиомиоциты и элементы проводящей системы на открытом сердце при тахиаритмиях; разработать предикторы эффективного воздействия (ССХ).
10. Выявить закономерные взаимосвязи структуры и функции митрального клапана и механизмы нарушений при его поражении ишемического и неишемического генеза; определить мишени для хирургической, интервенционной и медикаментозной коррекции (ИБС, ССХ).
11. Получить фундаментальное обоснование новых принципов хирургического лечения болезней аорты и ее ветвей (ССХ).
- 11.1. Оценить влияние интраоперационной защиты головного и спинного мозга и морфогистологических характеристик стенки аорты в различных ее сегментах на исходы реконструктивных операций на грудной аорте, в том числе с использованием гибридных технологий; сформировать критерии прогноза.
  - 11.2. Изучить морфологические, контрактильные и биофизические характеристики аутоартериальных и аутовенозных графтов после эндоскопического метода выделения с целью минимизации травматизации нижних и верхних конечностей и оптимизации графта.
12. Изучить механизмы защитного влияния физических (гипоксия, гипероксия) и фармакологических (оксид азота) факторов на функциональное состояние

жизненно-важных органов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, прооперированных в условиях искусственного кровообращения (ОАиР).

13. В экспериментальных исследованиях и с помощью технологий биоинженерии получить обоснование для создания новых парамагнитных контрастных препаратов и метода рассечения грудины для сердечно-сосудистой хирургии.

13.1. Осуществить вычислительное моделирование кинетики контрастных препаратов при визуализации атеросклеротических поражений аорты и ее ветвей при магнитно-резонансной томографии с парамагнитным контрастным усилением, на основе количественных морфометрических данных, и синтезировать для этих целей специализированный контрастный препарат на основе квантовохимического моделирования структуры и функциональных свойств циклических и линейных полиацетатных комплексов марганца и железа (ОриТМД).

13.2. Изучить влияние холодноплазменного воздействия на костную ткань животных в эксперименте в остром тесте и раннем послеоперационном периоде и обосновать его применение при проведении срединной стернотомии (ССХ).

14. Установить популяционные закономерности традиционных и новых факторов риска ССЗ, в когортных исследованиях у лиц выявить наиболее важные факторы, влияющие на развитие «конечных точек», включая сердечно-сосудистую смертность; обосновать дескриптивную модель сердечно-сосудистого риска и прогноза.

14.1. Установить популяционные закономерности традиционных и новых факторов риска ССЗ, их взаимосвязь с маркерами атеросклеротического поражения каротидных артерий; обосновать дескриптивную модель сердечно-сосудистого риска у взрослого городского населения, проживающего в условиях сибирского региона (ОПК, филиал, г.Тюмень)

14.2. Определить гендерные различия взаимосвязей распространенности конвенционных факторов риска ИБС, субъективно-объективного показателя здоровья и психосоциальных факторов в открытой популяции (ОПК, филиал, г.Тюмень).

14.3. В когортных исследованиях у лиц, перенесших инфаркт миокарда, и у пожилых больных оценить вклад наиболее важных детерминант, включая варианты оказания помощи, в прогноз заболевания (ОККиЭССЗ).

#### **Исполнители, ответственные за координацию отдельных задач:**

<b>задача 1</b>	
– в.н.с. отделения неотложной кардиологии, д.м.н., проф.	В.В. Рябов
– с.н.с. отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, к.м.н.	Р.Е. Баталов
<b>задача 2</b>	
– руководитель лаборатории и молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, д.м.н., проф.	С.А. Афанасьев
<b>задача 3</b>	
– с.н.с. отделения сердечной недостаточности, д.м.н.	Е.В. Гракова
– с.н.с. отделения реабилитации больных, к.м.н.	Т.Н. Сергиенко
<b>задача 4</b>	
– в.н.с. отделения атеросклероза и хронической ИБС, д.м.н., проф.	Е.Н.Павлюкова
<b>задача 5</b>	
– руководитель отделения лабораторной и функциональной диагностики, д.м.н., проф.	А.А. Соколов
– с.н.с. отделения атеросклероза и хронической ИБС, д.м.н.	О.Я. Васильцева

задача 6	– с.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, к.м.н.	С.Л. Андреев
задача 7	– в.н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, д.м.н.	К.В. Завадовский
– с.н.с. отделения атеросклероза и хронической ИБС, д.м.н.	А.А. Бощенко	
задача 8	– с.н.с. отделения артериальных гипертензий, к.м.н.	Т.М. Рипп
задача 9	– и.о. руководителя отделения детской кардиологии, д.м.н.	И.В. Плотникова
задача 10	– в.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, д.м.н., проф.	А.В. Евтушенко
задача 11	– в.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, д.м.н., проф.	Ю.Ю. Вечерский
задача 12	– врач, к.м.н.	Ю.С. Свирко
задача 13	– с.н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, к.м.н.	М.С. Кузнецов
задача 14	– руководитель отделения популяционной кардиологии, д.м.н.	И.А. Трубачева

#### **Используемое оборудование и расходные материалы:**

- ангиографические комплексы «Coroscop» (Siemens; Германия), «Axiom.Artis» (Siemens; Германия), «Innova» (GE, США), «Diagnost ARC A», «Poly Diagnost C», «Integrис Allura» - все Phillips, Голландия;
- ультразвуковые системы: Vivid 3, 4, 7, 9, Vingmed (все - GE, США); HDI 5000 SonoCT, iE33 (обе - Philips, Нидерланды) «ACUSON 128 XP/10» (США); HD15 (Philips, Нидерланды); Imagepoint NX, Agilente Technologies (Phillips, США); Vivid 3, 4, 7 Systems (Vingmed-GE-Horten – Норвегия-США);
- портативный УЗ–сканер «MySono U6» (Самсунг Медиссон, Корея);
- двухдетекторная томографическая гамма-камера Forte (Philips Medical Systems);
- гибридный однофотонный эмиссионный и рентгеновский компьютерный томограф Discovery NM/CT570C (GE Healthcare, USA);
- мультиспиральный компьютерный томограф Somatom sensation-4 (Siemens, Германия);
- магнитно-резонансные томографы «Magnetom Open» и Toshiba Vantage Titan 1,5T MRI System;
- устройство для синхронизации сбора сцинтиграфических данных с электрической активностью сердца «Cardiac Trigger Monitor Model 3000» (JVY Biomedical Systems, Inc.);
- аппаратно-программный комплекс «ЭЛКАРТ II» (МПК «Электропульс», г. Томск) для проведения внутрисердечного ЭФИ;
- велоэргометры: «eBike PC» (GE Medical Systems, США), "Ergometr-840" (Siemens)
- многофункциональная рабочая станция - спироэргометр «Cardiovit AT-104 PC Ergo-Spiro» (Shiller, Германия)
- неинвазивная портативная система «SpaceLabs Medical 90207» (США) для мониторингования АД;
- электрокардиографы;
- комплекс для оперативной регистрации и анализа ЭКГ покоя на платформе PADSU для медицинских учреждений, Германия;

- аппарат MEMOPORT 4000 (Marquette-Hellige);
- система «SCHILLER MT - 200 Holter — ECG» для суточного мониторирования ЭКГ (Швейцария);
- РЧ генератор АТАКР II (Medtronic, США);
- эндоскопическая видеоустановка Karl Storz;
- ретрактор с оптикой HOPKINS® 45°, эндоскопический длинный диссектор, ножницы, клипопликатор и электрохирургический инструментарий с биполярной коагуляцией (ERBE, Valleylab, Elman, Berthold, Фотек, ЗАО ВНИМП-Вита, СибНИИЦМТ);
- аблационные электроды, длинные интродьюсеры;
- экспериментальные модели плазменных стернотомов с блоками питания и управления;
- аппарат «скальпель-коагулятор-стимулятор воздушно-плазменный СКСВП/NO-01 ПЛАЗОН» ТУ9444-001-965571701-2007;
- аппарат искусственного кровообращения;
- аппарат для определения газового и электролитного состава крови STAT PROFILE CCX (NOVA BIOMEDICAL);
- ацидогастрометр «АГМ-03»;
- церебральный оксиметр INVOS Somanetics;
- биохимический анализатор Pentra C200;
- рН метр HANNA;
- автоматический биохимический анализатор открытого типа в комплекте с системой очистки воды. Производительность: до 400 тестов/час по фотометрии;
- прибор AggRAM Platelet Aggregometer, фирма Helena Laboratories;
- автоматизированный биохимический анализатор с компьютерным управлением Cobas Integra 400 Plus (Германия), аналитические наборы «Roche Diagnostics Gmb» (Германия);
- микроскоп Axioscope 40 (Carl Zeiss, Germany);
- анализатор Stat Fax 4200 (США), аналитические наборы «Human sCD40 ELISA», «Human sCD40 L ELISA», «Human TIMP-1 ELISA», «Human MMP-9 ELISA», (Bender MedSystems and Bioscience Company, Австрия);
- гематологический анализатор Micros 60;
- тромбоэластограф ТЭГ 5000.
- иммунохемилюминисцентный анализатор IMMULITE 1000 (США), аналитические наборы «TNF- $\alpha$ », «IL-1 $\beta$ », «IL-6», «IL-8», «Homocystein» (все - Siemens, США);
- полуавтоматический анализатор открытого типа Clima MC-15 (Испания), аналитический набор «C-reactive protein hs» (BioSystem, Испания);
- полуавтоматический анализатор Dynatech MR 5000 (Германия), аналитический набор «Endotelin (1-21)» (Biomedica, Австрия);
- полуавтоматический анализатор Humalyzer 2000 Human (Германия), реактив Грисса для исследования уровня нитритов;
- спектрофотометры 2000, СФ-46, NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, USA), «Reader Pasteur LP-400»
- анализатор Bio Rad D-10 (США), аналитический набор «Hemoglobin A1c» (Bio Rad, США);
- расходный материал для генетических исследований: праймеры, синтезированные в Институте химической биологии и фундаментальной медицины (ИХБФМ СО РАН); конкурирующие TaqMan-зонды; реактивы (РФ): KCl, MgCl<sub>2</sub>, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, ЭДТА, NaCl, NaAc, NaOH, HCl; ферменты: Taq-полимераза (ИХБФМ), лизоцим (Serva), протеиназа К (Serva). Для генетических исследований использовали ДНК, выделенную из клеток периферической крови пациентов с применением коммерческого набора «Wizard Genomic DNA Purification Kit» фирмы «Promega», США.
- электрофоретическая ячейка (Mini-Sub Cell GT System, Biorad)

- низкотемпературный холодильник Haier, model: DW-86L388
- ПЦР-лаборатория в комплекте.
- система двойной очистки воды (Simplicity 185)
- установка для изучения изолированных мышечных препаратов “Muscle research system” (Германия).
- центрифуга лабораторная настольная рефрижераторная, Россия; высокоскоростная напольная (Avanti J-30I, Beckman Coulter); MPW-251
- инфузomat для введения добутамина;
- анализатор «Konelab» («ThermoFisher SCIENTIFIC», США);
- аппаратно-программный комплекс компьютерной РКГ КАП-РК-01-«Микор» высокого разрешения (ЗАО «Микор», г. Челябинск, Россия);
- гель-документирующие системы «Bio-Rad Gel Doc 2000» фирмы «Bio-Rad»;
- весы медицинские ВЭМ-150 - «Масса-К», Россия;
- ростомер РМ-1 «Диакомс», Россия;
- тонометр автоматический «OMRON M3 Expert» (Япония);
- сфигмоманометр и сфигмометр «Vasera VS-1500N» (Fukuda, Япония);
- лента сантиметровая медицинская для измерения объема талии и бедер (Россия);

### **Методы исследования**

- коронарная ангиография;
- определение фракционного коронарного резерва;
- зондирование правых отделов сердца (с манометрией и анализом газов крови);
- ангиопульмонография;
- эндомикардиальная биопсия правого желудочка;
- эндокардиальное электрофизиологическое исследование;
- сцинтиграфия миокарда с <sup>99m</sup>Tc-технетрилом;
- сцинтиграфия легких;
- сцинтиграфия миокарда с <sup>123</sup>I-метайодбензилгуанидином («Диамед», Россия);
- компьютерная рентгеновская томография с трехмерной реконструкцией полостей;
- мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), совмещенная с оценкой миокардиальной перфузии с помощью Tc99-mibi;
- МСКТ левого предсердия с контрастированием и трехмерной реконструкцией;
- МР-томографическое исследование сердца и сосудов с парамагнитным усилением и кардиосинхронизацией;
- церебральная оксиметрия головного мозга
- ультразвуковое исследование сердца плода и новорожденных, детей, подростков и взрослых лиц;
- интраоперационная эхокардиография;
- чреспищеводная эхокардиография;
- стресс-эхокардиография (с добутамином, аденозином, дилтиаземом; тестом чреспищеводной стимуляции предсердий);
- оценка коронарного вазодилатационного резерва;
- 3D и 4D эхокардиография;
- количественный анализ митрального клапана;
- 4D Strain;
- внутрисердечная эхокардиография;
- интраоперационная эхокардиография;

- контрастная эхокардиография;
- электрокардиография;
- магнитно-резонансная томография головного мозга, почек, толщины висцеральной жировой ткани;
- определение скорости распространения пульсовой волны (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс)
- ультразвуковое исследование почек, сонных артерий, сосудов головного мозга, почечных артерий, толщины слоя жира в перикарде;
- оценка реактивности мозговых артерий ультрасонографическая оценка исходного состояния и динамики коронарного и периферического кровотоков, церебрального сосудистого резерва головного мозга с функциональными тестовыми нагрузками;
- суточное мониторирование АД, самоконтроль АД, офисный контроль АД;
- суточное мониторирование ЭКГ с определением показателей временных и спектральных характеристик вариабельности сердечного ритма;
- динамическая сцинтиграфия почек;
- определение скорости распространения пульсовой волны (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс);
- велоэргометрия, тест 6-минутной ходьбы, тредмил-тест, Гарвардский степ-тест;
- лекарственные пробы при выполнении стандартной ЭКГ, чреспищеводного или внутрисердечного электрофизиологического исследования (атропин, обзидан, изопротеринол)
- метод твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа (ИФА) - «сэндвич» -метод: CD 40, sCD 40L, CD 40/s CD 40L, TIMP-1, MMP-9
- биохимические методы исследования:
  - определение уровня гормонов в сыворотке крови (адреналин, норадреналин, Т3, Т4, ТТГ);
  - уровень электролитов в крови, сахарная кривая.
  - состояние оксидантной и антиоксидантной систем, маркеры воспаления proBNP)
- методика двойного сахарозного моста;
- световая микроскопия;
- электронная микроскопия;
- морфологические методы (гистология тканей миокарда, легких, сосудов легких)
- иммуногистохимическое исследование фрагментов миокарда и атеросклеротических бляшек с помощью набора моно- и поликлональных антител (маркеры макрофагов CD68, YKL-40, CD163, CD206, стабиллина-1, SI-CLP и YKL39, экспрессии TGF- $\beta$ , проведение окраски на MMP2, MMP9, MMP12);
- конфокальная микроскопия и иммунофлюоресцентные двойные и тройные окраски для выявления субпопуляций макрофагов (на базе Томского регионального центра коллективного пользования (ТРЦКП) НИ ТГУ)
- заполнение стандартных опросников (самоопросники тревоги и депрессии;
- клинико-генеалогический анализ;
- антропометрия.

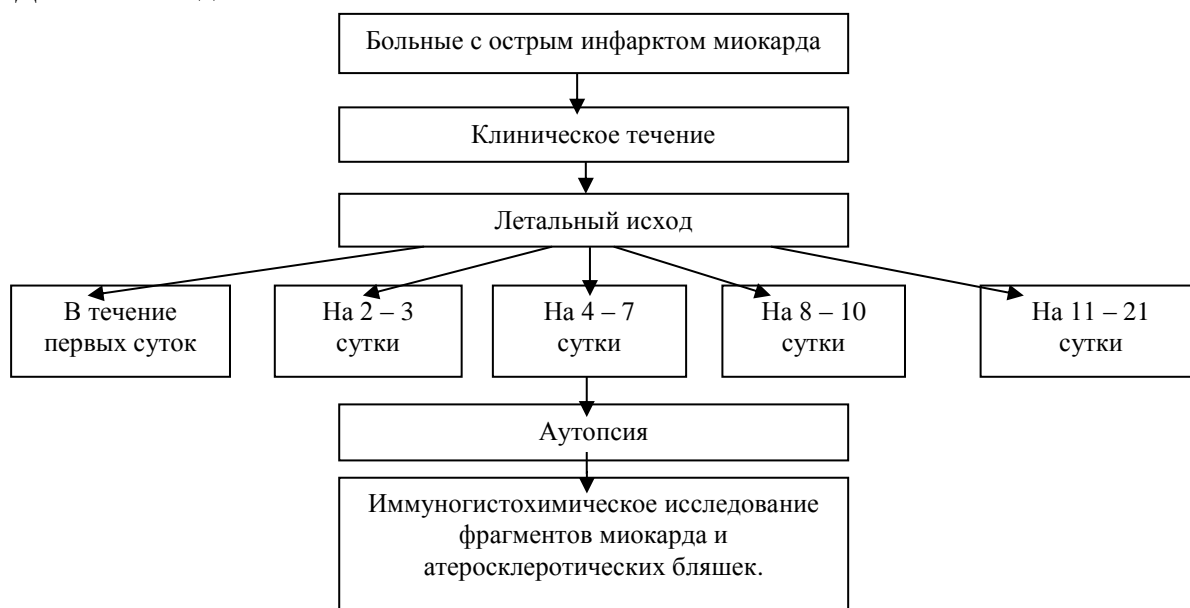
### **Объект исследования:**

#### **Задача 1.**

- 1) Больные, умершие от острого инфаркта миокарда I типа за период с 2013 по 2015 гг.



Дизайн исследования:



- 2) Пациенты с различными формами ФП и воспалительными заболеваниями миокарда, которым будет проведена эндокардиальная РЧА «Лабиринт», эндомиокардиальная биопсия правого желудочка с последующим проведением гистологического, гистохимического исследования полученных биоптатов, а также полимеразной цепной реакции сыворотки и тканей (n=300).
- 3) Больные АГ и разными формами хронической ИБС, в том числе до и после ЧКВ (n=300)

#### **Задача 2.**

- 1) Больные с ХСН. Образцы венозной крови пациентов, взятые утром натощак.
- 2) Интраоперационные биоптаты сердца во время открытой операции у больных с ФП .
- 3) Больные в возрасте от 40 до 70 лет с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений с неэффективностью медикаментозной терапии при использовании 3-х и более антигипертензивных препаратов на предшествующих этапах лечения (n=100)
- 4) Самцы крыс линии Вистар, в качестве объекта исследования будут использованы папиллярные мышцы и миокард ЛЖ.

#### **Задача 3.**

- 1) больные стабильной ИБС (n=250-300) с наличием гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, являющихся показанием для ЧКВ;
- 2) больные ИБС и АГ с ХСН II-III ФК по NYHA и сниженной ФВ ЛЖ (n=360);
- 3) больные с синдромом слабости синусового узла с ФП и СД (n=100);
- 4) морфологический материал тканей сердца.

#### **Задача 4.**

- 1) здоровые дети от 1 до 16 лет (n=30);
- 2) больные с ХСН ишемического и неишемического генеза (n=200);
- 3) морфологический материал тканей сердца.

#### **Задача 5.**

- 1) плоды 20-38 недель гестации с бивентрикулярной и унивентрикулярной циркуляцией (n=30 и 50, соответственно);
- 2) новорожденные, имеющие ВПС с функционально единственным желудочком сердца (n=30);
- 3) новорожденные с нормальным строением сердца (n=60);

- 4) дети на этапе оптимизации легочного и системного кровотока (операция Мюллера, модифицированный Блелок-Тауссиг шунт, операция Норвуда) (n=30);
- 5) дети на втором этапе коррекции - двунаправленный каво-пульмональный анастомоз (n=50);
- 6) больные на заключительном этапе одножелудочковой коррекции (операция Фонтена) (n=30-40);
- 7) морфологический материал тканей сердца;
- 8) больные с тромбозом средних и мелких ветвей легочной артерии и пациенты с ХОБЛ (55 больных).

#### **Задача 6.**

- 1) 150 больных с ХСН ишемического генеза (ФВ ЛЖ <45%, конечный диастолический объем более 150 мл, стенозирующее поражение коронарных артерий), которым будет проводиться АКШ/МКШ+реконструктивные операции на левом желудочке;
- 2) 100 больных с ХСН ишемического генеза, которым будет проводиться СРТ;
- 3) Морфологическое исследование тканей сердца (n=150).

#### **Задача 7.**

Больные ИБС со стенозами коронарных артерий разной выраженности, ИБС при неизмененных коронарных артериях, факторами кардиоваскулярного риска (n=100)

#### **Задача 8.**

- 1) Больные с атеросклерозом и кардиометаболическими факторами риска (n=200)
- 2) Больные в возрасте от 40 до 70 лет с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, в том числе у больных с неэффективностью медикаментозной терапии при использовании 3-х и более антигипертензивных препаратов на предшествующих этапах лечения (n=300)

#### **Задача 9**

- 1) 100-120 детей и подростков в возрасте от 1 дня до 18 лет с: наличием заболеваний с высоким риском внезапной смерти в молодом возрасте (синдромом удлиненного интервала QT, синдромом Бругада, аритмогенной дисплазией правого желудочка, синдромами укороченного интервала QT и Леви-Ленегра, идиопатической желудочковой тахикардией, катехоламинергической желудочковой тахикардией, семейной формой ФП, дилатационной кардиомиопатией с нарушением ритма сердца); синдромом слабости синусового узла, синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта; врожденной или стойкой приобретенной атриовентрикулярной блокадой I -III степени; с корригированными ВПС при наличии преходящей атриовентрикулярной блокады II-III степени, синдрома слабости синусового узла, эпизодов суправентрикулярной или желудочковой тахикардии в раннем послеоперационном периоде; с удлинением интервала QTc > 460 мс, укорочением QTc < 350 мс, подъемом или депрессией сегмента ST в правых грудных отведениях > 1 мм; выявленными на ЭКГ или при выполнении суточного мониторинга ЭКГ пароксизмами суправентрикулярной или желудочковой тахикардии, паузами ритма > 3000 мс и снижением ЧСС ниже возрастной нормы или 35 уд/мин для спортсменов; с гипертрофической или дилатационной кардиомиопатией.
- 2) 80-90 больных, которым в дошкольном возрасте была выполнена процедура РЧА – проспективное наблюдение.
- 3) больные с вторичными формами ФП, которым проводилась операция на открытом сердце (n=50)
- 4) морфологическое исследование биоптатов миокарда (n=50)

#### **Задача 10**



1		+	+		+		+					
2	+	+	+		+		+		+			
3		+	+		+		+	+	+			
4		+	+	+	+				+		+	
5		+								+		+
6		+	+		+				+			
7					+							
8			+		+							
9		+	+		+		+					
10		+		+						+	+	
11		+	+		+			+		+		
12	+	+	+		+			+	+			
13	+	+	+									
14										+		

### Научная новизна

Впервые будут изучены патогенетические механизмы сосудистого воспаления у больных ИБС после ЧКВ с применением инновационных технологий. Полученные результаты будут иметь фундаментальное значение в понимании различий в механизмах ответной воспалительной реакции при комбинированном типе повреждения сосудистой стенки. Впервые будет осуществлена комплексная оценка модифицируемых и немодифицируемых факторов, влияющих как на пролонгированный характер ответа воспалительной реакции, так и развитие ранних и отсроченных атеротромботических событий.

Планируется получить новые данные о фенотипических характеристиках клеток моноцитарного ряда в зоне постинфарктного воспаления и коронарных артериях; проанализировать ассоциации субпопуляций клеток моноцитарно-макрофагальной системы инфарктированной зоны с клиническим течением фатального острого инфаркта миокарда. На этой основе определить субпопуляции макрофагов с наиболее выраженными патологическими свойствами. Установить ключевые функциональные характеристики макрофагов, способствующие развитию хронического воспаления и ассоциированного с ним фиброза в ткани сердечной мышцы.

В исследовании впервые будет определен вклад воспалительных механизмов в развитие первичной фибрилляции предсердий; на этой основе будут предприняты попытки разработки персонализированного подхода к ее лечению, включая этиотропное.

Планируется исследовать сопряженность общей адренореактивности организма больных с систолической ХСН ишемического и неишемического генеза и адренореактивность мембран эритроцитов периферической крови, и на этой основе определить критические значения адренореактивности мембран эритроцитов для пациентов с ЧСС менее и более 90 уд/мин и проследить динамику изменения адренореактивности мембран эритроцитов при гиперсимпатикотонии в процессе немедикаментозной коррекции.

Впервые планируется сопоставить гуморальные, клеточные и субклеточные факторы, обеспечивающие успех симпатической денервации сердца при открытых операциях.

Будет изучена роль вегетативных, нейрогуморальных и метаболических показателей в механизмах формирования резистентности АГ; оценено влияние симпатической гиперактивации и метаболических нарушений на формирования патологических изменений головного мозга, сердца и почек у больных с различными особенностями клинического течения АГ; определено влияние эндоваскулярных воздействий на локальные компоненты симпатической нервной системы, изменения общей симпатической нервной системы во взаимосвязи с динамикой церебро-кардиальных и ренальных изменений.

Впервые будет проведен комплексный анализ роли факторов воспаления (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-1Ra), эндотелиновой системы (эндотелин-1), мозгового натрийуретического пептида и ростовых факторов (VEGF и sFas-лиганда) в развитии апоптоз-индуцированного

ишемического ремоделирования у больных ХСН, в том числе, с точки зрения гендерных различий. Ожидается установить ассоциативные взаимосвязи генетических полиморфизмов BNP, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, МТНFR и VEGF с уровнем экспрессии соответствующих белков, играющих важную роль в патогенезе ХСН.

В результате проведенного исследования будут исследованы ключевые молекулярно-генетические механизмы развития резистентности к антиагрегантным и гиполипидемическим препаратам у больных ИБС, в том числе при тяжелой сочетанной патологии (сахарный диабет, депрессивные расстройства). На основе выявленных ассоциаций и патогенетических механизмов разработать персонализированный подход к ведению пациентов при эндоваскулярных вмешательствах с учётом генетических факторов, разработана эффективная стратегия улучшения отдаленных результатов вмешательств.

Изучение морфологии миокарда, его иммуногистохимии и биомаркеров иммунного воспаления, миокардиального фиброза, особенностей вегетативной регуляции позволят выявить механизмы дисрегуляции структуры и функции миокарда и эндотелия, проявляющиеся развитием и прогрессированием ишемического ремоделирования ЛЖ и хронической сердечной недостаточности; предложить патогенетические мишени возможной коррекции.

Предполагается получить новые данные о патогенезе развития и прогрессирования атеросклероза и артериальной ригидности в зависимости от распределения и гормональной активности висцеральной жировой ткани, состояния иммунорегуляции, факторов воспаления, оксидативного стресса, показателей системы матриксных металлопротеиназ. Впервые предполагается исследовать потенциальную роль иммунорегуляторного дисбаланса в реализации гипергликемического эффекта липидснижающей терапии. Будут получены новые сведения о механизмах атерогенеза и развития коронарной недостаточности при эпикардиальном ожирении и других метаболических нарушениях.

Впервые будут получены новые знания фундаментального характера об особенностях механики ЛЖ у практически здоровых детей и подростков. Впервые будет сопоставлена регионарная деформация эндокардиального и эпикардиального слоев ЛЖ (в продольном направлении и по окружности), ротация и скручивание левого желудочка с состоянием магистрального коронарного русла, степенью и объемом митральной регургитации, наличием и отсутствием полной блокады левой ножки пучка Гиса.

Планируется определить влияние реваскуляризации миокарда на деформацию эндокардиального и эпикардиального слоев, и их вклад в значение ротации, скручивание и раскручивания ЛЖ.

Впервые планируется определить вклад клеточных и гуморальных факторов в формирование нарушения деформации, ротации, скручивания и раскручивания ЛЖ при ишемическом и неишемическом поражении ЛЖ. Будут детально изучены наличие и характер взаимосвязей морфологического состояния миокарда, экспрессии и распределения сократительных, скелетных и мембрансвязывающих белков кардиомиоцитов с геометрией полости и механикой левого желудочка при его ишемическом и неишемическом поражении. Предполагается выявить связи степени экспрессии, вариантом распределения саркомерных, цитоскелетных и мембрансвязывающих белков с показателями механики ЛЖ.

Впервые будет изучена структурно-функциональная перестройка миокарда правого желудочка и сосудов большого и малого кругов кровообращения в условиях унiventрикулярной циркуляции на этапах онтогенеза от сердца плода до финального этапа хирургической коррекции в разных условиях пост- и преднагрузки. Предполагается выявить маркеры и факторы благоприятной и дезадаптивной перестройки системного и легочного кровообращения при длительном одножелудочковом кровообращении. Будут выделены факторы миокардиальной компенсации унiventрикулярной объемно-емкостной и прессорной дезадаптации системной и легочной гемодинамики, а также изучена биомеханика правого желудочка в условиях меняющейся бициркулярной преднагрузки при

одножелудочковой физиологии.

Планируется получить новые фундаментальные данные о механизмах структурно-геометрической и функциональной перестройки сердца, формирования легочной гипертензии при тромбоэмболии средних и мелких ветвей легочной артерии и хронической обструктивной болезни легких. Новые данные помогут формированию представлений о возможных точках воздействия на патологические процессы, связанные с развитием и прогрессированием легочной гипертензии и сопутствующей сердечной недостаточности.

Будут получены новые данные о взаимоотношении между степенью выраженности коронарного атеросклероза и миокардиальной перфузии. Впервые будет изучено состояние миокардиальной перфузии в различные фазы сердечного цикла. Планируется впервые получить новые данные о взаимосвязях фракционного, абсолютного, относительного коронарного резерва, миокардиального резерва и микроциркуляции при стенозировании магистральных коронарных артерий и микрососудистом поражении.

Впервые планируется определить контрактильность папиллярных мышц и морфофункциональную структуру митрального клапана при митральной регургитации ишемического и неишемического генеза. Выявить закономерные взаимосвязи структуры и функции митрального клапана. Планируется определить функциональное единство ЛЖ, (папиллярных мышц), митрального клапана и левого предсердия при митральной регургитации ишемического и неишемического генеза.

Планируется получить фундаментальные данные о влиянии РЧА в раннем возрасте с целью получения информации, подтверждающих или опровергающих полученные в эксперименте данные о проаритмогенных свойствах растущих участков радиочастотных повреждений с ростом ребенка.

Впервые на материале экспериментальных животных будет исследован механизм влияния прекондиционирования как метода защиты жизненно важных органов. Планируется доказать безопасность использования оксида азота в контур аппарата искусственного кровообращения. Впервые на большом клиническом материале будет проведен анализ эффективности предлагаемых методов защиты жизненно важных органов во время кардиохирургической операции. Впервые будут приведены фундаментальные обоснования адекватности интраоперационной перфузионной защиты головного и спинного мозга при операциях на грудной аорте в условиях циркуляторного ареста. На основании полученных морфологических данных будут определены прогностические критерии исходов реконструктивных операций на грудной аорте, что позволит предложить оптимальный объем оперативного лечения при аневризмах и диссекциях грудной аорты. В результате работы планируется разработать принципиально новый способ эндоскопической подготовки шунтов при операциях коронарного шунтирования, подтвержденного сохранностью гистологических структур и биофизической функциональности

Планируется осуществить вычислительное моделирование кинетики контрастных препаратов при визуализации атеросклеротических поражений аорты и ее ветвей при магнитно-резонансной томографии с парамагнитным контрастным усилением, на основе количественных морфометрических данных, и синтезировать для этих целей специализированный контрастный препарат на основе квантовохимического моделирования структуры и функциональных свойств циклических и линейных полиацетатных комплексов марганца и железа. Впервые на основании морфологических данных будут получены данные, касающиеся влияния холодноплазменного воздействия на костную ткань животных в эксперименте и это послужит обоснованию его применение при проведении срединной стернотомии.

Будет уточнена в современных условиях распространенность традиционных и психосоциальных ФР у взрослого неорганизованного населения двух среднеурбанизированных городов Западной Сибири (гг. Томск и Тюмень); выполнен сравнительный анализ эпидемиологической ситуации по ФР ССЗ в двух сибирских городах,

включая распределение обследованных по категории суммарного коронарного риска, и получены новые факты популяционной феноменологии в отношении изучаемых явлений.

Впервые будет определена частота встречаемости «новых» ФР ССЗ: гиперурикемии, тромбогенных факторов, маркеров воспаления, центрального ожирения, ТКИМ каротидных артерий; установлены их взаимосвязи у лиц трудоспособного возраста на модели г. Томска.

На основе функционирования программы ВОЗ «РОИМ» будет проведен всесторонний динамический анализ эпидемиологической ситуации в отношении ОИМ среди жителей г. Томска старше 20 лет. Будут изучены изменения в особенностях возникновения и течения заболевания (место и время развития ОИМ, клиничко-анамнестический фон и социальный градиент больных, частота и структура осложнений и т.д.) и состояние медицинской помощи больным на догоспитальном, госпитальном и амбулаторном этапах. Будут определены потребности населения Томска в соответствующих видах специализированной медицинской помощи.

### **Ожидаемые результаты**

Будут получены данные о количественной и качественной характеристике фенотипов и степени дифференцировки моноцитов/макрофагов в тканях сердечной мышцы и коронарных артериях у больных в ранние сроки (1-3-и сутки) инфаркта миокарда при помощи иммуногистологического анализа и конфокальной микроскопии. Планируется получить результаты, касающиеся взаимосвязи характеристик фенотипов моноцитов/макрофагов в тканях сердечной мышцы и коронарных артериях у больных в ранние сроки (1-3-и сутки) инфаркта миокарда с клиничко-инструментальными и лабораторными показателями больных. Ожидается установить фенотипические характеристики клеток моноцитарного ряда в зоне постинфарктного воспаления и коронарных артериях у больных инфарктом миокарда, и определить субпопуляции макрофагов с наиболее выраженными патологическими свойствами.

Предполагается установить научные данные об особенностях клинических проявлений и патогенезе, аритмий сердца при воспалительных заболеваниях миокарда. Планируется определить вклад воспалительных механизмов в развитие фибрилляции предсердий.

Будет осуществлена комплексная оценка модифицируемых и немодифицируемых факторов, влияющих как на пролонгированный характер ответа воспалительной реакции, так и развитие ранних и отсроченных атеротромботических событий, что позволит проводить стратификацию риска сердечно-сосудистых осложнений после ЧКВ. Будут установлены наиболее значимые маркеры, отражающие характер ответной воспалительной реакции после ЧКВ с применением инновационных технологий. Своевременное выявление повышенного уровня маркеров воспаления позволит снизить число сосудистых осложнений после ЧКВ, и тем самым улучшить прогноз течения заболевания. Впервые при динамическом клиническом и лабораторно-инструментальном наблюдении пациентов с ОКС исходно и после ЧКВ с применением инновационных технологий на фоне приема стандартной коронароактивной терапии будет проведена оценка эффективности разных стратегий антитромбоцитарной терапии в условиях реальной клинической практики.

Исследования сопряженности общей адренореактивности организма больных с систолической сердечной недостаточностью ишемического и неишемического генеза и адренореактивности мембран эритроцитов периферической крови позволят определить критические значения адренореактивности мембран эритроцитов для групп пациентов с частотой сердечных сокращений менее и более 90 уд/мин и проследить динамику изменения адренореактивности мембран эритроцитов при гиперсимпатикотонии в процессе немедикаментозной коррекции. Планируется выделить наиболее значимые гуморальные и клеточные предикторы сердечной денервации на открытом сердце и разработать алгоритм оценки регионарного симпатического тонуса на основании комплексного анализа выявленных предикторов.

Планируется оценить роль генов эндотелиновой системы, мозгового натрийуретического пептида, факторов воспаления и ростовых факторов в механизмах инициации и развития ХСН у больных ИБС, в том числе, с точки зрения гендерных различий. Так, ожидается установить предикторное значение повышенной экспрессии генов, контролирующей экспрессию ряда нейrogормонов и провоспалительных цитокинов – BNP, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, гена MTHFR (C677T) и VEGF, – для персонализированной досимптоматической диагностики высокого риска развития ХСН ишемического генеза. Планируется выявить наличие ассоциаций между полиморфизмами генов, вовлеченных в регуляцию апоптоза, воспаления, нейrogуморальных систем, обмена фолатов, эндотелия, ростовых факторов, матриксных металлопротеиназ, липидного обмена и тромбоцитарного гемостаза и нарушениями внутрисердечной гемодинамики при развитии ХСН.

Предполагается выявить ключевые молекулярно-генетические факторы в развитии механизмов неблагоприятных исходов эндоваскулярных вмешательств при ИБС, в том числе при наличии серьезной фоновой патологии (сахарный диабет, многососудистое поражение, депрессивные расстройства).

В сравнительном аспекте с использованием методов прижизненной визуализации и патоморфологических методов будут изучены функция и особенности анатомии ПЖ сердца плода с функционально единственным желудочком сердца, оценена функция ПЖ у новорожденных с нативным единственным желудочком сердца при различной пред- и постнагрузке (особенностях системного и легочного венозного возврата и наличии обструкций на выходе из желудочка). Будут изучены анатомические и морфологические особенности перестройки миокарда ПЖ, сосудов малого и большого кругов кровообращения в процессе онтогенеза в условия длительной унивентрикулярной гемоциркуляции и оценена структурно-функциональная перестройка малого и большого кругов кровообращения на этапах хирургического лечения детей с единственным желудочком сердца.

С использованием новых технологий визуализации будут изучены в сравнительном аспекте клиничко-функциональные характеристики и данные о структурно-геометрических и функциональных особенностях сердца, динамике лёгочной гипертензии у госпитализированных больных с тромбоэмболией средних и мелких ветвей легочной артерии и пациентов с ХОБЛ 1-2 степени.

Планируется получение новых данных об анатомическом состоянии коронарных артерий на доклинических стадиях хронической сердечной недостаточности. Для этого будет использован метод неинвазивной рентгеновской компьютерной коронарографии. Результаты указанного исследования будут анализироваться совместно с данными о нарушениях миокардиальной перфузии, микроциркуляции и коронарного кровотока. Планируется, что будут получены новые сведения о взаимоотношении между выраженностью коронарного атеросклероза и тяжестью нарушений миокардиального и коронарного кровотока. Будет изучена взаимосвязь миокардиального и коронарного резервов при воздействии различных стрессорных агентов в физиологических и патофизиологических условиях у лиц со стенозирующим и окклюзирующим вариантами поражения коронарного русла.

Планируется подтвердить или опровергнуть данные о проаритмогенных свойствах растущих участков радиочастотных повреждений с ростом ребенка после РЧА в раннем возрасте.

Будет оценена деформация папиллярных мышц в зависимости от объема митральной регургитации неишемического и ишемического генеза. Будут оценены значения ротации на базальном, верхушечной уровне и на уровне папиллярных мышц ЛЖ, скручивания и раскручивания у детей раннего дошкольного возраста и подростков в норме. Оценить роль реваскуляризации миокарда на механику левого желудочка. Сопоставить механику левого желудочка у взрослых в зависимости от фракции выброса левого желудочка, наличия или отсутствия полной блокады левой ножки пучка Гиса. По биопсийному материалу миокарда межжелудочковой перегородки провести анализ морфологического состояния миокарда, выполнить морфометрические исследования, отработать протоколы



иммуногистохимического исследования с антителами к саркомерным, мембрансвязывающим белкам и белкам цитоскелета кардиомиоцитов. Определить уровни в сыворотке крови глюкозы натощак, гликозилированного гемоглобина, фруктозамина, С-пептида и инсулина, трансформирующего фактора роста –  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), альдостерона, антител к ткани сердца, матриксной металлопротеиназы-3, 9, про-матриксной металлопротеиназы-1, тканевого ингибитора матриксной протеиназы (TIMP-1), альфа 2 макроглобулина (ингибитор ММП-3), факторов воспаления в сыворотке крови: провоспалительных цитокинов, высокочувствительного С-реактивного белка, каспазы-8 (ключевой компонент в развитии апоптоза) кардиотропина-1, урокортина пептидов 1, 2 (UCN-1, UCN-2) и определить вклад вышеуказанных факторов в величину деформации ЛЖ, ротации, скручивания и раскручивания ЛЖ у больных ишемическим и неишемическим генезом поражения миокарда.

Предполагается провести иммуногистохимические исследования (фенотипирование клеток инфильтрата, выявление ММП3, ММП9) для оценки участия клеточно-стромальных взаимодействий в патогенезе ишемического ремоделирования ЛЖ, определить концентрации предсердного натрийуретического пептида, маркеров эндотелиальной дисфункции (метаболитов NO, эндотелин-1, ADMA) и матриксных металлопротеиназ в сыворотке и плазме крови соответственно. Данные, полученные при проведении морфологических и биохимических исследований, будут сопоставлены с комплексом клинических результатов оперативного лечения больных ИБС; предполагается выявить клинические, биохимические, морфологические предикторы формирования и прогрессирования ХСН и послеоперационного ремоделирования ЛЖ. С помощью полученных данных планируется обосновать современную концепцию хирургического лечения ХСН.

Планируется установить вклад метаболических и иммунорегуляторных нарушений в процессы развития структурно-функциональной патологии сосудов у пациентов с атеросклерозом и его факторами риска. Предполагается определить участие иммунорегулярных и метаболических механизмов в процессах прогрессирования артериальной ригидности на фоне некоторых режимов липидснижающей терапии. Будут установлены механизмы, позволяющие при атеросклерозе и его факторах риска разграничить вклад макрососудистой и микрососудистой патологии в формирование коронарной недостаточности, будут исследованы причины ее развития при эпикардальном ожирении.

С помощью комплекса эхокардиографических и лучевых методов исследования будут изучены особенности изменений сердца, головного мозга и почек в зависимости от особенностей течения АГ и эффективности использования различных методов медикаментозной терапии. Будут определены особенности вегетативной дисфункции и изменения содержания в крови вазопрессорных и вазодилатирующих факторов у пациентов с АГ, резистентной к медикаментозной терапии. Планируется изучить связь нейрогуморальных и метаболических изменений с показателями структурно-функционального состояния сердца, характером ренальных и церебро-сосудистых нарушений у пациентов с медикаментозно контролируемой и резистентной к лечению АГ. Будет исследовано влияние эндоваскулярных воздействий на локальные компоненты симпатической нервной системы, изменение вегетативных, нейрогуморальных и метаболических показателей и динамику структурно-функционального состояния сердца, головного мозга и почек. Предполагается определить закономерности гипотензивной и органопротективной эффективности медикаментозной терапии и эндоваскулярных вмешательств и разработать методы патогенетически обоснованной терапии в зависимости от степени выраженности вегетативной и нейрогуморальной дисфункции и характера патологических изменений органов мишеней.

В ходе выполнения научной работы впервые будет подробно изучено морфофункциональное состояние прекодиционированного и некодиционированного миокарда, подвергшегося ишемическо-реперфузионным процессам, а также исследовано состояние про- и антиоксидантных систем крови у пациентов, оперированных с

применением прекондиционирования и использованием во время ИК оксида азота. Планируется исследовать влияние прекондиционирования на маркеры повреждения головного мозга и маркеры повреждения эндотелия сосудистой стенки для оценки протективного действия феномена прекондиционирования и влияния оксида азота. В результате исследования будет доказана положительная роль доставки оксида азота в контур экстракорпоральной циркуляции при проведении операций в условиях ИК. Ожидается улучшение интраоперационных показателей системной, региональной гемодинамики и метаболического статуса. Будет доказана кардиопротективная роль NO при тотальной ишемии миокарда. Прогнозируется улучшение качественных и количественных показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Ожидается снижение синдрома системного воспалительного ответа в раннем послеоперационном периоде у пациентов, перенесших операцию в условиях ИК с модифицированным протоколом перфузии.

Планируется усовершенствование эндоскопических методов выделения аутоартериальных и аутовенозных графтов с учетом травматичности ныне существующих методик. В результате ожидается уменьшение количества осложнений в процессе миниинвазивной процедуры, а также в месте инвазии. На основании гистологических исследований участков выделенных аутоартериальных и аутовенозных кондуитов эндоскопическим методом планируется доказать сохранность эндотелия и других структур сосудистой стенки, обусловленные способом выбранного метода препарирования. На основании результатов коронарошунтографий будет оценена функциональность таких шунтов в отдаленном послеоперационном периоде.

Планируется провести экспериментальные испытания холодноплазменного воздействия при операциях на органах средостения, выполнить морфогистологические исследования интраоперационного биоптата, систематизировать клинический и морфологический материал и протоколы оперативных вмешательств, провести анализ ранних послеоперационных осложнений и объема интраоперационной кровопотери после воздействия на костную ткань плазменным стернотомом. В результате проведенных исследований будут получены новые экспериментальные данные о возможности применения холодноплазменного стернотома у больных ССЗ.

Будет осуществлен цикл теоретических и экспериментальных работ по оценке влияния комплексов марганца на релаксационные процессы в магнитном поле, оптимизированы нанопорошковая технология и технология в жидкой фазе по производству парамагнитных контрастных препаратов для магнитно-резонансных томографических исследований — циклических и линейных полиацетатных комплексов марганца. Будут выполнены исследования кинетики поглощения и визуализационных возможностей контрастов-парамагнетиков на его основе для экспериментальных моделей атеросклеротических поражений, перевиваемых опухолей и ишемических повреждений и исследования токсикологических свойств двух наиболее оптимальных контрастов-парамагнетиков на основе марганца в соответствии с текущими требованиями РосЗдравнадзора. Будет разработан комплекс методов МР-томографической визуализации атеросклеротических поражений аорты, крупных сосудов и их осложнений с помощью нового типа парамагнетика.

### **Практическая значимость**

Будут получены клинко-морфологические характеристики у госпитализированных больных фатальным инфарктом миокарда I типа, прошедших лечение в отделении неотложной кардиологии в 2013–2014 гг, и определены субпопуляции макрофагов с наиболее выраженными патологическими свойствами. Это позволит сформировать персонализированные критерии прогноза ОИМ, оценки эффективности терапевтических подходов и основы для разработки новых препаратов, способных модифицировать процессы асептического воспаления.

Планируется разработать и предложить эффективные научно обоснованные рекомендации для врачей по клиничко-функциональному и генетическому прогнозированию особенностей течения фибрилляции предсердий. Это позволит предложить новые медицинские технологии, увеличить эффективность медикаментозного и интервенционного лечения аритмий, повысить качество жизни и выживаемость пациентов.

На основе комплексной оценки модифицируемых и немодифицируемых факторов, влияющих как на пролонгированный характер ответа воспалительной реакции, так и развитие ранних и отсроченных атеротромботических событий, планируется разработать стратификацию риска сердечно-сосудистых осложнений после ЧКВ с применением инновационных технологий. Выявленные предикторы гемодинамически незначимого коронарного атеросклероза помогут прогнозировать кардиоваскулярные события, диагностировать у пациента коронарный атеросклероз на этапе, когда лечебные мероприятия будут наиболее эффективными. Фундаментальная наука будет обогащена знаниями об особенностях имплантации биодеградируемых стентов с учетом локализации атеросклеротического поражения коронарного русла.

На основании полученных данных будет предложен быстрый и малозатратный алгоритм оценки адренореактивности у пациентов с СН тяжелых функциональных классов и эффективности немедикаментозной коррекции гиперсимпатикотонии. Предполагается также выделить наиболее значимые гуморальные и клеточные предикторы успеха сердечной денервации на открытом сердце при тахиаритмиях и на их основе разработать алгоритм оценки регионарного симпатического тонуса.

Выявленные генетические механизмы позволят создать модель прогнозирования ближайших и отдаленных исходов эндоваскулярных вмешательств при ИБС, в том числе при наличии серьезной фоновой патологии (сахарный диабет, многососудистое поражение, депрессивные расстройства). Выявление молекулярно-генетических предикторов тромбозов и рестенозов коронарных артерий позволит улучшить результаты лечения ИБС путем усиленного наблюдения за данными больными, использования антидепрессантов, альтернативных антиагрегантных средств. Определение полиморфизмов гена апо-Е липопротеидов позволит, учитывая вариабельность ответа на терапию статинами, отобрать группы пациентов, у которых она будет наиболее эффективна.

Планируется предложить модель прогноза вероятности развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у мужчин и женщин с ХСН ишемической этиологии на основе комплексной оценки показателей сывороточных уровней ряда биохимических маркеров (гипергомоцистеинемии, провоспалительных цитокинов, эндотелиновой системы, мозгового натрийуретического пептида и ростовых факторов) и показателей эхокардиографии.

Будет обоснована современная концепция хирургического лечения хронической сердечной недостаточности. Планируется определить клинические критерии и биомаркеры, по которым можно прогнозировать дальнейшее развитие патологии у пациента, подбирая наиболее оптимальное лечение.

Комплексный подход к оценке степени тяжести ХСН с изучением нейро-гуморальной активации, процессов иммунного воспаления, выраженности и особенностей миокардиального фиброза, с изучением уровней катехоламинов в суточной моче, в сочетании с анализом вариабельности ритма сердца в покое и при выполнении антиортопробы у больных с сохранным синусовым ритмом позволит выявить степень вегетативной дисфункции, оценить сохранность симпато-адреналовых влияний и использовать полученные сведения в прогнозировании прогрессирования ХСН и оценке эффективности СРТ.

Будет определен вклад клеточных и гуморальных факторов в формирование нарушения деформации, ротации, скручивания и раскручивания ЛЖ при ишемическом и неишемическом поражении ЛЖ. Определена роль деформации папиллярных мышц в формировании объема митральной регургитации неишемического и ишемического генеза.

Предполагается выявить связи степени экспрессии и вариантов распределения саркомерных, цитоскелетных и мембрансвязывающих белков с показателями механики ЛЖ. Планируется определить влияние реваскуляризации миокарда на деформацию эндокардиального и эпикардиального слоев, и их вклад в значение ротации, скручивание и раскручивания ЛЖ. Будут определены основные механизмы развития дисфункции ЛЖ в условиях течения различных патологических процессов у взрослых. Планируется определить онтогенетические особенности деформации, ротации и скручивания ЛЖ у детей.

Будет подтверждена или опровергнута гипотеза о функциональном единстве ЛЖ, папиллярных мышц, митрального клапана и левого предсердия при митральной регургитации ишемического и неишемического генеза. Определены морфометрические и морфофункциональные признаки ишемической и неишемической митральной регургитации. Определен вклад папиллярных мышц, включая наличие их диссинхронии, морфофункциональных показателей митрального клапана в объем митральной регургитации.

Впервые в регионе будет создана единая система мониторинга и клинично-функционального обследования детей и подростков с ССЗ, ассоциированными с риском развития внезапной сердечной смерти. Будут выделены дополнительные факторы, вносящие наиболее весомый вклад в прогрессирование жизнеугрожающих аритмий и повышение риска внезапной сердечной смерти; полученные данные могут служить основой для рационального планирования специализированной медицинской помощи этой категории пациентов, позволит улучшить качество помощи детям с нарушениями сердечного ритма, внедрить дифференцированную диспансеризацию, реально определить потребность в своевременной терапевтической и хирургической помощи, обеспечит преемственность в работе между НИИ кардиологии и детскими поликлиниками города. Будет создана математическая модель прогнозирования эффективности РЧА у детей дошкольного возраста. На основе результатов исследований планируется уточнить показания к использованию немедикаментозных, медикаментозных и инвазивных методов лечения аритмий (внутрисердечная радиочастотная абляция, имплантация электркардиостимуляторов и кардиовертеров-дефибрилляторов).

Применение одновременной оценки коронарного и миокардиального резервов с помощью неинвазивных ультразвуковых и томографических технологий может позволить повысить чувствительность диагностики стенозов коронарных артерий при сохранении хорошей специфичности метода и разграничить вклад микро- и макрососудистой составляющих в развитие коронарной недостаточности у лиц с атеросклерозом и его факторами риска.

Внедрение разработанных в ходе выполнения работы новых подходов к проведению патогенетически обоснованной терапии больных с АГ при использовании новых методов коррекции общей и локальной вегетативной дисфункции и метаболических нарушений позволит значительно повысить эффективность лечения пациентов с артериальной гипертонией и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Будет разработана схема преемственного изучения и наблюдения пациентов со сложными врожденными пороками сердца. Разработаны объективные критерии и показатели оценки состояния насосной и контрактильной функции камер сердца, легочного сосудистого русла у больных с единственным желудочком сердца. Будет разработана система пренатальной диагностики функционального состояния сердца при унивентрикулярной физиологии кровообращения. Предполагается разработка объективных критериев оценки физической работоспособности детей с единственным желудочком сердца на этапах коррекции порока

Выявленные закономерности механизмов формирования ишемических и реперфузионных повреждений и механизмов влияния физических и фармакологических методов на протекцию жизненно-важных органов у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство в условиях искусственного кровообращения, могут

быть положены в основу разработки новых подходов к прогнозированию особенностей течения послеоперационного периода и исходов оперативного лечения.

В ходе исследования ожидается выработать фундаментальное обоснование интраоперационной защиты головного и спинного мозга при хирургических реконструкциях дуги аорты, основанной на анализе полученных интраоперационных данных. Это позволит сократить частоту мозговых и спинальных осложнений при таких операциях. Анализ морфогистологических характеристик стенки аорты в различных ее сегментах позволит определить прогностические критерии исходов реконструктивных операций на грудной аорте и сделать аргументированный вывод о корректном и адекватном объеме оперативного вмешательства

Планируется усовершенствование эндоскопических методов выделения аутоартериальных и аутовенозных графтов с учетом травматичности ныне существующих методик. В результате ожидается уменьшение количества осложнений в процессе мини инвазивной процедуры, а также в месте инвазии. На основании гистологических исследований участков выделенных кондуитов эндоскопическим методом планируется доказать сохранность эндотелия и других структур сосудистой стенки, обусловленные способом выбранного метода препарирования. На основании результатов коронарошунтографий будет оцениваться функциональность таких шунтов в отдаленном послеоперационном периоде.

Планируется дать рекомендации по применению и дальнейшей модернизации метода плазменного воздействия с целью повышения его эффективности и расширения области применения (онкология, торакальная хирургия). Результаты работы станут научной основой расширенного внедрения в медицинскую практику плазменного воздействия на операционную рану и, в частности, костную ткань грудины. Результаты проведенных исследований послужат научной основой для создания не имеющего мировых аналогов метода, способного обеспечить асептичность условий операционной раны и, таким образом, позволяющего снизить время восстановления пациента после хирургического вмешательства и риски послеоперационных осложнений.

Будет создан новый класс контрастных препаратов для магнитно-резонансной томографии - парамагнитных комплексов Mn, который может стать прекрасной основой для импортозамещения. Будет разработан комплекс методов МР-томографической визуализации атеросклеротических поражений аорты, крупных сосудов и их осложнений.

Полученные данные станут основой для научного обоснования и практической реализации системы мероприятий, направленных на улучшение эпидемиологической ситуации в отношении ФР ССЗ у взрослого населения двух сибирских городов, а также острой коронарной патологии в Томске, на снижение смертности от ОИМ населения города и на улучшение, тем самым, демографической ситуации в конкретной административной территории.

Будет предложена современная дискриптивная модель сердечно-сосудистого риска у взрослого городского населения, проживающего в экологических условиях Западной Сибири. По результатам исследования будут созданы уникальные базы данных популяционного здоровья разных групп населения, которые необходимы для формирования новых гипотез этиологии и патогенеза ССЗ с учетом выявленных закономерностей и предназначенных для проверки их в эксперименте и клинике, для прогнозирования и моделирования эпидемиологической ситуации, определения приоритетов для профилактики и снижения бремени патологии на индивидуальном, групповом и популяционном уровнях.

### **Предполагаемые первые результаты на 2016 год**

Будут изучены клиничко-морфологические параллели у госпитализированных больных фатальным инфарктом миокарда I типа прошедших лечение в 2013 -2014 годах. Планируется выполнить количественную и качественную характеристику фенотипов и степени дифференцировки моноцитов/макрофагов в тканях сердечной мышцы и коронарных

артериях у больных в ранние сроки (1-3-и сутки) инфаркта миокарда при помощи иммуногистологического анализа и конфокальной микроскопии и провести их сопоставление с клинико-инструментальными и лабораторными показателями больных. Будет определено влияние хронического воспаления, диагностированного по результатам эндомикардиальной биопсии и полимеразной цепной реакции сыворотки крови и миокарда, на эффективность интервенционного лечения фибрилляции предсердий у пациентов с идиопатической формой аритмии. Будет осуществлена комплексная оценка модифицируемых и немодифицируемых факторов, характеризующих структурно-функциональные свойства сосудистой стенки, и динамики биомаркеров, ассоциированных с функцией эндотелия и сосудистым воспалением, на разных этапах формирования эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией и при разных формах ИБС. Планируется уточнить роль ответной сосудистой воспалительной реакции при комбинированном типе повреждения сосудистой стенки.

Впервые будет поведено изучение сопряженности общей адренореактивности организма больных хронической сердечной недостаточностью тяжелых функциональных классов и адренореактивности мембран эритроцитов периферической крови. В проспективном исследовании планируется получить новые данные об особенностях вегетативной регуляции сердечного ритма, содержания катехоламинов в суточной моче и соотношения адреналин/норадреналин у больных хронической сердечной недостаточностью во взаимосвязи с биомаркерами нейро-гуморальной активации, иммунного воспаления и их вкладе в формирование ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию. Будет оценена роль основных гуморальных, клеточных и субклеточных факторов, отражающих вегетативный дисбаланс, в получение дифференцированного ответа на симпатическую денервацию сердца при вторичных формах фибрилляции предсердий.

На основании анализа экспрессии гена MTHFR (C677T) и VEGF, PDGF-AB и FGF basic, sFas-лиганда планируется выявить предикторы неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у мужчин и у женщин. Ожидается установить наличие ассоциаций между полиморфизмами генов, вовлеченных в регуляцию апоптоза, воспаления, нейрогуморальных систем, обмена фолатов, эндотелия, ростовых факторов, матриксных металлопротеиназ, липидного обмена и тромбоцитарного гемостаза и нарушениями внутрисердечной гемодинамики при развитии ХСН.

Будет изучено участие клеточно-стромальных изменений (фенотипирование клеток инфильтрата, выявление MMP3, MMP9) и биомаркеров (предсердного натрийуретического пептида, маркеров эндотелиальной дисфункции (метаболиты NO, эндотелин-1, ADMA) и матриксных металлопротеиназ в сыворотке и плазме крови) в патогенезе ишемической кардиомиопатии.

Будут проанализированы закономерности основных свойств миокарда (сократимости, автоматизма, возбудимости и проводимости) в онтогенезе и выделены дополнительные факторы, вносящие наиболее весомый вклад в прогрессирование жизнеугрожающих аритмий и повышение риска внезапной сердечной смерти у детей и подростков, а также развитие и прогрессирование сердечной недостаточности.

Будет изучено влияние атеросклеротического поражения коронарных артерий на состояние миокардиальной перфузии с помощью метода неинвазивной рентгеновской компьютерной коронарографии с расчетом миокардиального резерва кровотока. С помощью трансторакального ультразвукового исследования планируется изучить и разграничить вклад макрососудистого, микрососудистого и сочетанного поражения коронарного русла в развитие коронарной недостаточности при атеросклерозе и его факторах риска.

У детей раннего дошкольного возраста и подростков будут определены нормальные значения ротации ЛЖ на базальном, верхушечном уровнях, на уровне папиллярных мышц, а также показатели скручивания и раскручивания ЛЖ. Планируется оценить влияние реваскуляризации миокарда на механические свойства ЛЖ.

Предполагается изучить взаимосвязь структурных и функциональных нарушений митрального клапана при его поражении неишемического генеза на основании трехмерной чреспищеводной реконструкции митрального клапана в режиме реального времени; разработать методику расчета контрактильности папиллярных мышц.

Предполагается сопоставить комплекс клинических результатов оперативного лечения больных ИБС с данными, полученными при проведении морфологических и биохимических исследований, выявить клинические, биохимические, морфологические предикторы послеоперационного ремоделирования левого желудочка, обосновать современную концепцию хирургического лечения хронической сердечной недостаточности. Изучить роль нарушения функции эндотелия в формировании и прогрессировании хронической сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца, а также в развитии послеоперационных осложнений после кардиохирургических вмешательств у пациентов с ишемической кардиомиопатией.

Планируется выявить механизмы структурно-функциональных нарушений сердца и почек по данным ультразвуковых методик и магнитно-резонансной томографии с контрастированием у больных с тяжелыми формами артериальной гипертензии (АГ) и эффективной медикаментозной терапией, а также у пациентов с резистентной АГ. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ будут изучены особенности вегетативной дисфункции в сопоставлении с содержанием в крови вазопрессорных и вазодилатирующих факторов у пациентов с АГ, резистентной к медикаментозной терапии. Планируется установить вклад метаболических и иммунорегуляторных нарушений в процессы развития структурно-функциональной патологии сосудов у пациентов с атеросклерозом и его факторами риска, прежде всего АГ.

Предполагается создать объединенную базу данных и Регистра пациентов с единственным желудочком сердца (от пренатальной диагностики до патоморфологии). Будут получены данные о взаимосвязи клинико-функциональных нарушений у госпитализированных больных с тромбозом средних и мелких ветвей легочной артерии и пациентов с хронической обструктивной болезнью легких 1-2 степени. Будет исследована структурно-функциональная перестройка миокарда правого желудочка и сосудов большого и малого кругов кровообращения в условиях унiventрикулярной циркуляции на этапах онтогенеза от сердца плода до финального этапа хирургической коррекции в разных условиях пост- и преднагрузки, что может быть ключевым моментом в понимании механизмов компенсации и декомпенсации при любых сердечно-сосудистых заболеваниях, связанных с патологией малого круга кровообращения.

С помощью метода механографии будут изучены закономерности контрактильных свойств лучевой и внутренней грудной артерий и механизмы их нарушений после эндоскопического выделения сосудов при подготовке в качестве шунтов для коронарного шунтирования.

Будет изучено морфофункциональное состояние прекодиционированного и непрекодиционированного миокарда, подвергшегося ишемическо-реперфузионным процессам, а также исследовано состояние про- и антиоксидантных систем крови у пациентов, оперированных с применением прекодиционирования и использованием во время искусственного кровообращения оксида азота. Планируется исследовать влияние прекодиционирования на маркеры повреждения головного мозга и маркеры повреждения эндотелия сосудистой стенки для оценки протективного действия феномена прекодиционирования и влияния оксида азота. Будет получено фундаментальное обоснование интраоперационной защиты головного и спинного мозга, основанной на особенностях интраоперационной перфузии, при хирургических реконструкциях дуги аорты.

В эксперименте планируется получить сведения о влиянии холодной плазмы на костную ткань при стернотомии и механизмы репарации и консолидации костной ткани.

Будет осуществлен цикл теоретических и экспериментальных работ по оценке влияния комплексов марганца на релаксационные процессы в магнитном поле,

оптимизированы нанопорошковая технология и технология в жидкой фазе по производству парамагнитных контрастных препаратов для магнитно-резонансных томографических исследований — циклических и линейных полиацетатных комплексов марганца.

По данным Регистра острого инфаркта миокарда (РОИМ) будут выявлены особенности эпидемиологической ситуации в отношении заболеваемости, летальности и смертности от острого инфаркта миокарда (ОИМ) среди взрослого городского населения (старше 20 лет) на современном этапе популяционного онтогенеза. Будут получены новые научные факты в отношении распространенности традиционных и «новых» факторов риска ишемической болезни сердца у взрослого (25-64 лет) городского населения на модели г. Томска; определены гендерно-возрастные закономерности их встречаемости в популяции. Будут установлены ассоциации поведенческих и психосоциальных факторов риска ишемической болезни сердца у взрослого (25-64 лет) городского населения на модели г. Тюмень в гендерно-возрастном аспекте.

#### Показатели научной результативности, 2016-2018 год:

- количество статей, индексируемых в БД Web of Science, Scopus, РИНЦ – 70-75 ежегодно;
- количество монографий – 2-3 ежегодно;
- количество патентов (отеч.) -10-15 ежегодно;
- количество защищенных диссертаций (докторских, кандидатских) – 3 докторские, 20 кандидатских суммарно за 3 года.

Табл. 2. Предполагаемые показатели научной результативности по задачам

№ задачи	Докт. диссертации	Канд. диссертации	Монографии	Полезн. модель	Патенты	Журн. статьи РИНЦ, WoS, Sc	Эл. базы	Мед. технологии
1		3			5	47-49		
2		2			4	11-16		
3	1	1	1		3	15		5
4		1				5		
5						9	1	
6	1	2	1	1	1	27-28		
7			1		2	5		
8					2-3	10-12		
9						2		2
10		1				5		
11	1				1	10-11		
12		1	1			5		
13						25-27		
14		1			3	20-25		
всего	<b>3</b>	<b>12</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>22</b>	<b>201-219</b>	<b>1</b>	<b>7</b>

#### Оборудование и расходные материалы, необходимые дополнительно:

1. Ультразвуковая система экспертного класса EpiQ (Philips) с 6 датчиками
2. Ультразвуковая система экспертного уровня Vivid E95
3. ЯМР-спектрометр типа Хроматек - Протон 20М –
4. Вычислительный комплекс (рабочая станция) для квантовохимического моделирования Aquarius G40 D44
5. Комплекс полуавтоматического лабораторного оборудования для синтеза парамагнитных контрастных препаратов
6. ЯМР – томограф среднепольный открытый Аз-400
7. двухволновый лазерный хирургический аппарат ЛАХТА-МИЛОН ТМ 1470/ 970
8. Иммуногистостейнер Ventana



9. Микроскоп исследовательского класса Axio Imager Zeiss, оснащённый фотонасадкой и фотокамерой с высоким разрешением, программой для работы с изображениями микропрепаратов.
10. Спектрофотометр DU 800 (Beckman Coulter),
11. ПЦР-анализатор,
12. Гомогенизатор шариковый.
13. Камера для полусухого электрофоретического переноса белка.
14. Водяная баня для расправления срезов Sacura
15. Эхоконтрастные препараты
  - SonoVue – 100 флаконов
16. Стресс-агенты
  - Дипиридамол 2 мл – 500 ампул
  - Аденозин трифосфат – 500 ампул
18. Расходный материал
  - наконечники для микродозаторов 0,5-10мкл; 20-200мкл; до 1мл
  - пробирки Эппендорф 0,5 мл и 1,0 мл
  - буферы для демаскировки антигена: pH6,0; pH 9,0; high pH.
  - промывочный буфер PBS
  - парафиновый карандаш Par pen
  - стёкла с L-полилизинным покрытием
  - протеиновый блок
  - пероксидазный блок маркер масс белков для электрофореза
  - раствор понсу S
  - глицин
  - коктейль ингибиторов протеаз
  - коктейль ингибиторов фосфатаз
  - наконечники для внесения образцов в гель
  - смесь ферментов (пируваткиназа/лактатдегидрогеназа)
19. Наборы для определения:
  - трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ ),
  - провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ),
  - интерлейкинов 1, 6 ( IL1; IL-6),
  - фруктозамина,
  - гликозилированного гемоглобина,
  - С-пептида, инсулина,
  - кардиотропина-1,
  - урокортина пептидов 1, 2 (UCN-1, UCN-2)
  - альдостерона
  - матриксной металлопротеиназы-3,9
  - про-матриксной металлопротеиназы-1
  - тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы (TIMP-1)
  - альфа 2 макроглобулина (ингибитор ММП-3)
  - высокочувствительного С-реактивного белка
  - каспаза-8
  - бета-АРМ
  - полиморфизмов A145G и C1165G гена  $\beta$ 1-адренорецепторов
  - моноклональных антител к рианодинному рецептору
  - моноклональных антител к Ca<sup>2+</sup>-АТФазе из мышцы
  - вторичных антител класса Ig G, меченные щелочной фосфатазой

20. Наборы антитела для иммуногистохимического исследования парафиновых формалин-фиксированных тканей человека к:

- $\alpha$ - и  $\beta$  –тубулину,
- $\alpha$ - и  $\beta$  тяжёлым цепям миозина,
- $\alpha$ - и  $\beta$ - катенину, коннектину (титину),
- дистрофину,
- десмину,
- тропонину I и T,
- винкулину,
- актину.

21. Полимерная система визуализации для работы с мышинными и кроличьими антителами.

Руководитель темы,  
чл.-корр. РАН



С.В. Попов