

СПОСОБНОСТЬ ДИПЕПТИДА N(2)-L-АЛАНИЛ-L-ГЛУТАМИНА ВОССТАНАВЛИВАТЬ ФУНКЦИЮ ИШЕМИЗИРОВАННОГО МИОКАРДА

Е.А. СЕНОКОСОВА¹, С.С. КРУТИЦКИЙ¹, Е.А. ВЕЛИКАНОВА¹, А.В. ЦЕПОКИНА¹,
А.А. КУЗЬМИНА¹, В.М. ТРЕТЬЯК², С.В. ДЕНИСОВА², О.В. ГРУЗДЕВА¹,
Л.В. АНТОНОВА¹, Е.В. ГРИГОРЬЕВ^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых
заболеваний», Кемерово, Россия

²Государственное бюджетное образовательное учреждение «Кемеровская государственная
медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия

Цель. Оценить кардиопротективный эффект дипептида глутамина («Дипептивен»/ N(2)-L-alanyl-L-glutamine) на модели изолированного сердца крысы.

Материалы и методы. Изолированные сердца лабораторных крыс перфузировали по методу Лангендорф (n=14). Сердца опытной группы в период реперфузии перфузировали стандартным раствором с входящим в его состав дипептидом глутамина. Контрольная группа исключала фармакологическое воздействие. В ходе экспериментов были зарегистрированы физиологические параметры изолированных сердец. Миокардиальный отток исследован на предмет транслокации маркёров повреждения сердца биохимическими и иммуноферментными методами. Также была оценена флуоресценция кофермента дыхательной цепи NADH в ткани миокарда методом лазерно-индуцированной флуоресценции.

Основные результаты. При восполнении дефицита глутамина в клетках изолированные сердца без увеличения ЧСС и СКП восстановили свою сократительную способность. В присутствии препарата уровни тропонина I и NO были статистически значимо ниже по сравнению с исходными и контрольными значениями. Динамика транслокации внутриклеточных ферментов в опытной группе в целом не отличалась от контроля, в обеих группах значения на реперфузии находились выше, чем на исходной точке. В группе с добавлением препарата в реперфузионный период уровни СБСЖК и общей концентрации органических перекисей были статистически выше исходных и контрольных значений. Перегрузка дыхательной цепи электронами во время ишемии произошла в обеих группах, однако восстановление, не имеющее статистической значимости, наблюдалось в опытной группе.

Заключение. Вследствие добавления дипептида глутамина в перфузионный раствор в реперфузионном периоде удалось добиться стабилизации структурных белков кардиомиоцитов и восстановления насосной функции. Тем не менее, защита миокарда от окислительного стресса оказалась несостоятельной. Вероятно, «Дипептивен» следует использовать в сочетании с другими фармацевтическими препаратами, способными снизить продукцию активных форм кислорода.

Ключевые слова: изолированное сердце, кардиоплегический арест, ишемия и реперфузия, N(2)-аланил-L-глутамина, дипептида глутамин, лазерно-индуцированная флуоресценция.

ABILITY OF N(2)-L-ALANYL-L-GLUTAMINE TO RESTORE THE FUNCTION OF ISCHEMIC MYOCARD

Е.А. SENOKOSOVA¹, S.S. KRUTITSKIY¹, E.A. VELIKANOVA¹, A.V. TSEPOKINA¹,
A.A. KUZMINA¹, V.M. TRETJAK², S.V. DENISOVA², O.V. GRUZDEVA¹, L.V. ANTONOVA¹,
E.V. GRIGORIEV^{1,2}

¹Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases",
Kemerovo, Russia

²Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia

The purpose. The goal of this study was to assess the revitalizing effects of N(2)-L-alanyl-L-glutamine («Dipeptiven») on ischemic heart rate.

Materials and methods. Isolated hearts of laboratory rats were perfused by Langendorff method (n=7). After

global cardioplegic ischemia hearts of experimental group were perfused by standard solution with N(2)-L-alanyl-L-glutamine. Control group was excluded from the pharmaceuticals on reperfusion. Physiological indices of the hearts were fixed. Classic and highly specific markers of myocardial damage were studied by using biochemistry methods and ELISA. NADH dynamics in the myocardial tissue were also recorded.

Main Results. Levels of troponin I and NO were significantly lower than baseline and control values. Changes in intracellular translocation enzymes fluctuated at low values and were not significantly different from control during reperfusion, but significantly higher than the original translocation. Level of H-FABP and formation of peroxides were significantly higher in compares with original values. Respiratory chain of both groups was overloaded by electrons during the ischemia.

Conclusions. The structure of contractile proteins was stabilized by reperfusion solution with N(2)-L-alanyl-L-glutamine. However, protection of cardiomyocytes was ineffective from oxidative stress. «Dipeptiven» should be used in combination with other pharmaceuticals.

Keywords: isolated heart, cardioplegic arrest, ischemia and reperfusion, N(2)-L-alanyl-L-glutamine, laser induced fluorescence

Введение

Болезни системы кровообращения (БСК) занимают лидирующие позиции среди причин смертности и инвалидизации трудоспособного населения развитых стран мира. В частности, в Российской Федерации в 2014 году БСК стали основанием смерти в 50,4% случаев. Ишемическая болезнь сердца – наиболее распространенная форма БСК [1]. Одной из основных причин ишемии миокарда является стеноз или тромбоз собственных артерий сердца. Поэтому, учитывая степень поражённости и причину патологии, выбор падает на определенный вид лечения: аортокоронарное шунтирование либо стентирование. Возобновление притока крови – самый эффективный способ прекращения действия патогенных факторов ишемии миокарда и устранения последствий их влияния на сердце. Однако при неадекватных защитных мероприятиях миокард попадает под воздействие эффектов реперфузии, угнетающих его физиологию и восстановление. Основные эффекты: рост образования активных форм кислорода, высокая проницаемость мембран клеток для Ca^{2+} , несостоятельность митохондриального аппарата образовывать энергию вследствие как дефицита субстратов во время ишемии, так и повреждающего действия АФК на мембрану митохондрий [2]. Исходя из вышесказанного, можно определить ряд стратегий, направленных на коррекцию одного или нескольких пагубных влияний ишемии и реперфузии. Субстратное обеспечение – перспективное направление в силу того, что может восполнить дефицит субстратов цикла Кребса и наладить синтез энергии. Например, можно компенсировать истощенный резерв аминокислот, добавив их в состав перфузионного раствора. Аминокислота –

глутамин в организме может синтезироваться *de novo* и ранее считалась заменимой. Сейчас глутамин классифицируется как условно-незаменимая аминокислота при стрессе: при повышении в тканях содержания свободных радикалов, повреждающих клетки, потребность в глутамине увеличивается. Этот процесс происходит в случае ишемии и реперфузии миокарда [3].

Цель исследования

Оценить кардиопротективный эффект дипептида глутамина на модели изолированного сердца крысы.

Материалы и методы

Эксперименты были проведены на здоровых взрослых самцах крыс линии Wistar весом 300 ± 50 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария без ограничения в пище и воде. Эксперименты и процедуры над лабораторными животными были проведены в соответствии с правилами Европейской конвенции (Страсбург, 1986).

Перфузия по Langendorff

Животных анестезировали внутрибрюшинно тиопенталом натрия (25 мг/кг). Посредством торакотомии сердца были вырезаны и быстро погружены в раствор Кребса-Хензеляйта ($T = 4\text{Co}$). Далее их каниюлировали через аорту к системе перфузирования с подачей раствора Кребса-Хензеляйта следующего состава (ммоль/л): NaCl – 118; $NaHCO_3$ – 25; глюкоза – 11; KCl – 4,8; KH_2PO_4 – 1,2; $MgSO_4$ – 1,2; $CaCl_2$ – 1,2. Раствор был обогащен смесью газов - 95% O_2 и 5% CO_2 . pH находился в диапазоне от 7.3-7.4, температура перфузата поддерживалась на отметке

37-38 °С. Перфузия проходила при постоянном давлении 80 см вод. ст. в течение всех этапов эксперимента.

Протокол перфузирования

Адаптивная перфузия – 20 мин; гипоперфузия (20 мл/ч) охлаждённым (4°C) кардиоплегическим раствором («Кустодиол», Др. Франц Кёлер Хеми ГмбХ, Германия) – 8 мин; глобальная кардиоплегическая ишемия – 240 мин; реперфузия – 30 мин. Сердца опытной группы в начальные 8 мин реперфузии перфузировали раствором Кребса-Хензеляйта с входящим в его состав N(2)-L-аланил-L-глутамин («Дипептивен», Фрезениус Каби Австрия ГмбХ, Австрия) в терапевтической дозе, пересчитанной на массу сердца крысы (13,6 мг/мл).

Группы сравнения: опытная группа сердец «Дипептивен» (n=7), перфузируемая по вышеописанному протоколу. Контрольная группа (n=7) исключала фармакологическое воздействие.

Регистрация динамики флуоресценции одного из основных участников окислительного метаболизма – восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида (НАДН) осуществлена на комплексе многофункциональной лазерной диагностики «ЛАКК-М», НПП «Лазма» (Россия).

Исследуемые параметры

Оценена динамика скорости коронарного протока (СКП, мл/мин), а также частота сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин), давления, развиваемого левым желудочком (ДРЛЖ, mm Hg), при помощи введенного в его полость латексного баллончика, который был соединен с датчиком давления, встроенного в аппарат для физиологических исследований MP36 («Biorac Systems, Inc», США).

Активность ферментов креатинфосфокиназы миокардиальной фракции (КФК-МБ, Ед/л), лактатдегидрогеназы (ЛДГ, Ед/л), аспаргатаминотрансферазы (АСТ, Ед/л) оценена методом ферментативной кинетики на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i («ThermoFisherScientific», Финляндия). Концентрации сердечного белка, связывающего жирные кислоты (сБСЖК, нг/мл) сердечного тропонина (Troponin I, пг/л) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов Nuscult biotech (США) и Cusabio (КНР). Количественное определение перекиси и оксида азота (NO) также установле-

но ИФА исследованиями при помощи наборов Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG (Австрия) и R&G (США).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы «Statistica 10.0». Достоверность различий определяли с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни для несвязных пар и критерием Вилкоксона для зависимых групп. Различия между группами принимали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде графиков по медиане и квартильному размаху.

Обсуждение

Скорость коронарного протока в контрольной группе постепенно снижалась на всём временном отрезке реперфузии, в то время как введение препарата сопутствовало сохранению исходных значений данного показателя, что исключает процесс расширения сосудов при реперфузии как адаптивного механизма (рис. 1а). На начальном этапе реперфузии в контрольной группе частота сердечных сокращений изолированных сердец имела статистически значимое увеличение относительно исходных значений со 192,0 (186,0; 200,0) уд/мин до 297,0 (290,0; 303,0) уд/мин (рис. 1б). Группа «Дипептивен» показала обратный результат, что не исключает стэндинга миокарда. На клеточном уровне развитие стэндинга связано с нарушением проницаемости клеточных мембран кардиомиоцитов, что биохимически проявляется продолжающимся выходом в кровь цитозольного сБСЖК [4]. Повышение данного показателя было получено и в наших экспериментах. Известно, что состояние стэндинга ведет к неуклонному угнетению насосной функции сердца. Давление, развиваемое левым желудочком в группе «Дипептивен», увеличилось на 10 мин реперфузии до 87,0 (85,0; 98,0) mm Hg и к 30 мин вернулось к исходному уровню 66,5 (62,0; 75,0) mm Hg (рис. 1в). При восполнении дефицита глутамин в клетках изолированные сердца смогли без увеличения ЧСС и СКП за счёт способности камер принять и вытолкнуть больший объём перфузионного раствора восстановить свою сократительную способность, нивелируя в некоторой степени процесс стэндинга.

Сердечный БСЖК является небольшим белком, локализованным в цитоплазме в раство-

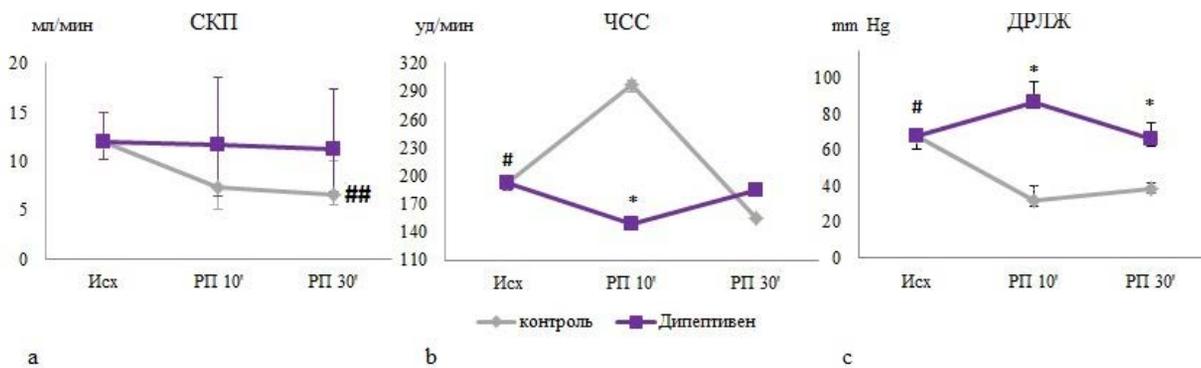


Рисунок 1. Изменение параметров СКП (а), ЧСС (б), ДРЛЖ (с)

Исх – исходные значения; РП10' – 10 мин реперфузионного периода; РП30' – 30 мин реперфузионного периода;

* $p < 0.05$, относительно значений контрольной группы;

$p < 0.05$, относительно значений контрольной на всех точках реперфузионного периода, а также относительно значений группы «Дипептивен» на РП10';

$p < 0.05$, относительно исходных значений.

ренной форме, вне связи с другими белками он одним из первых высвобождается в кровь при повреждении миокарда [5]. Нарастание уровня сБСЖК в оттекаемом перфузате в опытной группе на протяжении всего периода реперфузии не имело статистически значимого отличия от такового в контроле (рис. 2а). Исходный уровень сБСЖК составил 1,0 (0,8; 2,0) нг/мл и на фоне введения препарата к 10 мин реперфузии увеличился в 20 раз, достигнув 20,0 (17,7; 21,0) нг/мл. Однако к концу эксперимента показатель снизился до 9,0 (8,7; 11,3) нг/мл, что, тем не менее, в 9 раз превосходило исходный уровень. Если учитывать невысокий выход внутриклеточных ферментов в миокардиальный отток, то данная динамика транслокации сБСЖК может характеризовать немасштабные деструктивные изменения сарколеммы, но охватывающие её целиком в период реперфузии.

Характер прямой, отражающей активность ЛДГ в реперфузионный период, в опытной группе отличался постепенным ростом активности фермента в перфузате к концу эксперимента: исходный уровень: 1,0 (1,0; 5,0) Ед/л, на 10 мин реперфузии: 4,0 (1,0; 15,0) Ед/л, на 30 мин реперфузии: 6,0 (3,5; 9,0) Ед/л. Тогда как в группе контроля данный показатель снизился к 30 мин реперфузии с 7,0 (3,0; 19,0) Ед/л до 4,0 (1,0; 16,0) Ед/л, что свидетельствует о незначительном снижении внутриклеточного рН. В группе «Дипептивен» транслокация внутриклеточного фермента КФК-МБ на 10 мин реперфузии составила 8,0 (5,0; 18,0) Ед/л и была статистически значимо выше исходного уровня 1,0 (1,0; 2,0) Ед/л

(рис. 2б). Ферментативная активность АСТ к 10 мин реперфузии в обеих группах увеличилась в 15 раз, но только в опытной к 30 мин была статистически значимо ниже относительно контрольных значений (рис. 2г). По полученным данным можно заключить следующее: скорость процессов цитолиза в группе «Дипептивен» ниже и стабилизация сарколеммы после ишемии и реперфузии произошла более быстрыми темпами.

Доказано, что глутамин играет ключевую роль в регуляции синтеза глутатиона – трипептида, состоящего из глутамата, цистеина и глицина.

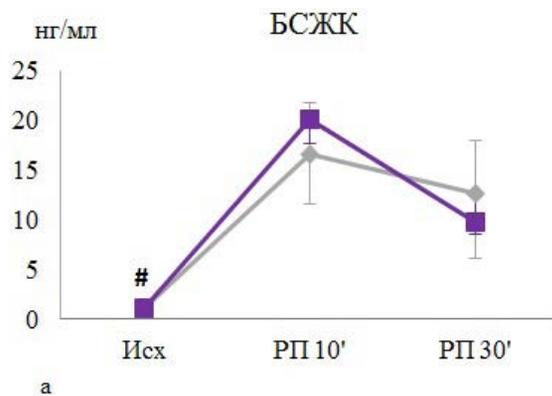


Рисунок 2. Транслокация маркёров повреждения миокарда БСЖК (а)

Исх – исходные значения; РП10' – 10 мин реперфузионного периода; РП30' – 30 мин реперфузионного периода;

* $p < 0.05$, относительно значений контрольной группы;

$p < 0.05$, относительно значений контрольной и опытной групп на всех точках реперфузии;

$p < 0.05$ относительно исходных значений.

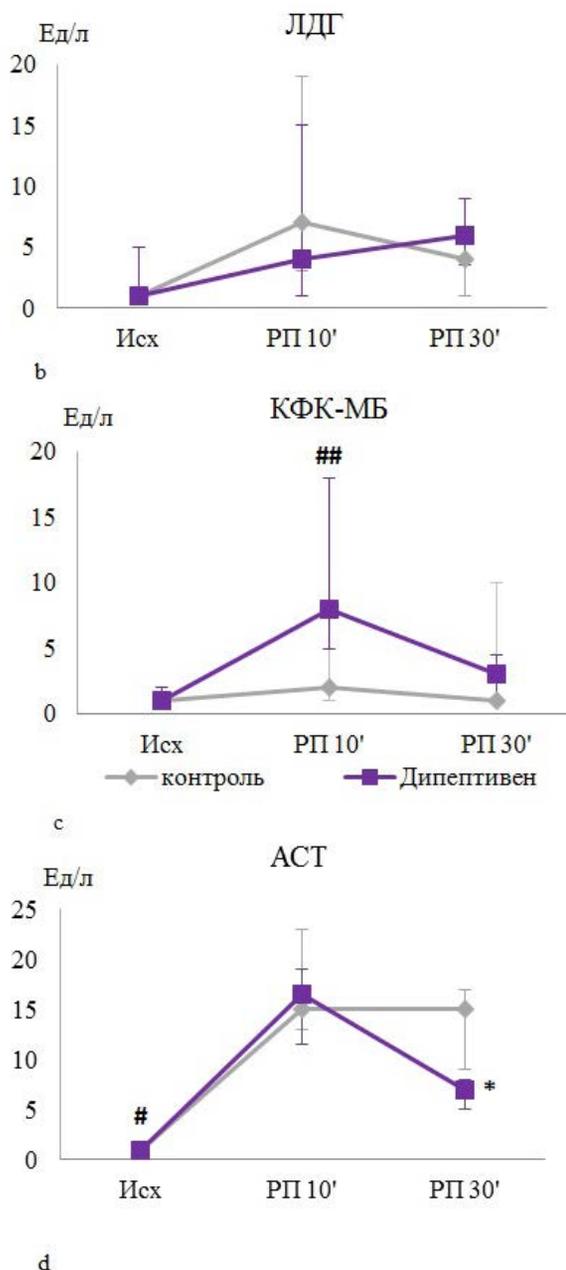


Рисунок 2. Транслокация маркёров повреждения миокарда ЛДГ (а), КФК-МБ (б), АСТ (в)

Исх – исходные значения; РП10' – 10 мин реперфузионного периода; РП30' – 30 мин реперфузионного периода; * $p < 0.05$, относительно значений контрольной группы; # $p < 0.05$, относительно значений контрольной и опытной групп на всех точках реперфузии; ## $p < 0.05$ относительно исходных значений.

Глутатион защищает клетки от окислительного повреждения [3, 6]. Уровень общей концентрации органических перекисей, указывающий на степень образования АФК, в опытной группе был статистически значимо выше на всём периоде реперфузии по сравнению с контролем (рис. 3а), что, возможно, подтверждается высоким выходом сБСЖК через поврежденную мембрану. Также

на фоне присутствия препарата в перфузионном растворе и, как следствие, более выраженного окислительного стресса, в 3,2 раза статистически значимо понизилась концентрация NO в сравнении с исходным уровнем (рис. 3б).

Причина может быть следующей: при вновь поступившем кислороде NO перешёл в форму ONOO- (сильного окислителя – пероксинитрита), который способствует повреждению мембран эндотелиоцитов совместно с другими АФК [7]. Вероятно, концентрация препарата была недостаточной для адекватного синтеза глутатиона и последующей защиты кардиомиоцитов.

Добавление в перфузионный раствор «Дипептивена» обеспечило статистически значимое снижение уровня тропонина I в оттекаемом перфузате на всём периоде реперфузии с минимумом на 30 мин – 11,0 (8,8; 13,4) пг/л, указывая на меньшую напряженность стенок миокарда (рис. 3в) [8]. Данный эффект снижения сердечного тропонина уже был получен при периоперационном использовании N(2)-L-аланин-L-глутамин у пациентов в дозе 0,4 мг/кг/сут на протяжении 1-х суток [9]. Настоящий эффект снижения тропонина I, возможно, связан со снижением концентрации NO. Скорее всего, присутствует следующая связь процессов: взаимодействие кислорода с оксидом азота на реперфузии приводит к образованию пероксинитрита в сосудистой стенке. Пероксинитрит индуцирует перикисное окисление липидов в мембранах, вызывает одонитевые разрывы ДНК, ингибирует митохондриальное дыхание, активирует тканевые металлопротеиназы, которые и участвуют в деградации тропонина I [10].

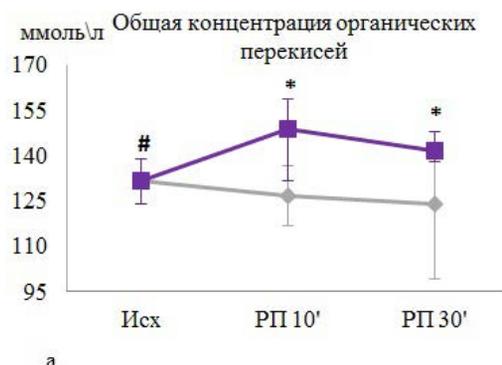


Рисунок 3. Динамика органических перекисей (а)
Исх – исходные значения; РП10' – 10 мин реперфузионного периода; РП30' – 30 мин реперфузионного периода; * $p < 0.05$, относительно значений контрольной группы; # $p < 0.05$, относительно значений опытной и контрольной групп на всех точках реперфузии; ## $p < 0.05$, относительно исходных значений.

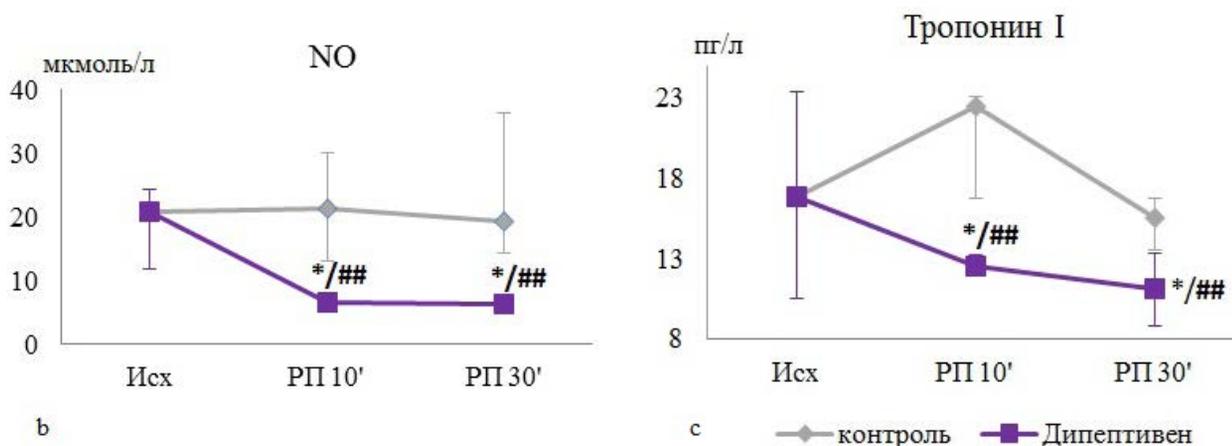


Рисунок 3. Динамика оксида азота (b) и сердечного тропонина (c)

Исх – исходные значения; РП10' – 10 мин реперфузионного периода; РП30' – 30 мин реперфузионного периода;

* $p < 0.05$, относительно значений контрольной группы;

$p < 0.05$, относительно значений опытной и контрольной групп на всех точках реперфузии;

$p < 0.05$, относительно исходных значений.

Таким образом, установлено, что «Дипептивен», входящий в состав раствора Кребса-Хензелята, вызвал более выраженный окислительный стресс, уменьшение продукции NO, которые привели к статистически значимому снижению концентрации тропонина I в миокардиальном оттоке, а также к вероятной эндотелиальной дисфункции. Уровень сБСЖК на реперфузионном периоде статистически значимо превышал доишемические значения. Эти совокупные данные указывают на то, что добавление в перфузионный раствор препарата способствовало стабилизации структуры и функционирования только сократительных белков, но не уменьшило образования АФК и не привело к стойкой стабилизации клеточной мембраны после 4 – часовой кардиоплегической ишемии. Можно предположить, что глутамин в период реперфузии увеличил энергообразование и улучшил сократительную функцию оставшихся жизнеспособных кардиомиоцитов, и в некоторой степени поспособствовал восстановлению функции «оглушенных» клеток.

Применение лазерно-флуоресцентного анализа в экспериментальной модели изолированного сердца продемонстрировало свою эффективность [11]. Описывая характер изменения флуоресценции кофермента НАДН (рис.4), можно выделить следующие особенности: если в контрольной группе, несмотря на удовлетворительный показатель перекисного статуса, зафиксировано неуклонное угасание флуоресценции кофермента, то группе «Дипептивен» присуще деление прямой графика на отрезки спада и подъема. Однако ни в одной группе не произо-

шло возврата флуоресценции до исходного уровня. В обеих группах отмечена перегрузка дыхательной цепи электронами во время ишемии. Незначительное восстановление имела группа «Дипептивен».

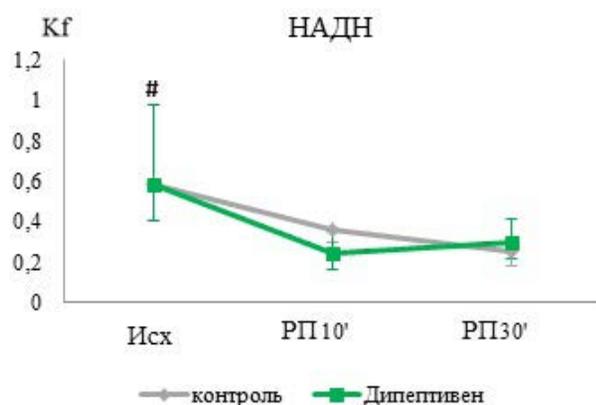


Рисунок 4. Динамика флуоресценции НАДН

Исх – исходные значения; РП10' – 10 мин реперфузионного периода; РП30' – 30 мин реперфузионного периода;

$p < 0.05$, относительно значений опытной и контрольной групп на всех точках реперфузии.

Выводы

1. Введение дипептида глутамата в состав перфузионного раствора в период реперфузии изолированного сердца оказало стабилизирующий эффект на структуру сократительных белков.
2. Препарат в концентрации 13,6 мг/мл не поспособствовал защите клеток от окислительного повреждения.
3. Целесообразнее применять «Дипептивен» в комплексе с другим препаратом, обладающим

более выраженным эффектом в отношении защиты клеток от АФК.

Средства на проведение исследования были получены по программе УМНИК из Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере. Исследование выполнено в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

1. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2014. Болезни и аномалии системы кровообращения. М; 2015.

Bokeriya L.A., Gudkova R.G. Serdechno-sosudistaya khirurgiya – 2014. Bolezni i anomalii sistemy krovoobrashcheniya. Moscow; 2015. [In Russ].

2. Маслов Л.Н., Халиулин И.Г. Ишемическое посткондиционирование сердца. Анализ экспериментальных и клинических данных. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015; (3):37-46. doi:10.17802/2306-1278-2015-3-37-46.

Maslov L.N., Khaliulin I.G. Ischemic postconditioning of heart. Analysis of experimental and clinical data. Complex Issues of Cardiovascular Diseases . 2015;(3):37-46. [In Russ]. doi:10.17802/2306-1278-2015-3-37-46.

3. Ложкин С.Н., Тиканадзе А.Д., Тюрюмина М.И. Глутамин и его роль в интенсивной терапии. Вестник интенсивной терапии. 2003; 4: 64-69.

Lozhkin S.N., Tikanadze A.D., Tjurjumina M.I. Glutamin i ego rol v intensivnoy terapii. Intensive care herald. 2003; 4: 64-69. [In Russ].

4. Андрюков Б.Г., Гельман Е.А., Габасова Т.В., Логинова Т.В., Демьяненко Н.Б., Матвеев О.Н. Уровень в крови белка, связывающего жирные кислоты, в первые часы после острой ишемии миокарда после проведения успешного тромболизиса: прогноз и рискметрия осложнений. Фундаментальные исследования. 2008; 2: 25-27.

Andrjukov B.G., Gelman E.A., Gabasova T.V., Loginoва T.V., Demjanenko N.B., Matveev O.N. Uroven v krovi belka, svyazyvajushhego zhirnye kisloty, v pervye chasy posle ostroj ishemii miokarda posle provedeniya uspeshnogo trombolizisa: prognoz i riskometrija oslozhnenij. Fundamental research. 2008; 2: 25-27. [In Russ].

5. *Hermens W.T. Mechanisms of protein release*

from injured heart muscle. Dev Cardiovasc. Med. 1998; 205:85-98.

6. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Новичкова М.Д. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов. Успехи биологической химии. 2014; 54:299–348.

Kalinina E.V., Chernov N.N., Novichkova M.D. Rol glutationa, glutationtransferazy i glutaredoksina v reguljacii redoks-zavisimyh processov. Uspehi biologicheskoy himii. 2014; 54:299–348. [In Russ].

7. *Markov H.M. Nitrous oxide and atherosclerosis. nitrous oxide, Dysfunction of Vascular Endothelium, and Pathogenesis of Atherosclerosis. Cardiology. 2009; 49(11): 64-74.*

8. *Jaffe A.S., Wu A.H.B. Troponin Release-Reversible or Irreversible Injury? Should We Care? Clin. Chem. 2012; 58: 1148-1150.*

9. Ломиворотов В.В., Ефремов С.М., Шмырев В.А., Пономарев Д.Н., Святченко А.В., Князькова Л.Г. Кардиопротективные эффекты глутамина у пациентов с ишемической болезнью сердца, оперированных в условиях ИК. Анестезиология и реаниматология. 2012; 2: 14-18.

Lomivorotov V.V., Efremov S.M., Shmirev V.A., Ponomarev D.N., Syvatchenko A.V., Knyazkova L.G. Glutamine cardioprotective effects in patients with ischemic heart disease, operated under cardiopulmonary bypass. Russian journal of Anaesthesiology and Reanimatology. 2012; 2:14-18. [In Russ].

10. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. Новосибирск; 2008; 284 с.

Menshhikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z., Bondar I.A., Trufakin V.A. Okislitelnyj stress: Patologicheskie sostojaniya i zabolevaniya. Novosibirsk; 2008; 284 с. [In Russ].

11. Салмин В.В., Салмина А.Б., Фурсов А.А., Фролова О.В., Лалетин Д.И., Фурсов М.А. и др. Использование флуоресцентной спектроскопии для оценки ишемического повреждения миокарда. 2011; 2(4):142-157.

Salmin V.V., Salmina A.B., Fursov A.A., Frolova O.V., Laletin D.I., Fursov M.A. et al. Application of fluorescence spectroscopy for assesment of myocardial ischemic injury. Journal of Siberian Federal University. 2011; 2(4):142-157. [In Russ].

Статья поступила 20.06.2016.

Для корреспонденции:

Сенокосова Евгения Андреевна

Адрес: 650002, г. Кемерово,

Сосновый бульвар, д. 6

Тел. +7(3842) 64-38-02,

E-mail: sergeewa.ew@yandex.ru

For correspondence:

Senokosova Evgeniya

Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

Tel. +7(3842) 64-38-02,

E-mail: sergeewa.ew@yandex.ru