

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА: ИСТОРИЧЕСКИЕ ОЧЕРКИ И НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ

Н.Ю. Шимохина, А.А. Евсюков, Н.А. Шнайдер, Д.С. Каскаева, С.Х. Кудратов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Партизана Железняка, 1, Красноярск, Российская Федерация, 660022

Основные положения

- В аналитическом обзоре освещены основные патофизиологические механизмы развития инфаркта миокарда, включая сложные молекулярные процессы, приводящие к ишемии и некрозу сердечной мышцы. Исторически представления об этом состоянии прошли длительный путь – от первых описаний до современных методов диагностики и лечения, что значительно улучшило прогноз у пациентов с инфарктом миокарда.

Резюме

Понимание исторических аспектов и патофизиологии инфаркта миокарда имеет важное значение как для медицинских специалистов, так и пациентов. Знание механизмов развития инфаркта миокарда позволяет врачам более точно оценивать состояние пациента и выбирать оптимальные методы лечения, включая медикаментозную терапию и интервенционные процедуры. Проведен анализ научных статей, изданных в течение последнего десятилетия, с применением поисковых систем PubMed и eLibrary по ключевым словам: «атеросклероз», «история инфаркта миокарда», «патофизиология инфаркта миокарда», «ишемическая болезнь сердца», «патогенез атеротромбоза», «эндотелий», «воспаление». При отборе предпочтение отдавалось систематическим обзорам и метаанализам как источникам с наивысшим уровнем доказательности, а также рандомизированным контролируемым исследованиям, крупным когортным исследованиям и авторитетным клиническим рекомендациям.

Ключевые слова

История инфаркта миокарда • Тромбоз коронарных артерий • Патофизиология инфаркта миокарда • Атеросклероз • Острый инфаркт миокарда • Острый коронарный синдром

Поступила в редакцию: 20.08.2025; поступила после доработки: 02.09.2025; принята к печати: 07.10.2025

HISTORICAL
REVIEW

PATHOPHYSIOLOGY OF MYOCARDIAL INFARCTION: HISTORICAL ESSAYS AND NEW HORIZONS

N.Yu. Shimokhina, A.A. Evsyukov, N.A. Schneider, D.S. Kaskaeva, S.H. Kudratov

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022

Highlights

- In the analytical review, the main pathophysiological mechanisms of myocardial infarction development are presented, including complex molecular processes that lead to ischemia and necrosis of the heart muscle. Historically, understanding of this condition has come a long way from its first descriptions to modern diagnostic and treatment methods, which have significantly improved the prognosis for patients with MI. Understanding the history and pathophysiology of myocardial infarction is key to medical practice, research, and patient education. This knowledge contributes to improved diagnosis, treatment, and prevention, which ultimately leads to improved quality of life for patients and a reduced burden of cardiovascular disease at the societal level.

Для корреспонденции: Наталья Юрьевна Шимохина, doctorkardiolog99@rambler.ru, адрес: ул. Партизана Железняка, 1, Красноярск, Российская Федерация, 660022

Corresponding author: Natalia Yu. Shimokhina, doctorkardiolog99@rambler.ru, address: 1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022

Abstract

Understanding the historical aspects and pathophysiology of myocardial infarction is important for both medical professionals and patients. Knowledge of the mechanisms of myocardial infarction development allows physicians to more accurately assess the patient's condition and choose optimal treatment methods, including drug therapy and interventional procedures. An analysis of scientific literature and articles published over the past decade was conducted using the resources of the PubMed and eLibrary search engines using the following keywords: atherosclerosis, history of myocardial infarction, pathophysiology of myocardial infarction, ischemic heart disease, pathogenesis of atherothrombosis, endothelium, inflammation. In the selection, preference was given to systematic reviews and meta-analyses as sources with the highest level of evidence, as well as randomized controlled trials (RCTs), large cohort studies and authoritative clinical guidelines.

Keywords

History of myocardial infarction • Coronary artery thrombosis • Pathophysiology of myocardial infarction • Atherosclerosis • Acute myocardial infarction • Acute coronary syndrome

Received: 20.08.2025; received in revised form: 02.09.2025; accepted: 07.10.2025

Список сокращений

АСБ – атеросклеротическая бляшка	ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ЭКГ – электрокардиография
ИМ – инфаркт миокарда	

Исторические очерки

Историю изучения коронарной патологии принято отсчитывать с 1772 г., когда английский ученый Уильям Геберден выделил стенокардию (грудную жабу) в качестве самостоятельного заболевания и ввел термин *angina* [1]. При этом, вероятно, самое раннее клинико-патологоанатомическое описание коронарной болезни сердца принадлежит R. Bonetus. В 1700 г. он описал случай поэта среднего возраста с избыточным весом, умершего через несколько минут после «дискомфорта при дыхании». Вскрытие показало кальцинированные закупоренные коронарные артерии [2].

По данным литературы, немецкий военный врач Иоганн Адам Хаммер впервые в 1876 г. прижизненно поставил диагноз сердечного приступа венскому пациенту. Заболевание развилось в течение двадцати четырех часов, сопровождалось коллапсом и загрудинными болями, при этом частота сердечных сокращений уменьшалась. При проведении посмертного патологического исследования была установлена закупорка правой венечной артерии тромботическими массами [3].

Тромбоз коронарных артерий как фатальное клиническое состояние стал рассматриваться с начала XIX в. В 1901 г. немецкий патофизиолог и терапевт Лудольф Крель в статье «Болезни сердечной мышцы и нервные заболевания сердца» описал, что коронарный тромбоз не во всех случаях был причиной внезапной смерти, но мог вызывать такие осложнения, как образование аневризмы желудочка и разрыв миокарда [1]. Эти наблюдения спустя годы подтвердили В.П. Образцов и Н.Д. Стражеско, а

также Джеймс Херрик, которые определили основные отличия клинических симптомов коронарного тромбоза от стенокардии (грудной жабы), описав симптомы и клинику острого инфаркта миокарда (ИМ). Это послужило началом современного учения об ИМ [11]. В 1925 г. в журнале «Русская клиника» на русском и немецком языках опубликована статья Д.Д. Плетнева под названием «К вопросу о прижизненном дифференциальном диагнозе тромбоза правой и левой венечных артерий сердца», в которой впервые была представлена клиническая картина ИМ правого желудочка (рис. 1) [4].

Патофизиология инфаркта миокарда

Термин «инфаркт» (лат. *infarctus* от *infarcire* – набивать, наполнять, втискивать) введен известным немецким ученым, основоположником клеточной теории и патологии в медицине Рудольфом Вирховом в XIX в. для обозначения омертвления (некроза) органа или ткани, инфильтрированного (инфарцированного) эритроцитами, без привязки процесса некроза именно к миокарду [1]. В 1856 г. Рудольф Вирхов сделал предположение о том, что воспаление играет ключевую роль в развитии атеросклероза, и описал три общих фактора, предрасполагающих к тромбозу: повреждение эндотелиальной выстилки стенки сосуда, состояние гиперкоагуляции и застой артериальной или венозной крови. Эти факторы известны под эпонимом «триада Вирхова» [5].

В 1880 г. немецкий патолог Карл Вайгерт опубликовал исследование, в котором установил связь между коронарным тромбообразованием и некро-



Василий Парменович Образцов
1849-1920



Юджин Браунвальд
1929



Николай Дмитриевич Стражеско
1876-1952



Рудольф Вирхов
1821-1902



Евгений Иванович Чазов
1929-2021



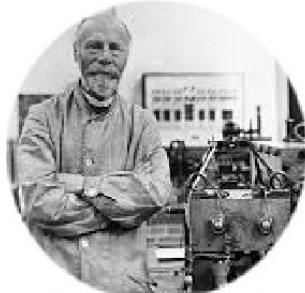
Дмитрий Дмитриевич Плетнев
1871-1941



Андреас Грюнциг
1939-1985



Уильям Геберден
1710-1801



Виллем Эйтховен
1860-1927



Бернард Лаун
1921-2021



Сэмюэл А. Левин
1891 - 1966



Джеймс Херрик
1861-1954

Рисунок 1. Пионеры в сфере изучения сердечно-сосудистых заболеваний
Figure 1. Pioneers in the study of cardiovascular disease

зом сердечной мышцы. В 1892 г. английский клиницист Уильям Ослер указал на возможность непосредственной связи поражения коронарной артерии с некрозом миокарда [6]. В 1911 г. в журнале *Deutsche medizinische Wochenschrift* вышла статья Н. Hochhaus «Диагностика внезапной окклюзии коронарных артерий сердца», в которой автор, ссылаясь на работу В.П. Образцова и Н.Д. Стражеско (1909 г.), представил наблюдения за пациентами со стенокардией, а также результаты вскрытий. В описании он использовал такие формулировки, как «перегородка и весь левый желудочек был пронизан многочисленными крупными недавними инфарктами», «питающие сосуды почти все были заблокированы тромбами». В заключение он выделил три причины окклюзии коронарных артерий: эмболию, тромбоз и склероз [7].

В 1912 г. Николай Николаевич Аничков начал изучать проблему атеросклероза, открыв значение липидов, в частности холестерина, в морфо- и патогенезе атеросклероза. С 2007 г. Европейское общество по изучению атеросклероза присуждает Аничковскую премию за выдающиеся исследования в области атеросклероза (рис. 2) [8].

Как только стало понятно, что острый ИМ можно пережить, врачи того времени начали искать методы диагностики и лечения, способные спасти пациентов. В 1912 г. Джеймс Херрик подчеркнул важность покоя для восстановления после ИМ. В то время строгий постельный режим был единственным доступным методом лечения и оставался основным терапевтическим подходом до начала 1950-х гг. [7]. Пациенты должны были оставаться в постели до шести недель, а в течение первой недели им даже запрещалось двигаться или самостоятельно есть. В 1902 г. Виллемом Эйнховеном разработал методику электрокардиографии (ЭКГ), а в 1920 г. американец Н. Pardue оценил изменения ЭКГ при ИМ, дополненные в 1933 г. Франком Вильсоном [3].

В 1923 г. J.T. Wearn описал первых пациентов с ИМ, которым рекомендовали строгий покой, ограничение потребления жидкости и применение дигиталиса для лечения легочного застоя, а также кофеина и камфоры для предотвращения и лечения гипотонии, обмороков и нарушений сердечной проводимости. Через пять лет J. Parkinson и E. Bedford поделились своим опытом применения морфина для снятия боли у 100 пациентов с острым ИМ. Нитраты были противопоказаны из-за риска гипотонии, а покой рекомендовался в течение максимально возможного времени. Наконец, в 1929 г., Сэмюэл А. Левин выпустил книгу, впервые полностью посвященную ИМ, представив данные об эпидемиологии данного заболевания, а также диагностике и лечении различных типов нарушений сердечного ритма [1].

В 1950-х гг. острый ИМ уже считался основной причиной смерти и серьезной проблемой здравоохранения в развитых странах [9].

Из-за очевидного риска тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии в результате длительного покоя Сэмюэль Левин вместе с будущим лауреатом Нобелевской премии Бернардом Лауном впервые позволили пациентам вставать с постели, садиться в кресло и ходить гораздо раньше, чем это было принято, рекомендовав пациентам быстрее возвращаться к повседневной деятельности [10]. В лечении была признана необходимость интенсивного восполнения жидкости и использования кислорода, нитроглицерина и ацетилсалициловой кислоты [1].

Во второй половине XX в. британский кардиолог Десмонд Джулиан первым внедрил концепцию отдельного блока коронарной терапии [11]. Это нововведение стало одним из наиболее значительных достижений в лечении ИМ, позволив снизить уровень смертности с 30 до 15% в первые часы заболевания. Этот прорыв способствовал лучшей диагностике и лечению аритмий, появлению непрерывного сердечного мониторинга, разработке методов сердечно-легочной реанимации и внедрению дефибриллятора. Указанные достижения получили еще большее развитие с появлением гемодинамического мониторинга с помощью катетера Свана-Ганца и внутриаортальной баллонной контрпульсации, что способствовало более активному лечению сердечной недостаточности и кардиогенного шока [12].

Наступление эпохи реперфузии в 1950-х и 1960-х гг. стало возможным благодаря экспериментальному использованию тромболитиков, пионерами которого были А.Р. Fletcher и M. Verstraete [3].

На II Всесоюзном съезде кардиологов в 1973 г. П.Е. Лукомский представил доклад «Патогенез инфаркта миокарда», указав на значительную роль в его развитии нарушений гемостаза и реологических свойств крови, благодаря чему в клиническую практику были внедрены такие методы лечения, как антикоагулянтная и фибринолитическая терапия (см. рис. 2) [13].

В 1970-х гг. Чазов Е.И. и K.P. Rentrop произвели революцию в кардиологии, показав, что интракоронарная инфузия стрептокиназы может растворять внутрисосудистые тромбы, тем самым ограничивая распространение и размер ИМ. Необходимость интракоронарной инъекции была основной трудностью в ее использовании, тогда как внутривенная инфузия тромболитика оказалась проще в исполнении и не менее эффективной, чем интракоронарное введение [3].

А в 1986 г. Юджином Браунвальдом впервые показано, что внутривенное введение стрептокиназы при ИМ снижает смертность (см. рис. 1) [14]. Невозможность и ограничения в использовании тром-

болитических средств при реперфузии миокарда способствовали исследованию альтернативных методов лечения. Таким способом стала чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика. Впервые эта методика была применена в эксперименте на человеке Андреасом Грюнцигом в 1977 г. (см. рис. 1). В 1980 г. Маркус ДеВуд показал, что у большинства пациентов с ИМ в первые часы наблюдалась полная тромботическая блокировка коронарной артерии. В 1982 г. G.O. Hartzler и коллеги использовали первичную ангиопластику при лечении острого ИМ [3, 15]. Вскоре чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) по частоте применения у лиц с ишемической болезнью сердца (ИБС) опередили аортокоронарное шунтирование [16].

В последние годы основным достижением эпохи катетерной реперфузии стало стентирование коронарных артерий. Имплантация стентов в острой фазе ИМ стала возможной благодаря комбинированному применению аспирина и тиклопидина в профилактике тромбозов стента [17]. В серии клинических исследований продемонстрировано потенциальное преимущество имплантации стентов в сравнении со стандартной ангиопластикой. В настоящее время мы являемся свидетелями инновационного развития интервенционной кардиологии и фармакотерапии острого ИМ, при этом несомненно, что в ближайшие годы нас ожидают новые открытия.

Инфаркт миокарда определяется как гибель клеток миокарда вследствие длительной ишемии. После начала ишемии миокарда гибель клеток не наступает многогенно, а требует определенного пе-

риода времени – 15–20 мин. Полный некроз всех клеток в зоне ишемии миокарда зачастую развивается в течение 4–6 ч с момента появления [18].

Острый ИМ, как правило, является следствием внезапного и тотального тромбоза крупной ветви коронарной артерии. Тромб возникает чаще всего на месте разрыва уязвимой (нестабильной) атеросклеротической бляшки (АСБ) с большим липидным ядром, богатой воспалительными элементами и истонченной покрышкой, однако возможно образование окклюзирующего тромба и на дефекте эндотелия (эррозии) коронарной артерии, не всегда локализованном на поверхности АСБ. Нередко окклюзия развивается в месте гемодинамически не значимого стеноза коронарной артерии [19].

Первоначально острый ИМ в зависимости от наличия или отсутствия патологических зубцов Q на ЭКГ подразделяли на ИМ с Q-волной и без Q-волны. В 2000 г. после публикации рекомендаций Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (ACC/AHA) произошла смена парадигмы: пациенты с подъемом сегмента ST на ЭКГ были отнесены к группе ИМ с подъемом сегмента ST, а лица без подъема сегмента – к группе ИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ [20].

ИМ с подъемом сегмента ST (STEMI) объединяет пациентов, у которых инфаркт вызван острой стойкой и полной тромботической окклюзией крупной коронарной артерии (окклюзирующий ИМ), а ИМ без подъема сегмента ST (NSTEMI) – больных с неокклюзирующим пристеночным тромбозом коронарной артерии (неокклюзирующий ИМ). Изменения в оценке ИМ способствовали тому, что

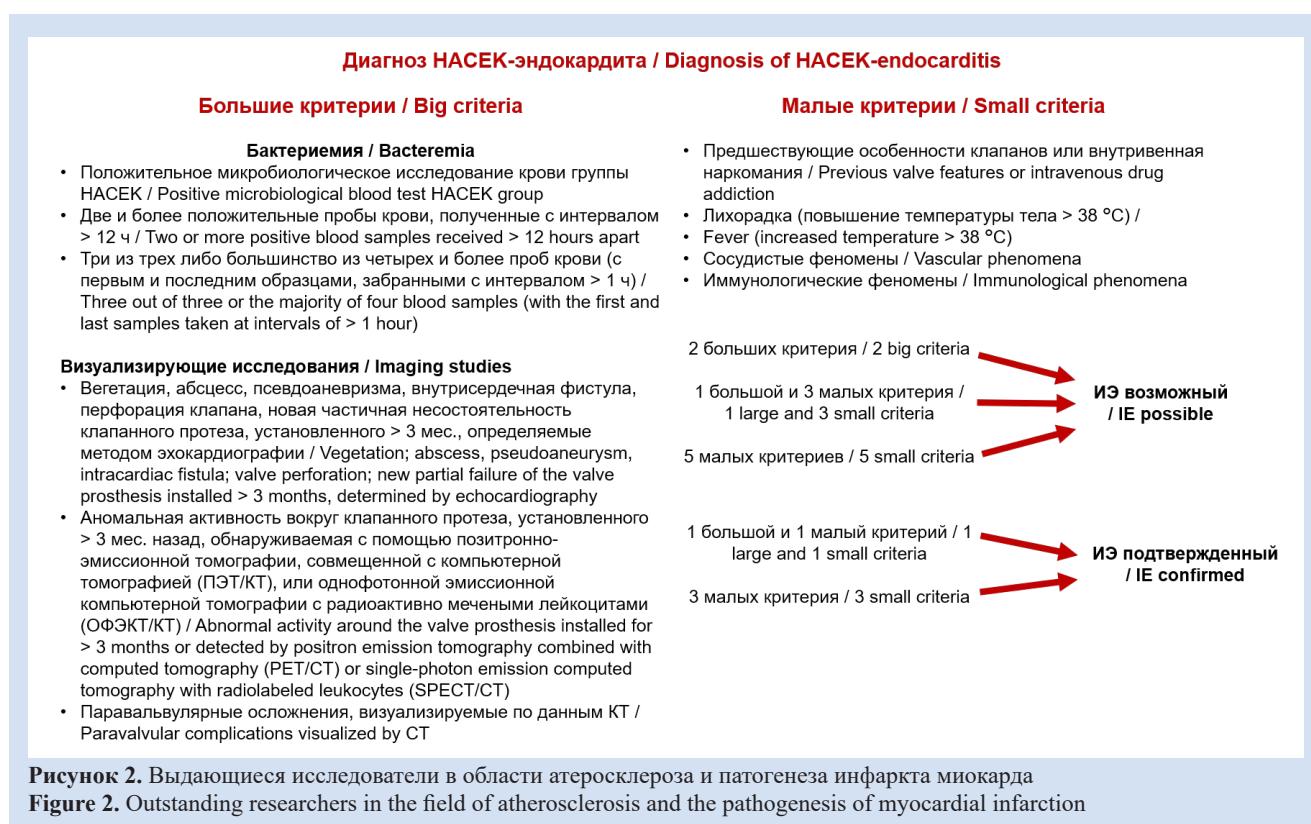


Рисунок 2. Выдающиеся исследователи в области атеросклероза и патогенеза инфаркта миокарда

Figure 2. Outstanding researchers in the field of atherosclerosis and the pathogenesis of myocardial infarction

J.F Beltrame в 2013 г. предложил термин MINOCA (Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries), или ИМ без обструкции коронарных артерий в российской литературе, впервые озвученный в 2016 г. [21].

В 2018 г. опубликовано Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда, в котором были выделены пять типов этого состояния [26]. В 2020 г. в клинических рекомендациях Российского кардиологического общества была представлена следующая классификация [19].

Тип 1. ИМ, развившийся вследствие разрыва или эрозии АСБ в коронарной артерии с последующим формированием внутрикоронарного тромба (атеротромбоза) с резким снижением кровотока дистальнее поврежденной АСБ или дистальной эмболизацией тромботическими массами/фрагментами АСБ с последующим развитием некроза миокарда. Более редкой причиной ИМ 1-го типа является интрамурульная гематома в поврежденной АСБ с быстрым увеличением ее объема и уменьшением просвета артерии.

Тип 2. ИМ, развившийся в результате ишемии, вызванной причинами, не связанными с тромботическими осложнениями коронарного атеросклероза. Патофизиологически такие ИМ связаны с повышением потребности миокарда в кислороде и/или уменьшением его доставки к миокарду, например вследствие эмболии или спонтанной диссекции коронарной артерии, дыхательной недостаточности, анемии, нарушений ритма сердца, артериальной гипертензии или гипотензии. ИМ 2-го типа может возникать как у пациентов с коронарным атеросклерозом, так и без него.

Тип 3. ИМ 3-го типа соответствует случаям появления симптомов, указывающих на ишемию миокарда, сопровождающихся предположительно новыми ишемическими изменениями ЭКГ или фибрилляцией желудочков, когда пациенты умирают до появления возможности взятия образцов крови или в период до повышения активности биохимических маркеров некроза миокарда в крови. Диагноз подтверждается на основании обнаружения острого ИМ по данным аутопсии.

Тип 4а. ИМ, связанный с осложнениями, возникшими по время процедуры ЧКВ и в течение 48 ч после нее.

Тип 4б. ИМ, связанный с тромбозом коронарного стента, документированный при коронарографии или аутопсии.

Тип 4с. ИМ, связанный с рестенозом после ЧКВ. ИМ 4с типа устанавливается в случае обнаружения выраженного рестеноза в артерии, соответствующей зоне ИМ, когда отсутствуют признаки тромбоза и другие поражения инфаркт-связанной артерии.

Тип 5. ИМ, связанный с коронарным шунтированием.

Несмотря на значительные достижения в диагностике и лечении острых коронарных синдромов, сердечно-сосудистые заболевания остаются главной причиной смертности во всем мире, причем почти половина этих смертей обусловлена ишемической болезнью сердца [22].

Доступность диагностики с возможностью быстрого определения высокочувствительного тропонина у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST позволяет своевременно верифицировать диагноз. Основным условием решения вопроса о необходимости срочной реперфузии с помощью тромболитика или первичного коронарного вмешательства является быстрое распознавание медицинским персоналом подъема сегмента ST на ЭКГ. Однако в действительности многие пациенты (по некоторым данным, до 25–30%), отнесенные к группе ИМ с подъемом сегмента ST, имеют полную или субтотальную окклюзию коронарной артерии, демонстрируя более высокий риск ранних и долгосрочных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в сравнении с пациентами с ИМ без подъема сегмента ST и без окклюзии коронарной артерии [25, 39, 40]. G. Avdikos и коллеги (2022) указывают на, что, острый ИМ следует рассматривать как окклюзирующий и неокклюзирующий [20].

Патофизиология ИМ с подъемом сегмента ST характеризуется сложной взаимосвязью образования, роста и разрыва атеросклеротической бляшки с последующим тромбообразованием, что в конечном итоге приводит к острой окклюзии коронарной артерии и ишемии миокарда. Процессы развития атеросклероза, как хронического воспалительного состояния, сопряжены с отложением липидов, холестерина и клеточного детрита в интимальном слое коронарных артерий. Со временем эти отложения превращаются в атеросклеротические бляшки, которые склонны к дальнейшему разрастанию, что приводит к сужению просвета сосуда и уменьшает приток крови к сердечной мышце [23].

Повреждение стенки сосуда способствует выработке провоспалительных цитокинов, повышению экспрессии тканевого фактора, пролиферации молекул адгезии и усилинию активации тромбоцитов [24].

Воспаление является нормальной реакцией организма на нежелательные стимулы, такие как чужеродные патогены или инфекцию, и развивается в ответ на острое (например, травма или хирургическое вмешательство) или хроническое (атеросклероз) повреждение эндотелия. Активация лейкоцитов и эндотелиальных клеток вызывает образование молекул адгезии, которые в конечном итоге инициируют образование тромба. Эндогенные антикоагулянты, такие как белки C и S и антитромбин III, предотвращают этот процесс, а при дисбалансе вышеуказанных систем развивается тромбоз [25].

Впервые о связи воспаления с острой ишемией миокарда заявили G.K. Mallory и коллеги в 1939 г., проанализировав 72 случая патологической анатомии ИМ [26].

Первоначально ранняя инфильтрация воспалительными клетками инфарктных областей и их окружения в начале острой ишемии считалась частью процесса заживления пораженных участков. Однако в последующем стало очевидно, что инфильтрация иммунными клетками приводит к распространению области ИМ, а воспаление является ключевым компонентом ишемического повреждения миокарда [27].

G.D. Friedman с соавт. в 1974 г., J.B. Kostis с соавт. и G.D. Lowe с соавт. в начале 1980-х гг. предположили, что уровень лейкоцитов коррелирует со степенью и тяжестью коронарного атеросклероза, а начальное количество лейкоцитов во время острого ИМ независимо связано с частотой ранней фибрillationи желудочков. Впоследствии G.G. Neri Serneri с соавт. показали, что лимфоциты периферической крови у пациентов с нестабильной стенокардией активируются и вызывают экспрессию прокоагулянтной активности моноцитов [28].

Данные наблюдения подтвердили гипотезу о том, что атеросклероз представляет собой хроническое воспалительное заболевание, возникающее в результате действия метаболических, физических, инфекционных и экологических факторов. В атеросклеротической бляшке Т-клетки экспрессируют маркеры поздней активации и активно участвуют в воспалительном процессе. Это стало основой концепции о тесной связи между воспалением и атеросклерозом, а также о том, что острые ишемические события представляют собой обострение хронического воспалительного процесса. Более того, острое повреждение миокарда, вызванное коронарным тромбозом и реперфузией, может быть связано с усиливающимся каскадом воспалительных реакций [29].

В 1987 г. A. Hamsten с соавт. показали, что уровни тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена-1 в плазме увеличиваются при остром коронарном синдроме [30]. В 1989 г. N. Aoki с соавт. обнаружили, что цитокины снижают активность синтазы оксида азота, отличительного признака атеросклероза, а снижение образования оксида азота может приводить к вазоспазму, агрегации тромбоцитов *in situ* и тромбозу [28].

В 1991 г. S. Moncada с соавт. обнаружили, что бактериальный липополисахарид является мощным индуктором активации синтазы оксида азота, ведущей к образованию большого количества NO, что может обусловливать дисфункцию и повреждение эндотелия с последующей адгезией моноцитов и тромбоцитов к стенке сосуда, высвобождение

факторов роста и миграцию гладкомышечных клеток в пораженную область [30].

В 1990-х гг. в серии исследований было обнаружено, что хламидии и цитомегаловирус стимулируют выработку нескольких цитокинов, включая фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и интерлейкин-2 (ИЛ-2), обладающих разнообразными эффектами, включая стимуляцию фибробластов и пролиферацию гладкомышечных клеток. ФНО-альфа ингибитирует действие липопротеинлипазы, что приводит к изменению липидного обмена, накоплению триглицеридов в сыворотке и снижению уровня холестерина липопротеинов высокой плотности. Липополисахарид, являющийся бактериальным компонентом, связывается в сыворотке человека с холестерином липопротеинов низкой плотности, трансформируя их иммуногенные свойства и повышая их токсичность для эндотелиальных клеток [28].

На ранней стадии атеросклероза происходит образование липидонакапливающих клеток. Поврежденный эндотелий выделяет воспалительные цитокины, которые привлекают моноциты, дифференцирующиеся в макрофаги. Эти клетки поглощают окисленные липопротеины низкой плотности через рецепторы-скавенджеры (LOX-1, CD36, SR-A1) с последующим гидролизом эфиров холестерина в лизосомах [31]. Свободный холестерин удаляется транспортерами ABCA1 и ABCG1 [32], а при нарушении этого процесса его накопление приводит к формированию пенистых клеток или некрозу.

Нестабильные атеросклеротические бляшки характеризуются тонкой фиброзной покрышкой и липидным ядром. Их склонность к разрыву обусловлена действием факторов риска: повышенным напряжением сдвига, локальным воспалением и активацией протромботических механизмов [39]. При повреждении покрышки тромбогенное содержимое ядра контактирует с кровью, инициируя активацию тромбоцитов и образование тромба. Стабильность бляшки обратно коррелирует с интенсивностью воспаления и толщиной фиброзной покрышки. Наиболее уязвимы бляшки с тонкой капсулой и значительной инфильтрацией иммунными клетками, рекрутинг которых опосредован хемокинами и молекулами адгезии.

В адвенции и неоинтиме артерий резидентные макрофаги и дендритные клетки активируются через Toll-подобные рецепторы (TLR) и рецепторы к липопротеинам низкой плотности [33]. Активация антигенпрезентирующих клеток приводит к экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости, костимулирующих молекул и цитокинов, запускающих адаптивный иммунный ответ [32]. По мере прогрессирования атеросклероза увеличение концентрации воспалительных цитокинов усиливает рекрутинг иммунных клеток в очаг пораже-

ния [34]. На зрелой стадии специфические Т-лимфоциты секретируют цитокины, поддерживающие хроническое воспаление и способствующие накоплению клеточного инфильтрата (рис. 3) [35].

Примерно две трети всех острых коронарных событий вызваны разрывом уязвимых фиброзатером, остальные ассоциированы с эрозией бляшки или кальцификацией, выходящей за пределы фиброзной капсулы [36]. При разрыве бляшки некротические ядра составляют более 30% площади атеромы [32]. Кровоизлияние в бляшку является результатом разрастания капиллярной сети вследствие пролиферации *vasa vasorum*, что увеличивает размеры ядра благодаря богатым холестерином мембранам эритроцитов [32]. Интенсивное воспаление распространяется от фиброзной капсулы до адвентициального слоя, потенциально приводя к обструкции просвета сосуда [37].

Образующийся тромб вызывает частичную или полную окклюзию сосуда, приводя к острой ишемии миокарда [38]. Без быстрой реперфузии ишемия прогрессирует до необратимой гибели клеток – ИМ [23]. Ишемическое повреждение активирует воспалительную реакцию с высвобождением цитокинов и хемокинов, привлечением нейтрофилов и макрофагов, которые усугубляют повреждение тканей и способствуют нестабильности бляшки [40].

Активированные иммунные клетки продуцируют воспалительные цитокины (ФНО, ИЛ-6, ИЛ-2,

ГМ-КСФ), протеазы, факторы коагуляции и вазоактивные молекулы, которые препятствуют формированию устойчивой фиброзной капсулы, разрушают коллаген и провоцируют тромбообразование [43]. Прогрессирование атеросклероза зависит от баланса между воспалительной и противовоспалительной активностью.

Острый ИМ сопровождается значительной локальной и системной воспалительной реакцией. Характерно повышение уровней ФНО- α , хемокинов, белков острой фазы и развитие нейтрофилии [44, 45], причем корреляция между последней, высоким уровнем растворимого рецептора интерлейкина-6 (sIL-6R) и неблагоприятными исходами после ИМ с подъемом сегмента ST подтверждена в исследованиях [42]. Данный провоспалительный каскад, опосредованный, в частности, ИЛ-6 и ИЛ-1 β , не только усугубляет повреждение миокарда, но и способствует прогрессированию атеросклероза, провоцируя пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и оказывая прокоагулянтное действие [46] (рис. 4).

В нескольких исследованиях сообщалось о корреляции между увеличением количества нейтрофилов в периферической крови, высоким уровнем растворимого рецептора интерлейкина-6 (sIL-6R) и краткосрочными неблагоприятными исходами, включая смерть после ИМ с подъемом сегмента ST [42]. Прогрессирующее течение атеросклероза, связанное с активацией провоспалительных

путей посредством ИЛ-6 и интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β , ИЛ-1 β), приводит к пролиферации и гипертрофии гладкомышечных клеток сосудов. Эти биологические процессы оказывают прокоагулянтное действие и способствуют привлечению лейкоцитов к стенкам сосудов [46]. По этой причине канакинумаб – человеческое monoclonalное антитело, действие которого направлено против ИЛ-1 β , – снижает воспалительную реакцию, атеротромбоз и риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Кроме того, он снижает плазменный СРБ и ИЛ-6 у пациентов с ИМ в анамнезе, не влияя на уровень холестерина [47].

В этом контексте лечение статинами, по-видимому, подавляет клеточную воспалительную реакцию после ИМ, снижая количество лейкоцитов и нейтрофилов [48]. Также ЧКВ, включая возможное взаимо-

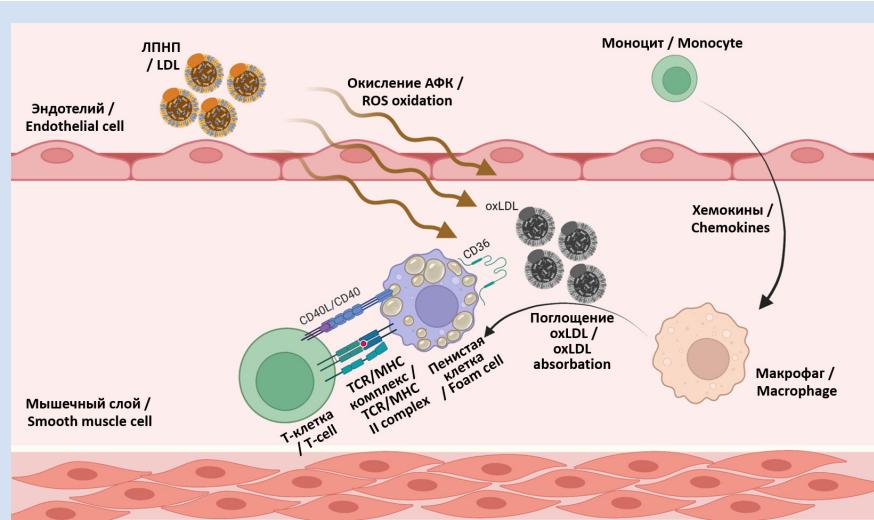


Рисунок 3. Иммунный ответ при атеросклерозе
Примечание: АФК – активные формы кислорода; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ТКР/ГКГ-комплекс – Т-клеточный рецептор – поверхностный белковый комплекс Т-лимфоцитов, ответственный за распознавание процессированных антигенов, связанных с молекулами главного комплекса гистосовместимости на поверхности антигенпредставляющих клеток; oxLDL – окисленные липопротеины низкой плотности.

Рисунок адаптирован из [32] (данная статья находится в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии CC BY 4.0).

Figure 3. Immune response in atherosclerosis

Note: LDL – low-density lipoprotein; oxLDL – oxidized low-density lipoprotein; ROS – reactive oxygen species; TCR/MHC complex – T-cell receptor (TCR) is a surface complex of T lymphocytes responsible for recognizing processed antigens bound to molecules of the major histocompatibility complex (MHC) on the surface of antigen-presenting cells.

Figure adapted from [32] (this article is distributed under the terms and conditions of CC BY 4.0).

действие между материалами стента и пассивными электрическими параметрами мембранны эритроцитов, может вызывать локальную воспалительную реакцию, которая способствует рестенозу [49]. В свою очередь поврежденные кардиомиоциты запускают эндогенные иммунные реакции с участием нейтрофилов, активных форм кислорода, толл-подобных рецепторов, миелопероксидазы и интерлейкинов [50].

Своевременное восстановление кровотока, например посредством реперфузионной терапии, имеет решающее значение для спасения ишемизированного миокарда. Однако реперфузия может также спровоцировать дальнейшую клеточную дисфункцию, известную как реперфузионное повреждение, характеризующееся окислительным стрессом, перегрузкой кальцием и воспалением [51]. Фактически процесс реперфузии миокарда может парадоксальным образом вызвать гибель кардиомиоцитов. Постишемический внутриклеточный отек представляет собой воспалительную реакцию на острую ишемию миокарда и может способствовать развитию неблагоприятных эффектов, связанных с образованием активных форм кислорода (reactive oxygen species, ROS), во время реперфузионного повреждения [52]. Кроме того, во время реперфузии значительно увеличивается количество свободных жирных кислот, а их токсическое воздействие на клеточные мембранны приводит к возникновению аритмий и снижению сердечно-сосудистой функции [53]. В действительности около 60% древа коронарных сосудов представляют собой артериолы диаметром 50–200 мкм, выступая микроциркуляторным руслом [54].

В последние десятилетия именно коронарной микрососудистой дисфункции отводится основная патофизиологическая роль в развитии инфар-

кта миокарда 2-го типа [55]. В ответ на снижение перфузионного давления и при наличии коронарной микрососудистой дисфункции происходит увеличение сопротивления кровотоку, приводящее к ишемии миокарда [56]. Несмотря на лечение, у части пациентов, которым была выполнена механическая реперфузия с помощью ЧКВ, открытие окклюзированного эпикардиального сосуда не приводит к ожидаемой реперфузии миокарда. В этом случае уменьшение перфузии миокарда и увеличение микроциркуляторного сопротивления, наряду с микроваскулярной обструкцией, служат патофизиологической основой для микрососудистого повреждения, следствием которого может быть ремоделирование сердца и даже смерть после острого ИМ и ЧКВ. К возможным механизмам, приводящим к коронарной микрососудистой обструкции, относятся дистальная эмболизация, синдром ишемии-реперфузии и вызванное им повреждение, а также индивидуальная восприимчивость пациентов [57]. Коронарная эмболия часто встречается при состояниях, связанных с высоким риском системной эмболии, таких как хроническая фибрillation предсердий, инфекционный эндокардит, протезированные клапаны сердца, опухоль сердца и ЧКВ [58]. Микроэмболизация может сопровождать процедуру ЧКВ на любом этапе, а диагностировать ее можно с помощью допплеровского ультразвука непосредственно во время вмешательства [59]. Интересно, что системная воспалительная реакция и микрососудистые нарушения после ЧКВ значительно чаще наблюдаются у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST в сравнении с лицами с ИМ с подъемом сегмента ST [60].

Воспаленный эндотелий микрососудов способствует адгезии и агрегации тромбоцитов, которые, в свою очередь, высвобождают такие субстанции, как тромбоксан и ROS. После активации тромбоциты могут поддерживать образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs) за счет экспрессии высокомобильного рекомбинантного белка группы box-1 (high-mobility group protein B1, HMGB1). Этот механизм может играть центральную роль в микротромбозе и развитии феномена невосстановленного коронарного кровотока (no-reflow) [61]. Более того, взаимодействие тромбоцитов и эндотелиальных клеток посредством связи цитокинового лиганда CD40L и его рецептора опосредует локальное воспаление, приводящее к микрососудистому тромбозу [62].

Феномен no-reflow ассоциирован с большим размером и медленным заживлением ИМ, а также может быть причиной эксцентрической гипертрофии миокарда, ремоделирования левого желудочка сердца и развития сердечной недостаточности [63]. Микрососудистое повреждение связано с продолжительностью коронарной окклюзии до ре-

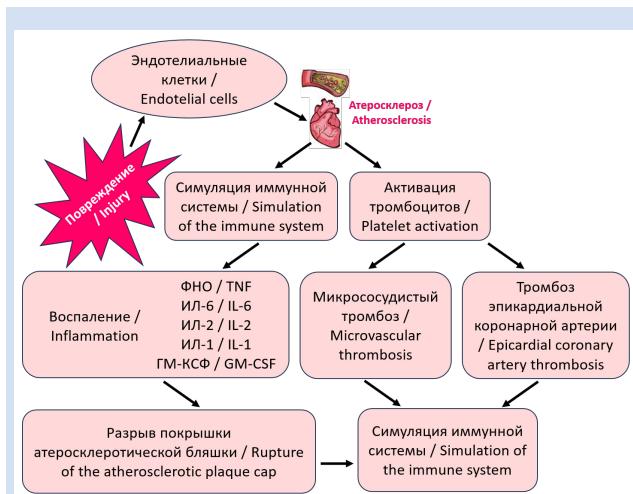


Рисунок 4. Патогенез острого инфаркта миокарда
Примечание: ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ИЛ – интерлейкин; ФНО – фактор некроза опухоли.

Figure 4. Pathogenesis of acute myocardial infarction
Note: GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IL – interleukin; TNF – tumor necrosis factor.

перфузионного лечения, гипергликемией и растет с увеличением возраста [64]. Гистологически микрососудистое повреждение характеризуется наличием микрососудистой обструкции и гиперпроницаемости, приводящей к внутримиокардиальному кровоизлиянию (геморрагическое пропитывание миокарда) с экстравазацией эритроцитов. Геморрагическое пропитывание является серьезным последствием микрососудистого повреждения, поскольку затрагивает область миокарда, большую, чем та, которая была связана с непосредственно острой ишемией. Более того, геморрагическое пропитывание миокарда может приводить к неблагоприятному ремоделированию и дилатации желудочков сердца [65].

Следствием геморрагического пропитывания миокарда и гиперпроницаемости является развитие интерстициального отека. Он возникает достаточно рано во время ишемии, способствуя воспалительному ответу, и может нарастать во время реперфузии из-за увеличения притока крови и вымывания вазоактивных молекул. Кроме того, интерстициальный отек усугубляет микроваскулярную дисфункцию, связанную с феноменом no-reflow [64].

Более того, сокращение перицитов – клеток, располагающихся снаружи от эндотелиального слоя капиллярной сети, – также может способствовать констрикции и дисфункции микрососудов [63]. На развитие микроваскулярного повреждения влияют локальное тромбообразование и феномен невосстановленного коронарного кровотока во время ЧКВ, при которых расширение баллона и последующая установка стента вызывают дистальную массивную миграцию микроэмболов и тромботических фрагментов. Эти механизмы совместно с такими веществами, как эндотелин, нейропептид Y, кристаллы холестерина, цитокины, тромбоксан и серотонин, способствуют микрососудистой вазоконстрикции [63].

Синдром ишемии-реперфузии чаще всего является следствием локальных микрососудистых реакций, которые вызваны распространенной активацией клеток эндотелия с продукцией огромного количества свободных кислородных радикалов при низком уровне образования NO в начальный период после реперфузии. Возникающий дисбаланс между супероксидом и NO приводит к биосинтезу медиаторов воспаления (например, фактора активации тромбоцитов, фактора некроза опухоли) и, кроме того, усиливает высвобождение молекул адгезии, опосредуя таким образом лейкоцит-эндотелиальное взаимодействие [66].

В недавних исследованиях показано, что длинноцепочечные некодирующие РНК (lncRNA) играют значимую роль в патофизиологии повреждения вследствие синдрома ишемии-реперфузии. Длина некодирующих РНК составляет не менее 200 ну-

клеотидов, которые синтезируются с помощью РНК-полимеразы II. Они играют жизненно важную роль в пролиферации, дифференцировке и дегенерации клеток, а также участвуют в патофизиологических процессах нейродегенеративных, злокачественных, аутоиммунных и сердечно-сосудистых заболеваний. lncRNA-опосредованные механизмы, регулируемые посредством экспрессии таргетных генов, включают апоптоз кардиомиоцитов, аутофагию, некроз, окислительный стресс, воспаление, митохондриальную дисфункцию и перегрузку кальцием [67].

Также lncRNAs могут выступать важными терапевтическими мишениями, принимающими участие в ремоделировании сердца после ИМ с развитием сердечной недостаточности, так как в основе структурных изменений сердечной мышцы, таких как гипертрофия и фиброз, лежат дисфункциональные нарушения кардиомиоцитов, возникающие под действием нейрогормональных факторов [68].

С функциональной точки зрения во время микрососудистого повреждения происходит усиление эндотелий-зависимой вазоконстрикции и снижение эндотелий-зависимой вазодилатации на уровне коронарных микрососудов [69]. Несмотря на отсутствие остаточного ангиографического эпикардиального стеноза, ишемия-реперфузия связана с уменьшением резерва коронарного кровотока, являющегося следствием коронарной микрососудистой дисфункции и не зависящего от реваскуляризации основных эпикардиальных артерий [70].

Во время микрососудистого повреждения нарушению целостности сосудистой стенки способствует несколько механизмов: воспаление, мобилизация лейкоцитов, активация путей системы комплемента, дисфункция митохондрий и гибель клеток, вызванная ROS. Во время ишемического реперфузионного повреждения продукция ROS индуцируется генетическим дефектом обратной транскриптазы теломеразы (TERT), связанным с дисбалансом образования NO эндотелием. Активация криопирина (цитозольный белок, Nod-подобный рецептор семейства NALP, NLRP3) способствует локальной продукции цитокинов и воспалению, связанному с гибелю клеток [69].

Повреждение эндотелия начинается уже во время ишемии, сопровождаясь расширением просвета микрососудов, а во время реперфузии оно продолжается с развитием отека и гибели эндотелиальных клеток. Более того, геморрагическое пропитывание миокарда и гиперпроницаемость связаны с обширной потерей клеточных соединений после реперфузии [41]. Наоборот, белок теплового шока, специфически экспрессируемый эндотелиальными клетками во время ишемии-реперфузии, называемый HSPA12B, действует через механизм ангиогенеза, опосредованный эндотелиальной NO-син-

тазой (eNOS), ослабляя ремоделирование сердца и уменьшая феномен no-reflow [71].

Образование тромба в области нестабильной коронарной бляшки может быть связано с явлениями эндотоксемии [72]. Более высокие уровни липополисахарида (эндотоксина), полученного из *Escherichia coli*, и других воспалительных субстанций, таких как С-реактивный белок, тканевой фактор и некоторых цитокинов, отмечены у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST в сравнении с контрольной группой и лицами со стабильным течением стенокардии. Показатели липополисахарида, полученные из *E. coli*, положительно коррелируют с уровнями зонулина и Р-селектина, что указывает на роль кишечной микробиоты в коронарном тромбозе после ее проникновения в системный кровоток [72]. Однако связь между липополисахаридом, полученным из *E. coli*, и ИМ с подъемом сегмента ST не является однозначной, поскольку более высокие уровни липополисахарида у этих пациентов могут быть следствием воспаления, связанного с инфарктом, а не первопричиной. С учетом сложности патофизиологии ИМ липополисахариды и другие маркеры воспаления могут приводить к дестабилизации атеросклеротической бляшки, не являясь при этом единственной причиной обострения ИБС [41].

После острой фазы выживший миокард подвергается процессу ремоделирования, включающему изменение структуры, состава и функции. Эта трансформация может привести к неблагоприятным и необратимым изменениям в желудочках сердца с нарушением их функции, а также к повышению риска развития сердечной недостаточности и возникновению аритмий [73, 74].

У части пациентов с подозрением на острый ИМ и положительным результатом теста на тропонин при коронароангиографии не определяется значительного стеноза артерии, ответственного за сердечно-сосудистое событие. Такое состояние названо термином «инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий» (myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries, MINOCA), широко используемым с момента, когда он впервые был применен J.F. Beltrame в 2013 г. [74].

В его основе ведущую роль также отводят разрыву атеросклеротической бляшки и тромбообразованию в сочетании с высвобождением различных химических медиаторов. Этот процесс может сопровождаться периферической эмболией и рефрактерным спазмом коронарного кровообращения, в конечном итоге приводя к развитию MINOCA. В качестве альтернативы транзиторная тромботическая коронарная окклюзия и последующий тромболизис могут закончиться лишь небольшим контрастным дефектом или неровностью стенки коронарного сосуда при ангиографии, при этом также диагностируется MINOCA [75].

Другой причиной острого ИМ без обструкции коронарных артерий может быть коронарная тромбоэмболия. Распространенность патологии у пациентов с *de novo* острым ИМ составляет 2,9%, при этом наиболее частой причиной является фибрилляция предсердий [76]. Коронарная тромбоэмболия затрагивает преимущественно микроциркуляторное русло, но может быть следствием частичного тромболизиса эпикардиального тромба, приводя к необструктивной ИБС на ангиографии. Важно отметить, что у пациентов с MINOCA, вызванной коронарной эмболией, часто выявляется гиперкоагуляционное состояние [77]. Гиперкоагуляция может быть вызвана врожденными причинами, такими как мутация Лейдена, затрагивающая V фактор свертывания, дефицит протеинов С и S, особенно среди молодых женщин, а также приобретенными факторами, включая аутоиммунные расстройства и миелопролиферативные новообразования [78]. Еще одной частой причиной MINOCA является коронарный вазоспазм – его распространенность в исследованиях варьирует от 3 до 95% случаев [79, 80].

Также в ряду потенциальных причин ИМ без обструктивного поражения коронарных артерий рассматривается коронарная микрососудистая дисфункция. Как уже описано выше, данное состояние является следствием коронарного микрососудистого спазма или вазодилататорной дисфункции микроциркуляторного русла [80].

В отличие от вышеописанных факторов спонтанная диссекция коронарной артерии как причина MINOCA встречается не так часто и чаще распространена среди женщин в возрасте до 50 лет [81]. Диссекция коронарных артерий зачастую приводит к образованию интрамуральной гематомы, которая может сдавливать просвет коронарной артерии и ухудшать коронарный кровоток. В некоторых случаях стеноз просвета коронарной артерии, вызванный расслоением, развивается диффузно и проявляется в виде постепенного сужения по данным коронарной ангиографии [82].

Миокардиальный мостик является известной причиной ишемии миокарда посредством различных механизмов, включая повышенный риск эпикардиального или микрососудистого коронарного спазма, разрыва бляшки и спонтанной диссекции коронарной артерии [83]. В недавнем наблюдательном ретроспективном исследовании, включавшем 35 813 пациентов с острым ИМ, была продемонстрирована более высокая распространенность миокардиального мостика при MINOCA, чем у пациентов с обструктивной ИБС. Так, авторы пришли к выводу, что миокардиальный мостик сам по себе может быть потенциальной причиной MINOCA [84]. Однако результаты других исследований указывают на то, что миокардиальный

мостик может служить маркером риска, а не самостоятельной причиной MINOCA [85].

В последние годы усилия ученых в большей степени сосредоточены на изучении роли коронарного микроциркуляторного русла и воспаления в поражении миокарда, вызванного коронавирусом – причины тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома (SARS-CoV2) [86, 87]. При COVID-19 развитие ИМ связано с системным воспалительным ответом и протромботическим состоянием [88]. Цитокиновый штурм способствует дестабилизации атеросклеротических бляшек и активации коронарного тромбоза [89]. Параллельно развивается эндотелиальная дисфункция с повышением проницаемости сосудов и адгезии тромбоцитов, создавая условия для микротромбообразования [86, 87]. Прямое повреждение эндотелия вирусом SARS-CoV-2 через рецепторы антиотензинпревращающего фермента 2 приводит к эндотелииту, нарушению регуляции сосудистого тонуса и активации системы свертывания [6, 89]. Совокупность этих процессов объясняет повышенный риск ИМ у пациентов с COVID-19, включая случаи без обструктивного поражения коронарных артерий [86–89].

Заключение

Острый коронарный синдром является одним из частых проявлений атеросклероза и в большей степени связан с развитием тромбоза вследствие разрыва или эрозии фиброзной покрышки уязвимой атероматозной бляшки. При этом ключевую роль в

этом процессе играют воспаление, повреждение и некроз – как на уровне крупных эпикардиальных сосудов, так и на микрососудистом уровне. За последние 100 лет наши представления о развитии заболевания значительно изменились: от первой клинической терминологии и безуспешности лечебных подходов до рутинных в настоящее время сложных диагностических и терапевтических вмешательств, благодаря которым мы достигли беспрецедентного снижения уровня заболеваемости и смертности от острого инфаркта миокарда.

Конфликт интересов

Н.Ю. Шимохина заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Евсюков заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.А. Шнайдер заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.С. Каскаева заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.Х. Кудратов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ России (2023–2025) «Разработка персонализированного алгоритма диагностики сосудистой умеренной когнитивной дисфункции на фоне перенесенного острого инфаркта миокарда на основе новых генетических и биохимических биомаркеров», № 123022800057-6.

Информация об авторах

Шимохина Наталья Юрьевна, доктор медицинских наук профессор кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0091-5265

Евсюков Александр Александрович, кандидат медицинских наук доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1575-633X

Шнайдер Наталья Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор ведущий научный сотрудник центра коллективного пользования «Молекулярные и клеточные технологии» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2840-837X

Author Information Form

Shimokhina Natalia Yu., PhD, Associate professor of Department of Polyclinic Therapy and Family medicine with Residency Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0091-5265

Evsyukov Alexander A., PhD, Associate professor of Department of Polyclinic Therapy and Family medicine with Residency Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1575-633X

Schneider Natalia A., MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Molecular and Cellular Technologies Shared Use Center, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2840-837X

Каскаева Дарья Сергеевна, кандидат медицинских наук доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0794-2530

Кудратов Санжархон Хакимджонович, студент 6-го курса лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0002-3716-5346

Вклад авторов в статью

ШНЮ – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЕАА – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ШНА – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КДС – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КСХ – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Kaskaeva Daria S., PhD, Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy and Family Medicine with a Postgraduate Course, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0794-2530

Kudratov Sanjarkhon H., the 6th-year undergraduate of General Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russian Federation; **ORCID** 0009-0002-3716-5346

Author Contribution Statement

ШНЮ – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ЕАА – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ШНА – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

КДС – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

КСХ – contribution to the concept and design of the study, data analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Савенко С.А., Полонецкий Л.З., Денисевич Т.Л. Эволюция патогенетического лечения инфаркта миокарда. Кардиология в Беларуси. 2018;10(4):545-560.
2. Malach M, Imperato PJ. Acute myocardial infarction and acute coronary syndrome: then and now (1950-2005). Prev Cardiol. 2006;9(4):228-34. <https://doi.org/10.1111/j.1520-037x.2006.05230.x>
3. Шахнович Р.М., Руда М.Я. Эволюция лечения инфаркта миокарда за последние десятилетия. Значение работ Е.И. Чазова. Терапевтический архив. 2019; 91 (6): 25–33. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000291
4. Чучалин А.Г., Бобков Е.В. К 95-летию первого описания инфаркта миокарда правого желудочка. Пульмонология. 2022;32(S2):30-34. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-S2-30-34>
5. Gonzalez-Gonzalez FJ, Ziccardi MR, McCauley MD. Virchow's Triad and the Role of Thrombosis in COVID-Related Stroke. Front Physiol. 2021;12:769254. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.769254>
6. Vabret N., Samstein R., Fernandez N., Merad M. Sinai Immunology Review Project; Trainees; Faculty. Advancing scientific knowledge in times of pandemics. Nat. Rev. Immunol. 2020;20:338. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0319-0>
7. Colmenero I., Santonja C., Alonso-Riaño M., Noguera-Morel L., Hernández-Martín A., Andina D., Wiesner T., Rodríguez-Peralto J.L., Requena L., Torrelo A. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: Histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. Br. J. Dermatol. 2020;183:729-737. <https://doi.org/10.1111/bjd.19327>
8. Чирский В.С., Юзинкевич А.К., Андреева Е.А. Патологическая анатомия: традиции и современность (к 160-летию кафедры патологической анатомии Военно-медицинской академии). Известия Российской военно-медицинской академии. 2019;38(2):41-46.
9. Barnett R. Acute myocardial infarction. Lancet. 2019;393 (1019):2580. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31419-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31419-9)
10. Аронов Д.М. История развития кардиореабилитации в России. Кардиология. 2018;58(S11):14-21. <https://doi.org/10.18087/cardio.2604>
11. Бриль А.Д., Бояринцев В.В., Ардашев В.Н. Инфаркт миокарда. К истории учения. Лечение и профилактика. 2024;14(1):34-39.
12. Арболишвили Г.Н., Лысенко М.А., Цареню С.В. Кардиореанимация. История, эволюция, современность, новые вызовы. Московская медицина. 2020;37(3):54-66.
13. Гордеев И.Г., Беневская М.А., Ильина Е.Е. Научная школа академика П.Е. Лукомского. Методология и технология непрерывного профессионального образования. 2024;18(2):90-106. <https://doi.org/10.24075/MTCPE.2024.16.>
14. Sabatine MS, Braunwald E. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Study Group: JACC Focus Seminar 2/8. J Am Coll Cardiol. 2021;77(22):2822-2845. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.060>

15. Wninger KL. Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty: History, Current Techniques, And Future Directions. *Radiol Technol*. 2022;94(1):35-45.
16. Ozaki Y, Hara H, Onuma Y, Katagiri Y, Amano T, Kobayashi Y, Muramatsu T, Ishii H, Kozuma K, Tanaka N, Matsuo H, Uemura S, Kadota K, Hikichi Y, Tsujita K, Ako J, Nakagawa Y, Morino Y, Hamanaka I, Shiode N, Shite J, Honye J, Matsubara T, Kawai K, Igarashi Y, Okamura A, Ogawa T, Shibata Y, Tsuji T, Yajima J, Iwabuchi K, Komatsu N, Sugano T, Yamaki M, Yamada S, Hirase H, Miyashita Y, Yoshimachi F, Kobayashi M, Aoki J, Oda H, Katahira Y, Ueda K, Nishino M, Nakao K, Michishita I, Ueno T, Inohara T, Kohsaka S, Ismail TF, Serruys PW, Nakamura M, Yokoi H, Ikari Y; Task Force on Primary Percutaneous Coronary Intervention (PCI) of the Japanese Cardiovascular Interventional Therapeutics (CVIT). CVIT expert consensus document on primary percutaneous coronary intervention (PCI) for acute myocardial infarction (AMI) update 2022. *Cardiovasc Interv Ther*. 2022;37(1):1-34. <https://doi.org/10.1007/s12928-021-00829-9>
17. Canfield J, Totary-Jain H. 40 Years of Percutaneous Coronary Intervention: History and Future Directions. *J Pers Med*. 2018;8(4):33. <https://doi.org/10.3390/jpm08040033>
18. Mitsis A, Gragnano F. Myocardial Infarction with and without ST-segment Elevation: a Contemporary Reappraisal of Similarities and Differences. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(4):e230421189013. <https://doi.org/10.2174/1573403X16999201210195702>
19. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4103>
20. Avdikos G, Michas G, Smith SW. From Q/Non-Q Myocardial Infarction to STEMI/NSTEMI: Why It's Time to Consider Another Simplified Dichotomy; a Narrative Literature Review. *Arch Acad Emerg Med*. 2022;10(1):e78. <https://doi.org/10.22037/aaem.v10i1.1783>
21. Хоанг Ч.Х., Лазарев П.В., Майков В.В., Мерай И.А., Кобалава Ж.Д. Инфаркт миокарда без обструкции коронарных артерий: современные подходы к диагностике и лечению. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(6):881-891. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-6-881-891>
22. Global Burden of Disease Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396:1204-1242. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
23. Elendu C, Amaechi DC, Elendu TC, Omeludike EK, Alakwe-Ojimba CE, Obidigbo B, Akpovona OL, Oros Sucari YP, Saggi SK, Dang K, Chinedu CP. Comprehensive review of ST-segment elevation myocardial infarction: Understanding pathophysiology, diagnostic strategies, and current treatment approaches. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(43):e35687. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035687>
24. Mosevoll KA, Johansen S, Wendelbo Ø, Nepstad I, Bruserud Ø, Reikvam H. Cytokines, Adhesion Molecules, and Matrix Metalloproteases as Predisposing, Diagnostic, and Prognostic Factors in Venous Thrombosis. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:147. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00147>
25. Alkarithi G, Duval C, Shi Y, Macrae FL, Ariëns RAS. Thrombus Structural Composition in Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(9):2370-2383. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315754>
26. GK Mallory, PO White, J Salcedo-Salgar The speed of healing of myocardial infarction: a study of the pathologic anatomy in 72 patients. *Am Heart J*. 1939;18:647-671.
27. Entman ML, Smith CW. Postreperfusion inflammation: a model for reaction to injury in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 1994;28(9):1301-11. <https://doi.org/10.1093/cvr/28.9.1301>
28. Mehta JL, Saldeen TG, Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(6):1217-25. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(98\)00093-x](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00093-x)
29. Hvas CL, Larsen JB. The Fibrinolytic System and Its Measurement: History, Current Uses and Future Directions for Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2023;24(18):14179. <https://doi.org/10.3390/ijms241814179>
30. Gliozzi M, Scicchitano M, Bosco F, Musolino V, Carresi C, Scarano F, Maiuolo J, Nucera S, Maretta A, Paone S, Mollace R, Ruga S, Zito MC, Macrì R, Oppedisano F, Palma E, Salvemini D, Muscoli C, Mollace V. Modulation of Nitric Oxide Synthases by Oxidized LDLs: Role in Vascular Inflammation and Atherosclerosis Development. *Int J Mol Sci*. 2019;20(13):3294. <https://doi.org/10.3390/ijms20133294>
31. Алиева А.М., Байкова И.Е., Резник Е.В., Теплова Н.В., Валиев Р.К., Гызыева М.Х., Султангалиева А.Б., Котикова И.А., Новикова Н.А., Корвяков С.А., Никитин И.Г. LOX-1 в роли биологического маркера и терапевтической мишени при сердечно-сосудистой патологии (обзор литературы). *Consilium Medicum*. 2024;26(10):666-673. <https://doi.org/10.26442/20751753.2024.10.202945>
32. Gherasie FA, Popescu MR, Bartos D. Acute Coronary Syndrome: Disparities of Pathophysiology and Mortality with and without Peripheral Artery Disease. *J Pers Med*. 2023;13(6):944. <https://doi.org/10.3390/jpm13060944>
33. Jin M, Fang J, Wang JJ, Shao X, Xu SW, Liu PQ, Ye WC, Liu ZP. Regulation of toll-like receptor (TLR) signaling pathways in atherosclerosis: from mechanisms to targeted therapeutics. *Acta Pharmacol Sin*. 2023;44(12):2358-2375. <https://doi.org/10.1038/s41401-023-01123-5>
34. Tsiofis P, Theofilis P, Tsiofis K, Tousoulis D. The Impact of Cytokines in Coronary Atherosclerotic Plaque: Current Therapeutic Approaches. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:15937. <https://doi.org/10.3390/ijms232415937>
35. Marchini T, Mitre L.S., Wolf D. Inflammatory Cell Recruitment in Cardiovascular Disease. *Front. Cell Dev. Biol*. 2021;9:207. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.635527>
36. Buckler A.J., Goto A.M., Rajeev A., Nicolaou A., Sakamoto A., Pierre S.S., Phillips M., Virmani R., Villines T.C. Atherosclerosis Risk Classification with Computed Tomography Angiography: A Radiologic-Pathologic Validation Study. *Atherosclerosis*. 2023;366:42-48. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.11.013>
37. Jebari-Benslaiman S., Galicia-García U., Larrea-Sebal A., Olaetxea J.R., Alloza I., Vandebroeck K., Benito-Vicente A., Martín C. Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:3346. <https://doi.org/10.3390/ijms23063346>
38. Ząbczyk M, Ariëns RAS, Undas A. Fibrin clot properties in cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical practice. *Cardiovasc Res*. 2023;119(1):94-111. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad017>
39. Morrison AM, Sullivan AE, Aday AW. Atherosclerotic Disease: Pathogenesis and Approaches to Management. *Med Clin North Am*. 2023;107(5):793-805. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2023.04.004>
40. Gusev E, Sarapultsev A. Atherosclerosis and Inflammation: Insights from the Theory of General Pathological Processes. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9):7910. <https://doi.org/10.3390/ijms24097910>
41. Henein MY, Vancheri S, Longo G, Vancheri F. The Role of Inflammation in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):12906. <https://doi.org/10.3390/ijms232112906>
42. Severino P, D'Amato A, Pucci M, Infusino F, Adamo F, Birtolo LI, Netti L, Montefusco G, Chimenti C, Lavalle C, Maestrini V, Mancone M, Chilian WM, Fedele F. Ischemic Heart Disease Pathophysiology Paradigms Overview: From Plaque Activation to Microvascular Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8118. <https://doi.org/10.3390/ijms21218118>
43. Liu J, Liu F, Liang T, Zhou Y, Su X, Li X, Zeng J, Qu P, Wang Y, Chen F, Lei Q, Li G, Cheng P. The roles of Th cells in myocardial infarction. *Cell Death Discov*. 2024;10(1):287. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-02064-6>
44. Raggi P, Genest J, Giles JT, Rayner KJ, Dwivedi G, Beanlands RS, Gupta M. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions. *Atherosclerosis*. 2018;276:98-108. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.014>
45. Oprescu N, Micheu MM, Scafa-Udriste A, Popa-Fotea NM, Dorobantu M. Inflammatory markers in acute myocardial infarction and the correlation with the severity of coronary heart disease. *Ann Med*. 2021;53(1):1041-1047. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1916070>

46. Kong P, Cui ZY, Huang XF, Zhang DD, Guo RJ, Han M. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):131. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00955-7>
47. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, Cifkova R, Lorenzatti A, Forster T, Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi PRF, Troquay RPT, Libby P, Glynn RJ; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(12):1119-1131. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>
48. Soppert J, Lehrke M, Marx N, Jankowski J, Noels H. Lipoproteins and lipids in cardiovascular disease: from mechanistic insights to therapeutic targeting. *Adv Drug Deliv Rev.* 2020;159:4-33. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.07.019>
49. Clare J, Ganly J, Bursill CA, Sumer H, Kingshott P, de Haan JB. The Mechanisms of Restenosis and Relevance to Next Generation Stent Design. *Biomolecules.* 2022;12(3):430. <https://doi.org/10.3390/biom12030430>
50. Mahtta D, Sudhakar D, Koneru S, Silva GV, Alam M, Virani SS, Jneid H. Targeting Inflammation After Myocardial Infarction. *Curr Cardiol Rep.* 2020 Aug 8;22(10):110. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01358-2>
51. Welt FGP, Batchelor W, Spears JR, Penna C, Pagliaro P, Ibanez B, Drakos SG, Dangas G, Kapur NK. Reperfusion Injury in Patients With Acute Myocardial Infarction: JACC Scientific Statement. *J Am Coll Cardiol.* 2024;83(22):2196-2213. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.02.056>
52. Algoet M, Janssens S, Himmelreich U, Gsell W, Pusovnik M, Van den Eynde J, Oosterlinck W. Myocardial ischemia-reperfusion injury and the influence of inflammation. *Trends Cardiovasc Med.* 2023;33(6):357-366. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2022.02.005>
53. Lavalle C, Mariani M.V., Piro A., Straito M., Severino P., Della Rocca D.G., Forleo G.B., Romero J., Di Biase L., Fedele F. Electrocardiographic features, mapping and ablation of idiopathic outflow tract ventricular arrhythmias. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2020;57:207-218. <https://doi.org/10.1007/s10840-019-00617-9>
54. Del Buono MG, Montone RA, Camilli M, Carbone S, Narula J, Lavie CJ, Niccoli G, Crea F. Coronary Microvascular Dysfunction Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(13):1352-1371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.042>
55. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018) *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72:2231-2264. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1038>
56. Konijnenberg LSF, Damman P, Duncker DJ, Kloner RA, Nijveldt R, van Geuns RM, Berry C, Riksen NP, Escaned J, van Royen N. Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2020;116(4):787-805. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz301>
57. Vancheri F, Longo G, Vancheri S, Henein M. Coronary Microvascular Dysfunction. *J Clin Med.* 2020;9(9):2880. <https://doi.org/10.3390/jcm9092880>
58. Mariani M.V., Magnocavallo M., Straito M., Piro A., Severino P., Iannucci G., Chimenti C., Mancone M., Rocca D.G.D., Forleo G.B., et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation and cancer a meta-analysis. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2021;51(2):419-429. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02304-3>
59. Ndreppepa G, Kastrati A. Coronary No-Reflow after Primary Percutaneous Coronary Intervention-Current Knowledge on Pathophysiology, Diagnosis, Clinical Impact and Therapy. *J Clin Med.* 2023;12(17):5592. <https://doi.org/10.3390/jcm12175592>
60. Liu T, Wang C, Wang L, Shi X, Li X, Chen J, Xuan H, Li D, Xu T. Development and Validation of a Clinical and Laboratory-Based Nomogram for Predicting Coronary Microvascular Obstruction in NSTEMI Patients After Primary PCI. *Ther Clin Risk Manag.* 2022;18:155-169. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S353199>
61. Annibali G, Scrocca I, Aranzulla TC, Meliga E, Maiellaro F, Musumeci G. "No-Reflow" Phenomenon: A Contemporary Review. *J Clin Med.* 2022;11(8):2233. <https://doi.org/10.3390/jcm11082233>
62. Padro T, Manfrini O., Bugiardini R., Carty J., Cenno E., De Luca G., Duncker D.J., Eringa E.C., Koller A., Tousoulis D., et al. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease'. *Cardiovasc. Res.* 2020;116:741-755. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa003>
63. Kloner R.A., King K.S., Harrington M.G. No-reflow phenomenon in the heart and brain. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2018;315:H550-H562. doi: 10.1152/ajpheart.00183.2018.;
64. Heusch G. Coronary microvascular obstruction: The new frontier in cardioprotection. *Basic Res. Cardiol.* 2019;114:45. <https://doi.org/10.1007/s00395-019-0756-8>
65. Friedrich MG. Understanding the Tides of Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(4):704-706. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.03.031>
66. Sánchez-Hernández CD, Torres-Alarcón LA, González-Cortés A, Peón AN. Ischemia/Reperfusion Injury: Pathophysiology, Current Clinical Management, and Potential Preventive Approaches. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:8405370. <https://doi.org/10.1155/2020/8405370>
67. Zhao Z, Sun W, Guo Z, Liu B, Yu H, Zhang J. Long Noncoding RNAs in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:8889123. <https://doi.org/10.1155/2021/8889123>
68. Li K, Ma L, Lu Z, Yan L, Chen W, Wang B, Xu H, Asemi Z. Apoptosis and heart failure: The role of non-coding RNAs and exosomal non-coding RNAs. *Pathol Res Pract.* 2023;248:154669. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154669>
69. Yu H., Kalogeris T., Korthuis R.J. Reactive species-induced microvascular dysfunction in ischemia/reperfusion. *Free Radic. Biol. Med.* 2019;135:182-197. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.02.031>
70. Kelm N.Q., Beare J.E., LeBlanc A.J. Evaluation of Coronary Flow Reserve After Myocardial Ischemia Reperfusion in Rats. *J. Vis. Exp.* 2019;148:10.3791/59406. <https://doi.org/10.3791/59406>
71. Fan M, Yang K, Wang X, Wang Y, Tu F, Ha T, Liu L, Williams DL, Li C. Endothelial cell HSPA12B and yes-associated protein cooperatively regulate angiogenesis following myocardial infarction. *JCI Insight.* 2020;5(18):e139640. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.139640>
72. Carnevale R., Sciarretta S., Valenti V., Di Nonno F., Calvieri C., Nocella C., Frati G., Forte M., d'Amati G., Pignataro M.G., et al. Low-grade endotoxemia enhances artery thrombus growth via Toll-like receptor 4: Implication for myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2020;41:3156-3165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz893>
73. Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, Farkouh ME, Hsue PY, Fuster V, Hasan AA, Amar S. Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(17):2071-2081. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1043>
74. Beltrame J.F. Assessing patients with myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries (MINOCA). *J Intern Med.* 2013;273(2):182-5. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2012.02591.x>
75. Takahashi J, Onuma S, Hao K, Godo S, Shiroto T, Yasuda S. Pathophysiology and diagnostic pathway of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *J Cardiol.* 2024;83(1):17-24. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2023.07.014>
76. Shibata T, Kawakami S, Noguchi T, Tanaka T, Asaumi Y, Kanaya T, Nagai T, Nakao K, Fujino M, Nagatsuka K, Ishibashi-Ueda H, Nishimura K, Miyamoto Y, Kusano K, Anzai T, Goto Y, Ogawa H, Yasuda S. Prevalence, Clinical Features, and Prognosis of Acute Myocardial Infarction Attributable to Coronary Artery Embolism. *Circulation.* 2015;132(4):241-50. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015134>
77. Ceasovschih A, Mantzouranis E, Dimitriadis K, Sorodoc V, Vlachakis PK, Karanikola AE, Theofilis P, Koutsopoulos G, Drogkaris S, Andrikou I, Valatsou A, Lazaros G, Sorodoc L, Tsoufis K. Coronary artery thromboembolism as a cause of myocardial

- infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA). *Hellenic J Cardiol.* 2024;79:70-83. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2024.05.001>
78. Stepien K, Nowak K, Wypasek E, Zalewski J, Undas A. High prevalence of inherited thrombophilia and antiphospholipid syndrome in myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: Comparison with cryptogenic stroke. *Int J Cardiol.* 2019;290:1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.05.037>
79. Yaker ZS, Lincoff AM, Cho L, Ellis SG, Ziada KM, Ziemsinski JJ, Gulati R, Gersh BJ, Holmes D Jr, Raphael CE. Coronary spasm and vasomotor dysfunction as a cause of MINOCA. *EuroIntervention.* 2024;20(2):e123-e134. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-23-00448>
80. Pirozzolo G, Seitz A, Athanasiadis A, Bekeredjian R, Sechtem U, Ong P. Microvascular spasm in non-ST-segment elevation myocardial infarction without culprit lesion (MINOCA). *Clin Res Cardiol.* 2020;109(2):246-254. <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01507-w>
81. Енисеева Е.С., Протасов К.В. Спонтанная диссекция коронарных артерий: диагностика и современные подходы к лечению. Сибирское медицинское обозрение. 2023;143(5):12-22. <https://doi.org/10.20333/25000136-2023-5-12-22>
82. Hayes SN, Kim ESH, Saw J, Adlam D, Arslanian-Engoren C, Economy KE, Ganesh SK, Gulati R, Lindsay ME, Mieres JH, Naderi S, Shah S, Thaler DE, Tweet MS, Wood MJ; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Genomic and Precision Medicine; and Stroke Council. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Current State of the Science: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137(19):e523-e557. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000564>
83. Nam P, Choi BG, Choi SY, Byun JK, Mashaly A, Park Y, Jang WY, Kim W, Choi JY, Park EJ, Na JO, Choi CU, Lim HE, Kim EJ, Park CG, Seo HS, Oh DJ, Rha SW. The impact of myocardial bridge on coronary artery spasm and long-term clinical outcomes in patients without significant atherosclerotic stenosis. *Atherosclerosis.* 2018;270:8-12. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.026>
84. Matta A, Nader V, Canitrot R, Delmas C, Bouisset F, Lhermusier T, Blanco S, Campelo-Parada F, Elbaz M, Carrie D, Galinier M, Roncalli J. Myocardial bridging is significantly associated to myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2022;11(6):501-507. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuac047>
85. Montone RA, Gurgolione FL, Del Buono MG, Rinaldi R, Meucci MC, Iannaccone G, La Vecchia G, Camilli M, D'Amario D, Leone AM, Vergallo R, Aurigemma C, Buffon A, Romagnoli E, Burzotta F, Trani C, Crea F, Niccoli G. Interplay Between Myocardial Bridging and Coronary Spasm in Patients With Myocardial Ischemia and Non-Obstructive Coronary Arteries: Pathogenic and Prognostic Implications. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(14):e020535. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020535>
86. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, Guzik TJ, Osto E, Stamatakis Z, Neil D, Hoefer IE, Fragiadaki M, Waltenberger J, Weber C, Bochaton-Piallat ML, Bäck M. Endothelial dysfunction in COVID-19: A position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc. Res.* 2020;116(14):2177-2184. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa230>
87. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020;383:120-128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
88. Lee WJ, Cheng H, Whitney BM, Nance RM, Britton SR, Jordahl K, Lindstrom S, Ruderman SA, Kitahata MM, Saag MS, Willig AL, Burkholder G, Eron JJ, Kovacic JC, Björkegren JLM, Mathews WC, Cachay E, Feinstein MJ, Budoff M, Hunt PW, Moore RD, Keruly J, McCaul ME, Chander G, Weibel A, Mayer KH, Delaney JA, Crane PK, Martinez C, Crane HM, Hao K, Peter I. Polygenic risk scores point toward potential genetic mechanisms of type 2 myocardial infarction in people with HIV. *Int J Cardiol.* 2023;383:15-23. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.04.058>
89. Ghasemzadeh N, Kim N, Amlani S, Madan M, Shavadia JS, Chong AY, Bagherli A, Bagai A, Saw J, Singh J, Dehghani P. A Review of ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients with COVID-19. *Heart Fail Clin.* 2023;19(2):197-204. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2022.08.007>

REFERENCES

1. Savenko S.A., Polonetsky L.Z., Denisevich T.L. Evolution of pathogenetic treatment of myocardial infarction. *Cardiology in Belarus.* 2018;10(4):545-560.
2. Malach M, Imperato PJ. Acute myocardial infarction and acute coronary syndrome: then and now (1950-2005). *Prev Cardiol.* 2006;9(4):228-34. <https://doi.org/10.1111/j.1520-037x.2006.05230.x>
3. Shakhnovich R.M., Ruda M.Ya. Evolution of myocardial infarction treatment over the past decades. The significance of E.I. Chazov's works. *Therapeutic archive.* 2019; 91 (6): 25-33. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000291
4. Chuchalin AG, Bobkov EV. On the 95th anniversary of the first description of right ventricular myocardial infarction. *Pulmonology.* 2022;32(S2):30-34. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-2S-30-34>
5. Gonzalez-Gonzalez FJ, Ziccardi MR, McCauley MD. Virchow's Triad and the Role of Thrombosis in COVID-Related Stroke. *Front Physiol.* 2021;12:769254. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.769254>
6. Vabret N, Samstein R., Fernandez N., Merad M. Sinai Immunology Review Project; Trainees; Faculty. Advancing scientific knowledge in times of pandemics. *Nat. Rev. Immunol.* 2020;20:338. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0319-0>
7. Colmenero I., Santonja C., Alonso-Riaño M., Noguera-Morel L., Hernández-Martín A., Andina D., Wiesner T., Rodríguez-Peralto J.L., Requena L., Torrelo A. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: Histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven pediatric cases. *Br. J. Dermatol.* 2020;183:729-737. <https://doi.org/10.1111/bjd.19327>
8. Chirsky V.S., Yuzvinkevich A.K., Andreeva E.A. Pathological anatomy: traditions and modernity (on the 160th anniversary of
- the Department of Pathological Anatomy of the Military Medical Academy). *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2019;38(2):41-46.
9. Barnett R. Acute myocardial infarction. *Lancet.* 2019;393 (10191):2580. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31419-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31419-9)
10. Aronov DM. History of the development of cardiac rehabilitation in Russia. *Cardiology.* 2018;58(S11):14-21. <https://doi.org/10.18087/cardio.2604>
11. Bril' AD, Boyarintsev VV, Ardashev VN. Myocardial infarction. On the history of the doctrine. Treatment and prevention. *2024;14(1):34-39.*
12. Arbolishvili GN, Lysenko MA, Tsarenko SV. Cardiac resuscitation. History, evolution, modernity, new challenges. *Moscow medicine.* 2020;37(3):54-66.
13. Gordeev IG, Benevskaya MA, Ilyina EE. Scientific school of academician P.E. Lukomsky. Methodology and technology of continuous professional education. *2024;18(2):90-106.* <https://doi.org/10.24075/MTCPE.2024.16.>
14. Sabatine MS, Braunwald E. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Study Group: JACC Focus Seminar 2/8. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(22):2822-2845. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.060>
15. Wininger KL. Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty: History, Current Techniques, And Future Directions. *Radiol Technol.* 2022;94(1):35-45.
16. Ozaki Y, Hara H, Onuma Y, Katagiri Y, Amano T, Kobayashi Y, Muramatsu T, Ishii H, Kozuma K, Tanaka N, Matsuo H, Uemura S, Kadota K, Hikichi Y, Tsujita K, Ako J, Nakagawa Y, Morino Y, Hamanaka I, Shiode N, Shite J, Honye J, Matsubara T, Kawai K, Igarashi Y, Okamura A, Ogawa T, Shibata Y, Tsuji T, Yajima J, Iwabuchi K, Komatsu N, Sugano T, Yamaki M, Yamada

- S, Hirase H, Miyashita Y, Yoshimachi F, Kobayashi M, Aoki J, Oda H, Katahira Y, Ueda K, Nishino M, Nakao K, Michishita I, Ueno T, Inohara T, Kohsaka S, Ismail TF, Serruys PW, Nakamura M, Yokoi H, Ikari Y; Task Force on Primary Percutaneous Coronary Intervention (PCI) of the Japanese Cardiovascular Interventional Therapeutics (CVIT). CVIT expert consensus document on primary percutaneous coronary intervention (PCI) for acute myocardial infarction (AMI) update 2022. *Cardiovasc Interv Ther*. 2022;37(1):1-34. <https://doi.org/10.1007/s12928-021-00829-9>
17. Canfield J, Totary-Jain H. 40 Years of Percutaneous Coronary Intervention: History and Future Directions. *J Pers Med*. 2018;8(4):33. <https://doi.org/10.3390/jpm8040033>
18. Mitsis A, Gragnano F. Myocardial Infarction with and without ST-segment Elevation: a Contemporary Reappraisal of Similarities and Differences. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(4):e230421189013. <https://doi.org/10.2174/1573403X16999201210195702>
19. Acute myocardial infarction with elevation of the ST segment of the electrocardiogram. Clinical guidelines 2020. Russian Cardiovascular Society, Association of Cardiovascular Surgeons of Russia. Russian cardiological journal. 2020;25(11):4103. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4103>
20. Avdikos G, Michas G, Smith SW. From Q/Non-Q Myocardial Infarction to STEMI/NSTEMI: Why It's Time to Consider Another Simplified Dichotomy; a Narrative Literature Review. *Arch Acad Emerg Med*. 2022;10(1):e78. <https://doi.org/10.22037/aaem.v10i1.1783>
21. Hoang Ch.H., Lazarev P.V., Mayskov V.V., Merai I.A., Kobalava Zh.D. Myocardial infarction without coronary artery obstruction: modern approaches to diagnosis and treatment. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2019;15(6):881-891. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-6-881-891>
22. Global Burden of Disease Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396:1204-1242. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
23. Elendu C, Amaechi DC, Elendu TC, Omeludike EK, Alakwe-Ojimba CE, Obidigbo B, Akpovona OL, Oros Sucari YP, Saggi SK, Dang K, Chinedu CP. Comprehensive review of ST-segment elevation myocardial infarction: Understanding pathophysiology, diagnostic strategies, and current treatment approaches. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(43):e35687. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035687>
24. Mosevoll KA, Johansen S, Wendelbo Ø, Nepstad I, Bruserud Ø, Reikvam H. Cytokines, Adhesion Molecules, and Matrix Metalloproteases as Predisposing, Diagnostic, and Prognostic Factors in Venous Thrombosis. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:147. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00147>
25. Alkarithi G, Duval C, Shi Y, Macrae FL, Ariëns RAS. Thrombus Structural Composition in Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(9):2370-2383. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315754>
26. GK Mallory, PO White, J Salcedo-Salgar. The speed of healing of myocardial infarction: a study of the pathologic anatomy in 72 patients. *Am Heart J*. 1939;18:647-671.
27. Entman ML, Smith CW. Postreperfusion inflammation: a model for reaction to injury in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 1994;28(9):1301-11. <https://doi.org/10.1093/cvr/28.9.1301>
28. Mehta JL, Saldeen TG, Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(6):1217-25. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(98\)00093-x](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00093-x)
29. Hvas CL, Larsen JB. The Fibrinolytic System and Its Measurement: History, Current Uses and Future Directions for Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2023;24(18):14179. <https://doi.org/10.3390/ijms241814179>
30. Gliozzi M, Scicchitano M, Bosco F, Musolino V, Carresi C, Scarano F, Maiuolo J, Nucera S, Maretta A, Paone S, Mollace R, Ruga S, Zito MC, Macri R, Oppedisano F, Palma E, Salvemini D, Muscoli C, Mollace V. Modulation of Nitric Oxide Synthases by Oxidized LDLs: Role in Vascular Inflammation and Atherosclerosis Development. *Int J Mol Sci*. 2019;20(13):3294. <https://doi.org/10.3390/ijms20133294>
31. Alieva AM, Baykova IE, Reznik EV, Teplova NV, Valiev RK, Gzyzova MH, Sultangaliева AB, Kotikova IA, Novikova NA, Korvyakov SA, Nikitin IG. LOX-1 as a biological marker and therapeutic target in cardiovascular pathology (literature review). *Consilium Medicum*. 2024;26(10):666-673. <https://doi.org/10.2644/20251753.2024.10.202945>
32. Gherasie FA, Popescu MR, Bartos D. Acute Coronary Syndrome: Disparities of Pathophysiology and Mortality with and without Peripheral Artery Disease. *J Pers Med*. 2023;13(6):944. <https://doi.org/10.3390/jpm13060944>
33. Jin M, Fang J, Wang JJ, Shao X, Xu SW, Liu PQ, Ye WC, Liu ZP. Regulation of toll-like receptor (TLR) signaling pathways in atherosclerosis: from mechanisms to targeted therapeutics. *Acta Pharmacol Sin*. 2023;44(12):2358-2375. <https://doi.org/10.1038/s41401-023-01123-5>
34. Tsiofis P, Theofilis P., Tsiofis K., Tousoulis D. The Impact of Cytokines in Coronary Atherosclerotic Plaque: Current Therapeutic Approaches. *Int J. Mol. Sci.* 2022;23:15937. <https://doi.org/10.3390/ijms232415937>
35. Marchini T., Miter L.S., Wolf D. Inflammatory Cell Recruitment in Cardiovascular Disease. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021;9:207. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.635527>
36. Buckler A.J., Gotto A.M., Rajeev A., Nicolaou A., Sakamoto A., Pierre S.S., Phillips M., Virmani R., Villines T.C. Atherosclerosis Risk Classification with Computed Tomography Angiography: A Radiologic-Pathologic Validation Study. *Atherosclerosis*. 2023;366:42-48. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.11.013>
37. Jebari-Benslaiman S., Galicia-García U., Larrea-Sebal A., Olaetxea J.R., Alloza I., Vandebroeck K., Benito-Vicente A., Martín C. Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:3346. <https://doi.org/10.3390/ijms23063346>
38. Ząbczyk M, Ariëns RAS, Undas A. Fibrin clot properties in cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical practice. *Cardiovascular Res*. 2023;119(1):94-111. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad017>
39. Morrison AM, Sullivan AE, Aday AW. Atherosclerotic Disease: Pathogenesis and Approaches to Management. *Med Clin North Am*. 2023;107(5):793-805. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2023.04.004>
40. Gusev E, Sarapultsev A. Atherosclerosis and Inflammation: Insights from the Theory of General Pathological Processes. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9):7910. <https://doi.org/10.3390/ijms24097910>
41. Henein MY, Vancheri S, Longo G, Vancheri F. The Role of Inflammation in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):12906. <https://doi.org/10.3390/ijms232112906>
42. Severino P, D'Amato A, Pucci M, Infusino F, Adamo F, Birtolo LI, Netti L, Montefusco G, Chimenti C, Lavalle C, Maestrini V, Mancone M, Chilian WM, Fedele F. Ischemic Heart Disease Pathophysiology Paradigms Overview: From Plaque Activation to Microvascular Dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8118. <https://doi.org/10.3390/ijms21218118>
43. Liu J, Liu F, Liang T, Zhou Y, Su X, Li X, Zeng J, Qu P, Wang Y, Chen F, Lei Q, Li G, Cheng P. The roles of Th cells in myocardial infarction. *Cell Death Disc*. 2024;10(1):287. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-02064-6>
44. Raggi P, Genest J, Giles JT, Rayner KJ, Dwivedi G, Beanlands RS, Gupta M. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions. *Atherosclerosis*. 2018;276:98-108. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.014>
45. Oprescu N, Micheu MM, Scafa-Udriste A, Popa-Fotea NM, Dorobantu M. Inflammatory markers in acute myocardial infarction and the correlation with the severity of coronary heart disease. *Ann Med*. 2021;53(1):1041-1047. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1916070>
46. Kong P, Cui ZY, Huang XF, Zhang DD, Guo RJ, Han M. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):131. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00955-7>
47. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, Cifkova R, Lorenzatti A, Forster T, Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi PRF, Troquay RPT, Libby P, Glynn RJ; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N*

- Engl J Med. 2017;377(12):1119-1131. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>
48. Soppert J, Lehrke M, Marx N, Jankowski J, Noels H. Lipoproteins and lipids in cardiovascular disease: from mechanistic insights to therapeutic targeting. *Adv Drug Deliv Rev.* 2020;159:4-33. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.07.019>
49. Clare J, Ganly J, Bursill CA, Sumer H, Kingshott P, de Haan JB. The Mechanisms of Restenosis and Relevance to Next Generation Stent Design. *Biomolecules.* 2022;12(3):430. <https://doi.org/10.3390/biom12030430>
50. Mahtta D, Sudhakar D, Koneru S, Silva GV, Alam M, Virani SS, Jneid H. Targeting Inflammation After Myocardial Infarction. *Curr Cardiol Rep.* 2020 Aug 8;22(10):110. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01358-2>
51. Welt FGP, Batchelor W, Spears JR, Penna C, Pagliaro P, Ibanez B, Drakos SG, Dangas G, Kapur NK. Reperfusion Injury in Patients With Acute Myocardial Infarction: JACC Scientific Statement. *J Am Coll Cardiol.* 2024;83(22):2196-2213. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.02.056>
52. Algoet M, Janssens S, Himmelreich U, Gsell W, Pusovnik M, Van den Eynde J, Oosterlinck W. Myocardial ischemia-reperfusion injury and the influence of inflammation. *Trends Cardiovasc Med.* 2023;33(6):357-366. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2022.02.005>
53. Lavalle C, Mariani M.V., Piro A., Straito M., Severino P., Della Rocca D.G., Forleo G.B., Romero J., Di Biase L., Fedele F. Electrocardiographic features, mapping and ablation of idiopathic outflow tract ventricular arrhythmias. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2020;57:207-218. <https://doi.org/10.1007/s10840-019-00617-9>
54. Del Buono MG, Montone RA, Camilli M, Carbone S, Narula J, Lavie CJ, Niccoli G, Crea F. Coronary Microvascular Dysfunction Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(13):1352-1371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.042>
55. Thygesen K, Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018) *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;72:2231-2264. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1038>
56. Konijnenberg LSF, Damman P, Duncker DJ, Kloner RA, Nijveldt R, van Geuns RM, Berry C, Riksen NP, Escaned J, van Royen N. Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2020;116(4):787-805. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz301>
57. Vancheri F, Longo G, Vancheri S, Henein M. Coronary Microvascular Dysfunction. *J Clin Med.* 2020;9(9):2880. <https://doi.org/10.3390/jcm9092880>
58. Mariani M.V., Magnocavallo M., Straito M., Piro A., Severino P., Iannucci G., Chimenti C., Mancone M., Rocca D.G.D., Forleo G.B., et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation and cancer a meta-analysis. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2021;51(2):419-429. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02304-3>
59. Ndreppea G, Kastrati A. Coronary No-Reflow after Primary Percutaneous Coronary Intervention-Current Knowledge on Pathophysiology, Diagnosis, Clinical Impact and Therapy. *J Clin Med.* 2023;12(17):5592. <https://doi.org/10.3390/jcm12175592>
60. Liu T, Wang C, Wang L, Shi X, Li X, Chen J, Xuan H, Li D, Xu T. Development and Validation of a Clinical and Laboratory-Based Nomogram for Predicting Coronary Microvascular Obstruction in NSTEMI Patients After Primary PCI. *Ther Clin Risk Manag.* 2022;18:155-169. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S353199>
61. Annibali G, Scrocca I, Aranzulla TC, Meliga E, Maiellaro F, Musumeci G. "No-Reflow" Phenomenon: A Contemporary Review. *J Clin Med.* 2022;11(8):2233. <https://doi.org/10.3390/jcm11082233>
62. Padro T, Manfrini O., Bugiardini R., Carty J., Cenno E., De Luca G., Duncker D.J., Eringa E.C., Koller A., Tousoulis D., et al. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease'. *Cardiovasc. Res.* 2020;116:741-755. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa003>
63. Kloner R.A., King K.S., Harrington M.G. No-reflow phenomenon in the heart and brain. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2018;315:H550-H562. doi: 10.1152/ajpheart.00183.2018.;
64. Heusch G. Coronary microvascular obstruction: The new frontier in cardioprotection. *Basic Res. Cardiol.* 2019;114:45. <https://doi.org/10.1007/s00395-019-0756-8>
65. Friedrich MG. Understanding the Tides of Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(4):704-706. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.03.031>
66. Sánchez-Hernández CD, Torres-Alarcón LA, González-Cortés A, Peón AN. Ischemia/Reperfusion Injury: Pathophysiology, Current Clinical Management, and Potential Preventive Approaches. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:8405370. <https://doi.org/10.1155/2020/8405370>
67. Zhao Z, Sun W, Guo Z, Liu B, Yu H, Zhang J. Long Noncoding RNAs in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:8889123. <https://doi.org/10.1155/2021/8889123>
68. Li K, Ma L, Lu Z, Yan L, Chen W, Wang B, Xu H, Asemi Z. Apoptosis and heart failure: The role of non-coding RNAs and exosomal non-coding RNAs. *Pathol Res Pract.* 2023;248:154669. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154669>
69. Yu H., Kalogeris T., Korthuis R.J. Reactive species-induced microvascular dysfunction in ischemia/reperfusion. *Free Radic. Biol. Med.* 2019;135:182-197. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.02.031>
70. Kelm N.Q., Beare J.E., LeBlanc A.J. Evaluation of Coronary Flow Reserve After Myocardial Ischemia Reperfusion in Rats. *J. Vis. Exp.* 2019;148:10.3791/59406. <https://doi.org/10.3791/59406>
71. Fan M, Yang K, Wang X, Wang Y, Tu F, Ha T, Liu L, Williams DL, Li C. Endothelial cell HSPA12B and yes-associated protein cooperatively regulate angiogenesis following myocardial infarction. *JCI Insight.* 2020;5(18):e139640. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.139640>
72. Carnevale R., Sciarretta S., Valenti V., Di Nonno F., Calvieri C., Nocella C., Frati G., Forte M., d'Amati G., Pignataro M.G., et al. Low-grade endotoxemia enhances artery thrombus growth via Toll-like receptor 4: Implication for myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2020;41:3156-3165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz893>
73. Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, Farkouh ME, Hsue PY, Fuster V, Hasan AA, Amar S. Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(17):2071-2081. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1043>
74. Beltrame J.F. Assessing patients with myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries (MINOCA). *J Intern Med.* 2013;273(2):182-5. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2012.02591.x>
75. Takahashi J, Onuma S, Hao K, Godo S, Shiroto T, Yasuda S. Pathophysiology and diagnostic pathway of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *J Cardiol.* 2024;83(1):17-24. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2023.07.014>
76. Shibata T, Kawakami S, Noguchi T, Tanaka T, Asaumi Y, Kanaya T, Nagai T, Nakao K, Fujino M, Nagatsuka K, Ishibashi-Ueda H, Nishimura K, Miyamoto Y, Kusano K, Anzai T, Goto Y, Ogawa H, Yasuda S. Prevalence, Clinical Features, and Prognosis of Acute Myocardial Infarction Attributable to Coronary Artery Embolism. *Circulation.* 2015;132(4):241-50. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015134>
77. Ceasovschih A, Mantzouranis E, Dimitriadis K, Sorodoc V, Vlachakis PK, Karanikola AE, Theofilis P, Koutsopoulos G, Drogkaris S, Andrikou I, Valatsou A, Lazaros G, Sorodoc L, Tsoufis K. Coronary artery thromboembolism as a cause of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA). *Hellenic J Cardiol.* 2024;79:70-83. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2024.05.001>
78. Stepien K, Nowak K, Wypasek E, Zalewski J, Undas A. High prevalence of inherited thrombophilia and antiphospholipid syndrome in myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: Comparison with cryptogenic stroke. *Int J Cardiol.* 2019;290:1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.05.037>
79. Yaker ZS, Lincoff AM, Cho L, Ellis SG, Ziada KM, Zierninski JJ, Gulati R, Gersh BJ, Holmes D Jr, Raphael CE. Coronary spasm and vasomotor dysfunction as a cause of

- MINOCA. *EuroIntervention*. 2024;20(2):e123-e134. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-23-00448>
80. Pirozzolo G, Seitz A, Athanasiadis A, Bekeredjian R, Sechtem U, Ong P. Microvascular spasm in non-ST-segment elevation myocardial infarction without culprit lesion (MINOCA). *Clin Res Cardiol*. 2020;109(2):246-254. <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01507-w>
81. Eniseeva E.S., Protasov K.V. Spontaneous dissection of coronary arteries: diagnostics and modern approaches to treatment. *Siberian Medical Review*. 2023;143(5):12-22. <https://doi.org/10.20333/25000136-2023-5-12-22>
82. Hayes SN, Kim ESH, Saw J, Adlam D, Arslanian-Engoren C, Economy KE, Ganesh SK, Gulati R, Lindsay ME, Mieres JH, Naderi S, Shah S, Thaler DE, Tweet MS, Wood MJ; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Genomic and Precision Medicine; and Stroke Council. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Current State of the Science: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(19):e523-e557. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000564>
83. Nam P, Choi BG, Choi SY, Byun JK, Mashaly A, Park Y, Jang WY, Kim W, Choi JY, Park EJ, Na JO, Choi CU, Lim HE, Kim EJ, Park CG, Seo HS, Oh DJ, Rha SW. The impact of myocardial bridge on coronary artery spasm and long-term clinical outcomes in patients without significant atherosclerotic stenosis. *Atherosclerosis*. 2018;270:8-12. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.01.026>
84. Matta A, Nader V, Canitrot R, Delmas C, Bouisset F, Lhermusier T, Blanco S, Campelo-Parada F, Elbaz M, Carrie D, Galinier M, Roncalli J. Myocardial bridging is significantly associated to myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2022;11(6):501-507. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuac047>
85. Montone RA, Gurgoglione FL, Del Buono MG, Rinaldi R, Meucci MC, Iannaccone G, La Vecchia G, Camilli M, D'Amario D, Leone AM, Vergallo R, Aurigemma C, Buffon A, Romagnoli E, Burzotta F, Trani C, Crea F, Niccoli G. Interplay Between Myocardial Bridging and Coronary Spasm in Patients With Myocardial Ischemia and Non-Obstructive Coronary Arteries: Pathogenic and Prognostic Implications. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(14):e020535. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020535>
86. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, Guzik TJ, Osto E, Stamatakis Z, Neil D, Hoefer IE, Fragiadaki M, Waltenberger J, Weber C, Bochaton-Piallat ML, Bäck M. Endothelial dysfunction in COVID-19: A position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc. Res.* 2020;116(14):2177-2184. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa230>
87. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020;383:120-128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
88. Lee WJ, Cheng H, Whitney BM, Nance RM, Britton SR, Jordahl K, Lindstrom S, Ruderman SA, Kitahata MM, Saag MS, Willig AL, Burkholder G, Eron JJ, Kovacic JC, Björkegren JLM, Mathews WC, Cachay E, Feinstein MJ, Budoff M, Hunt PW, Moore RD, Keruly J, McCaul ME, Chander G, Webel A, Mayer KH, Delaney JA, Crane PK, Martinez C, Crane HM, Hao K, Peter I. Polygenic risk scores point toward potential genetic mechanisms of type 2 myocardial infarction in people with HIV. *Int J Cardiol*. 2023;383:15-23. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2023.04.058>
89. Ghasemzadeh N, Kim N, Amlani S, Madan M, Shavadia JS, Chong AY, Bagherli A, Bagai A, Saw J, Singh J, Dehghani P. A Review of ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients with COVID-19. *Heart Fail Clin.* 2023;19(2):197-204. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2022.08.007>

Для цитирования: Шимохина Н.Ю., Евсюков А.А., Шнейдер Н.А., Каскаева Д.С., Кудратов С.Х. Патофизиология инфаркта миокарда: исторические очерки и новые горизонты. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(6): 259-277. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-259-277

To cite: Shimokhina N.Yu., Evsyukov A.A., Schneider N.A., Kaskaeva D.S., Kudratov S.H. Pathophysiology of myocardial infarction: historical essays and new horizons. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;14(6): 259-277. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-6-259-277