

УДК 616-092

# Молекулярные корреляты острого инфаркта миокарда в эксперименте и клинике

Лебедева М.А.<sup>1</sup>, Медведева Ю.С.<sup>1</sup>, Алчинова И.Б.<sup>2</sup>, Полякова М.В.<sup>1</sup>, Яковенко Е.Н.<sup>1</sup>, Арутюнян А.В.<sup>3</sup>, Баранов М.В.<sup>2</sup>, Карганов М.Ю.<sup>1</sup>

- <sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8  
<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт космической медицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России. 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28  
<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константина» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт». 188300, Ленинградская обл., Гатчина, мкр. Орлова роща, д. 1

**Цель:** моделирование ишемического инфаркта миокарда на крысах, оценка его выраженности с помощью инструментальных методов и сопоставление выявленных сдвигов в сывороточном гомеостазе с изменениями, наблюдаемыми у пациентов с инфарктом в клинике. **Методы:** моделирование инфаркта миокарда путем необратимой окклюзии нисходящей ветви левой коронарной артерии, иммуноферментный анализ, гистология, морфометрия, лазерная корреляционная спектроскопия. **Результаты:** адекватность моделирования подтверждена тем, что показано повышенное содержание мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови крыс, зафиксированы характерные изменения в миокарде гистологическими и морфометрическими методами. Обнаружены сдвиги в субфракционном составе сыворотки крови экспериментальных животных и пациентов с инфарктом миокарда по сравнению с контролем. **Заключение:** использование лазерной корреляционной спектроскопии может оказаться перспективным в качестве дополнительного к общепринятым методам диагностики и для оценки эффективности проводимой терапии.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда; мозговой натрийуретический пептид; лазерная корреляционная спектроскопия; маркеры инфаркта; гистология миокарда.

**Для цитирования:** Лебедева М.А., Медведева Ю.С., Алчинова И.Б., Полякова М.В., Яковенко Е.Н., Арутюнян А.В., Баранов М.В., Карганов М.Ю. Молекулярные корреляты острого инфаркта миокарда в эксперименте и клинике. Патогенез. 2018; 16(3): 50–56

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.03.50-56

**Для корреспонденции:** Карганов Михаил Юрьевич, e-mail: mkarganov@mail.ru

**Финансирование.** Исследование частично поддержано Федеральным медико-биологическим агентством, шифр темы — «Инфаркт».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 11.04.2018

## Molecular correlates of acute myocardial infarction in experiments and clinical setting

Lebedeva M.A.<sup>1</sup>, Medvedeva Yu.S.<sup>1</sup>, Alchinova I.B.<sup>2</sup>, Polyakova M.V.<sup>1</sup>, Yakovenko E.N.<sup>1</sup>, Arutyunyan A.V.<sup>3</sup>, Baranov M.V.<sup>2</sup>, Karganov M.Yu.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltijskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

<sup>2</sup> Research Institute for Space Medicine of the Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Biomedical Agency of Russia. 115682, Orekhoviy Blvd. 28, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> B.P. Konstantinov Petersburg Institute of Nuclear Physics, microdistrict Orlova Roshcha 1, Gatchina of the Leningrad Region 188300, Russian Federation

**Objective:** to model ischemic myocardial infarction in rats, to assess its severity using instrumental methods, and to compare the detected shifts in serum homeostasis with the changes observed in patients with infarction in clinical settings. **Methods:** modeling of myocardial infarction by irreversible occlusion of the descending branch of the left coronary artery, enzyme immunoassay, histology, morphometry, and laser correlation spectroscopy. **Results:** the adequacy of the simulation in rats was confirmed by increased serum content of brain natriuretic peptide and characteristic changes in the myocardium detected by histological and morphometric methods. The serum subfractional composition of experimental animals and patients with myocardial infarction was demonstrated to be different from the control. **Conclusion:** laser correlation spectroscopy may be a promising method to supplement generally accepted diagnostic methods and can be used to assess the effectiveness of administered therapy.

**Key words:** acute myocardial infarction; brain natriuretic peptide; laser correlation spectroscopy; infarction markers; myocardial histology.

**For citation:** Lebedeva M.A., Medvedeva Yu.S., Alchinova I.B., Polyakova M.V., Yakovenko E.N., Arutyunyan A.V., Baranov M.V., Karganov M.Yu. [Molecular correlates of acute myocardial infarction in experiments and clinical setting]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2018; 16(3): 50–56 (in Russian)

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2018.03.50-56

**For correspondence:** Karganov Mikhail Yur'evich, e-mail: mkarganov@mail.ru

**Funding.** The study was partially funded by the Federal Biomedical Agency (code: Infarction).

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Received:** 11.04.2018

## Введение

Проблема клинической терапии острого инфаркта миокарда не утрачивает своей актуальности. Утрата кардиомиоцитов ведет к развитию постинфарктной хронической сердечной недостаточности, что снижает качество и продолжительность жизни. В связи с этим не теряют своей актуальности модели перманентной ишемии. Они позволяют более детально изучить патофизиологические процессы, происходящие в миокарде при поражении коронарного русла.

Острый инфаркт миокарда приводит к развитию каскада биохимических, нейрогуморальных и иммунных процессов, которые происходят как в самой сердечной мышце, так и на системном уровне. Это обуславливает необходимость изучения изменения как отдельных аналитов, являющихся маркерами инфаркта, так и интегральной оценки изменений гомеостаза.

*Целью настоящей работы* является моделирование ишемического инфаркта миокарда на крысах, оценка его выраженности с помощью инструментальных методов и сопоставление выявленных сдвигов в сывороточном гомеостазе с изменениями, наблюдаемыми у пациентов с инфарктом в клинике.

Задачи исследования:

1. На модели экспериментального инфаркта миокарда подтвердить наличие и оценить степень некротического повреждения сердечной мышцы после окклюзии с помощью гистологических и морфометрических методов.
2. Определить в сыворотке крови содержание мозгового натрийуретического пептида, выполняющего роль маркера в диагностике развития миокардиального некроза.
3. Использовать метод лазерной корреляционной спектроскопии для оценки общего направления изменений в сывороточном гомеостазе при развитии экспериментального инфаркта миокарда у крыс и у пациентов с этим заболеванием в клинике.

## Материалы и методы исследования

Эксперименты проведены на 36 белых беспородных крысах-самцах весом 190–200 г. Животные были разделены на 3 группы: интактные животные (контроль),  $n = 12$ ; группа ложнооперированных животных,  $n = 10$ ; группа животных с инфарктом миокарда,  $n = 14$ . Инфаркт миокарда моделировали путем необратимой окклюзии нисходящей ветви левой коронарной артерии, при этом ложнооперированным животным лигатуру не перевязывали. Забор крови у крыс проводили из хвостовой вены через 3 и 14 дней после окклюзии нисходящей ветви левой коронарной артерии.

Уровень мозгового натрийуретического пептида определяли с помощью иммуноферментного анализа в сыворотке венозной крови на 14 сутки после коронарной ок-

клюзии с помощью набора («RayBiotech», США) в соответствии с рекомендациями производителя.

На 3 и 14 сутки животных выводили из эксперимента путем передозировки эфирного наркоза, вскрывали с извлечением сердца для проведения дальнейшего гистологического исследования. Сердца фиксировали в 10%-ном водном растворе нейтрального формалина с дальнейшей заливкой в парафин и изготовлением серийных поперечных срезов толщиной 5 мкм на микротоме МНС-2 по общепринятым методикам [1].

Срезы выполнены на расстоянии 4 мм от верхушки сердца и окрашены для обзорных целей гематоксилином и эозином и для оценки соединительнотканного рубца на месте инфаркта по Массону.

Весь материал исследовали с использованием биологического микроскопа ScienOp BP-20 при увеличении окуляров 7х, 10х и объективов 4х, 10х и 40х. Фотографировали цифровой камерой-окуляром для микроскопа DCM500 (500 pixels, USB 2.0).

Выраженность гистологических изменений оценивали на 3 и 14 сутки после окклюзии нисходящей ветви левой коронарной артерии. Все гистологические исследования выполнены двойным слепым методом. При этом выполнялась как качественная, так и количественная оценка структурных изменений в очаге инфаркта, периинфарктной зоне и в области рубца. Морфометрию проводили с использованием программы ImageJ Национального института здоровья (США) с набором модулей для медицинской морфометрии от Wayne Rasband.

В качестве критериев оценки функциональной морфологии миокарда были взяты следующие морфометрические показатели: протяженность и обширность инфаркта, дилатация полостей сердца, объемные плотности очага некроза миокарда, лейкоцитарной инфильтрации, функционирующего миокарда и соединительной ткани, а также площади некроза, инфильтрации, функционирующего миокарда и соединительнотканного рубца. Все объемные плотности рассчитывали методом точечного счёта с помощью окулярной стереометрической сетки Автандилова.

Субфракционный состав сыворотки крови регистрировали, используя лазерный корреляционный спектрометр ЛКС-03-«ИНТОКС», утвержденный комитетом по новой медицинской технике МЗ РФ для определения размеров микрочастиц в биологических жидкостях (Сертификат RU.C. 39.003.A № 5381) [2]. Сыворотку крови 73 пациентов обоего пола (возраст  $53,4 \pm 3,5$  года) с инфарктом миокарда и 38 здоровых добровольцев (возраст  $39 \pm 1,1$  года) были получены из Одесского национального медицинского университета. Забор крови произведен с разрешения локального Этического комитета (протокол №21 от 24.01.2002 г).



Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 8.0. Использовали критерий Манна–Уитни, отличия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

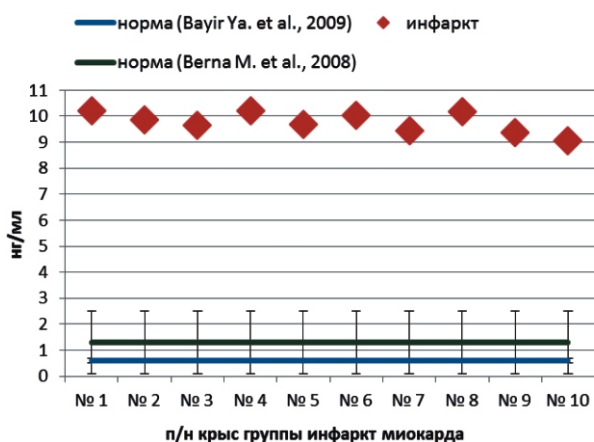


Рис. 1. Индивидуальные значения концентрации мозгового натрийуретического пептида (нг/мл) в сыворотке крови крыс на 14-е сутки после окклюзии левой коронарной артерии.

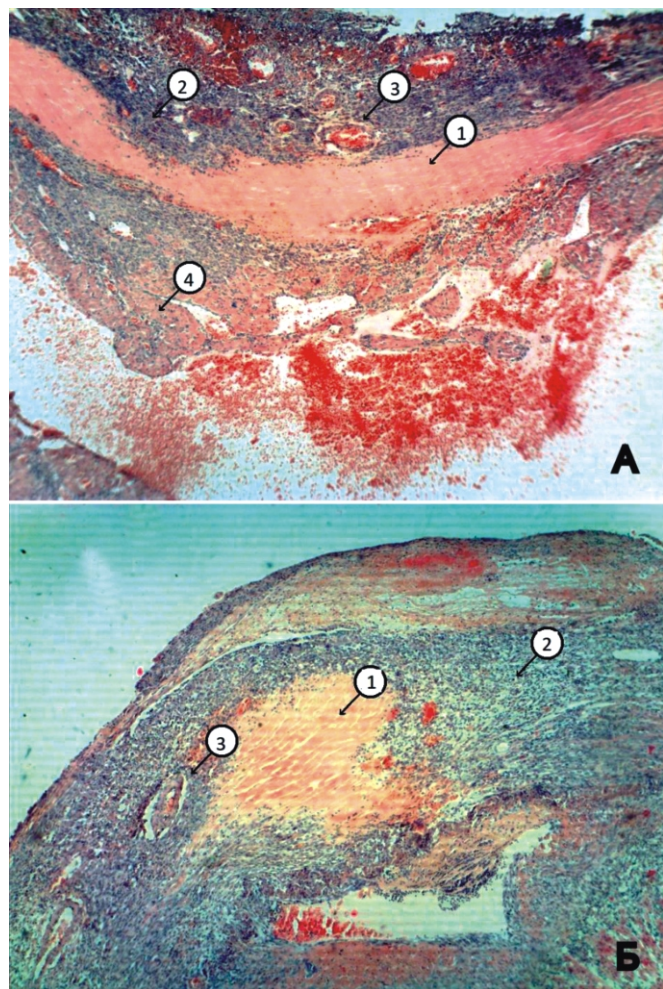


Рис. 2. Гистологический срез участка инфаркта миокарда в некротической стадии, группа инфаркт, через 3 дня после окклюзии. А — очаг коагуляционного некроза кардиомиоцитов, Б — лейкоцитарная инфильтрация. Обозначения: 1 — участок некроза кардиомиоцитов, 2 — выраженная лейкоцитарная инфильтрация, 3 — артерия, 4 — очаги здоровых кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, 4x10.

## Результаты и обсуждение

Изменения на ЭКГ, описанные нами ранее [3], оценивали по наиболее информативному у крыс II стандартному отведению. На 3-и сутки после окклюзии в II стандартном отведении ЭКГ наблюдались признаки некроза миокарда: глубокий зубец Q или комплекс QS. Глубокий зубец Q сохранялся в большинстве случаев и на 14-е сутки развития инфаркта [3]. В гистологических и биохимических исследованиях использовали животных с инфарктом, имевших эти характерные изменения. Также в этой работе было показано увеличение уровня общей активности сывороточной лактатдегидрогеназы на 3-и сутки в группе ложноперированных животных, и ее резкое повышение у крыс с развившимся экспериментальным инфарктом миокарда — по сравнению с интактными животными.

Одним из общепринятых маркеров, позволяющим оценивать сократительную возможность сердечной мышцы и прогнозирующим течение заболевания, является мозговой натрийуретический пептид. Значения, полученные в наших экспериментах, значительно превышают величины, характерные для интактных крыс [4, 5] (рис. 1).

На гистологических препаратах группы крыс с инфарктом, взятых на 3-й день после окклюзии, в отличие от контрольной группы и группы с ложной операцией, морфологическая картина миокарда левого (рис. 2) и правого желудочка различаются. В миокарде левого желудочка наблюдается отчетливый коагуляционный некроз кардиомиоцитов в виде одного крупного размера очага с четкими границами (рис. 2, А). Цитоплазма кардиомиоцитов в очаге некроза гомогенная, светло-розового цвета, ядра в состоянии кариолизиса, часть клеток фрагментированы. Вокруг очага некроза наблюдается демаркационное воспаление. Пучки мышечных волокон в этом участке истончены, наблюдается выраженный отек межмышечной стромы с лейкоцитарной инфильтрацией (рис. 2, Б). Клеточные инфильтраты, расположенные между кардиомиоцитами, содержат небольшое количество крупных макрофагов и незначительное количество элементов соединительной ткани, практически не содержащих межклеточных волокнистых структур.

При окраске по Массону (рис. 3) обнаружена картина острого инфаркта миокарда в период ярких некротических изменений и начальной стадии рубцевания, со скоплением небольшого количества молодых клеток соединительной ткани по периферии инфаркта и незначительным содержанием коллагеновых волокон.

На гистологических препаратах группы крыс с инфарктом, взятых на 14-й день после окклюзии, морфологическая картина миокарда похожа на морфологию миокарда крыс предыдущей группы. Отличия выявлены в нескольких признаках. К 14-му дню в миокарде левого желудочка размер очага коагуляционного некроза кардиомиоцитов значительно снижается, клеточные инфильтраты, расположенные между кардиомиоцитами, содержат большое количество крупных макрофагов и обилие элементов соединительной ткани, окруженных обилием грубых коллагеновых волокон. В миокарде правого желудочка наблюдается более выраженная субтотальная гипертрофия. При окраске по Массону обнаружена картина инфаркта миокарда в стадии рубцевания: крупные участки миокарда за-

мешены созревающей рыхлой неоформленной соединительной тканью со слабо-умеренной пролиферацией фибробластов, диффузно расположенными гемосидерофагами, тонкостенными новообразованными полнокровными сосудами.

Через 14 дней после окклюзии в группе крыс с экспериментальным инфарктом миокарда образуется рубцовая ткань и заметно снижается объемная плотность функционирующего миокарда по сравнению с группами «контроль» и «ложная операция», причем у последних двух групп этот показатель достоверно не отличается (рис. 4).

Исходя из полученных данных по морфометрическим и морфологическим показателям миокарда (таблица), видно, что у контрольной группы патологических изменений в сердечной ткани нет, у группы ложноперированных животных слабо выражены такие признаки, как: очаговое венозно-капиллярное полнокровие и лейкоцитарная инфильтрация. Это может означать, что проведенная ложная операция не затрагивает сердечную ткань, а имеющиеся морфологические отклонения связаны непосредственно с хирургическим вмешательством. Следовательно, все присутствующие изменения миокарда в опытной группе сопутствуют состоянию инфаркта миокарда.

Изучение сывороток крови животных методом лазерной корреляционной спектроскопии выявило ряд отличий в субфракционном составе между группами. Распределение частиц по размерам имеет трехмодальный характер: 1 — от 0 до 20,58 нм, 2 — от 20,58 до 300,41 нм, 3 — свыше 300,41 нм (рис. 5).

Зафиксировано увеличение вклада в светорассеяние мелких частиц (менее 15 нм) у групп с ложной операцией и инфарктом миокарда по сравнению с интактными крысами (рис. 5, А). Аналогичное повышение вклада в светорассеяние частиц менее 70 нм в первые часы и сутки после начала заболевания было обнаружено в кли-

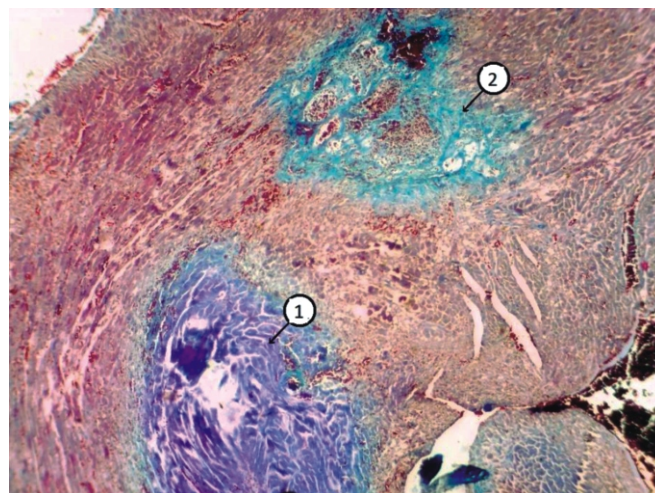


Рис. 3. Гистологический срез инфаркта миокарда, участок некроза, группа инфаркт, через 3 дня после окклюзии. Обозначения: А — участок некроза кардиомиоцитов, Б — в синий цвет окрашены коллагеновые волокна вокруг тонкостенных сосудов. Окраска соединительной ткани по Массону, 4x10.

нике [6, 7]. На 14-й день наблюдали увеличение вклада в светорассеяние в первой зоне и статистически значимое его увеличение в третьей, сопровождающееся уменьшением во второй, у оперированных крыс по сравнению с контролем (рис. 5, Б).

Учитывая размеры традиционных маркеров инфаркта (лактатдегидрогеназа, миоглобин, тропонины, белок, связывающий жирные кислоты) [8] и принимая во внимание наличие гидратной оболочки, можно утверждать, что измеренный радиус этих частиц при ЛК-спектрометрии не превышает 10 нм и, соответственно, обнаруженное нами повышение вклада в светорассеяние в этом диапазоне обусловлено, в том числе, появлением в сыворотке пе-

Таблица

Степень выраженности изучаемых морфологических признаков

Признаки	Группа "контроль"	Группа "ложная операция"	Группа "инфаркт", через 3 дня	Группа "инфаркт", через 14 дней
Венозно-капиллярное полнокровие очаговое	—	+	—	—
Венозно-капиллярное полнокровие диффузное	—	—	++	+++
Диапедезные микрогеморрагии	—	—	+++	++
Внутрисосудистая агрегация эритроцитов	—	—	+++	+++
Неравномерность окраски кардиомиоцитов	—	+	+++	+++
Гипертрофия кардиомиоцитов	—	—	+	+++
Очаги фрагментации мышечных волокон миокарда	—	—	++	+
Волнообразная деформация мышечных волокон миокарда	—	—	+	++
Наличие контрактур	—	—	+++	++
Фуксинофилия цитоплазмы	—	—	++	++
Кариолизис	—	—	+++	++
Диссоциация мышечных волокон	—	—	+++	++
Коллагеновые волокна	—	—	+	+++
Лейкоцитарная инфильтрация	—	+	+++	+

Примечание. Для оценки выраженности морфологических признаков применялись следующие условные критерии: (—) — признак не выражен; (+) — признак слабо выражен; (++) — признак умеренно выражен; (+++) — признак сильно выражен.



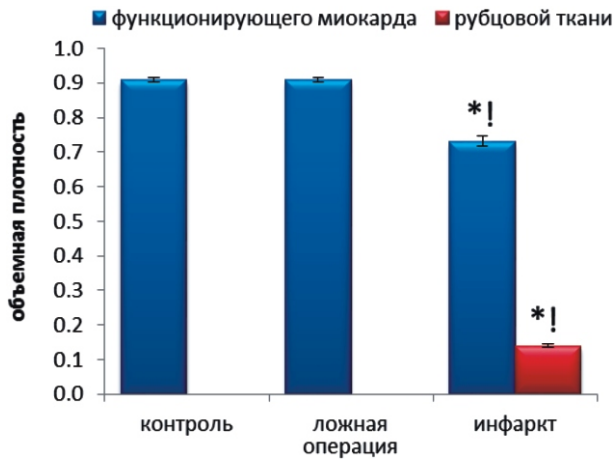


Рис. 4. Объемная плотность функционирующего миокарда и рубцовой ткани через 14 дней после окклюзии. \* — по сравнению с группой контроль,  $p < 0,05$ ; ! — по сравнению с группой ложнооперированных животных,  $p < 0,05$  (критерий Манна–Уитни).

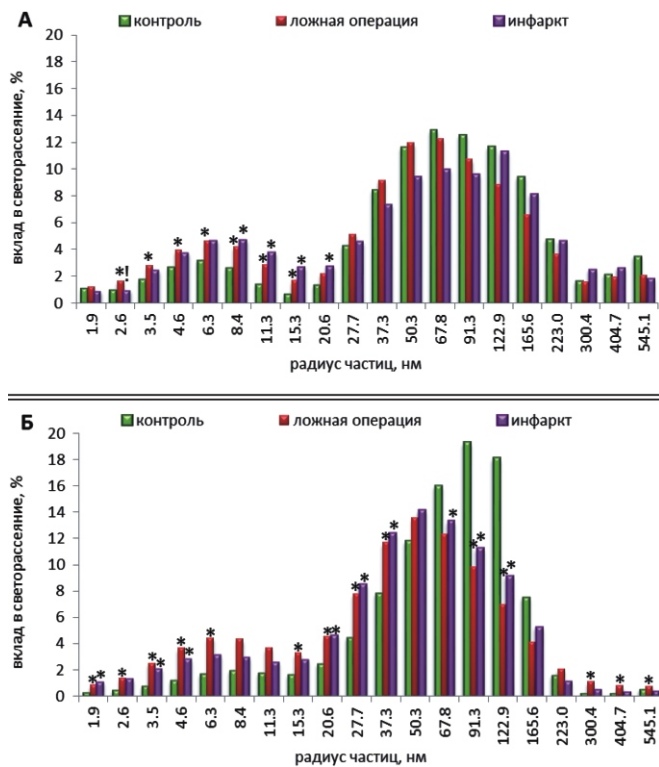


Рис. 5. Распределение по размерам частиц сыворотки крови крыс через 3 (А) и 14 (Б) дней после окклюзии. По оси абсцисс — размер частиц, нм, по оси ординат — вклад в светорассеяние, %. \* — по сравнению с контрольной группой,  $p < 0,05$ ; ! — по сравнению с группой ложнооперированных животных,  $p < 0,05$  (критерий Манна–Уитни).

речисленных веществ. В группе ложнооперированных животных также обнаружены сходные, хотя и менее выраженные, изменения в субфракционном составе сыворотки крови. Ранее нами было показано, что в группе с необратимой окклюзией левой коронарной артерии активность лактатдегидрогеназы почти в 3 раза превышала общую активность этого фермента в группе ложнооперированных животных [3]. Это может отражать вклад сердечного изофермента в общий количественный показатель

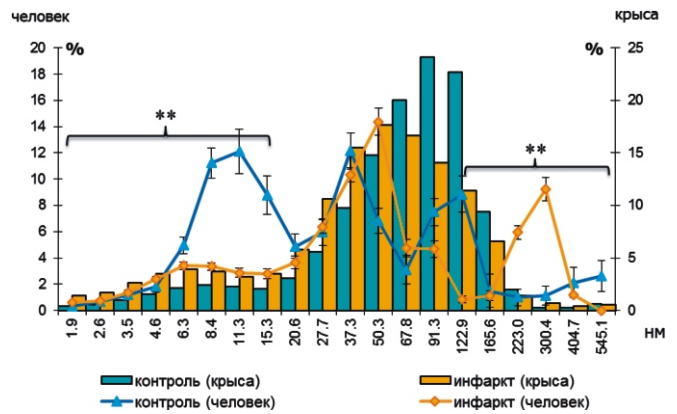


Рис. 6. Характер распределения частиц по размерам в сыворотке крови пациентов и экспериментальных животных. По оси абсцисс — размер частиц, нм, по оси ординат — вклад в светорассеяние, %. \*\* —  $p < 0,001$  (критерий Манна–Уитни).

активности [9]. Подобные изменения в содержании других компонентов сыворотки могут возникать в ответ на оперативное вмешательство.

Трудности в распространении данных, полученных в эксперименте, на клинику, связаны с тем, что пациенты с инфарктом миокарда получают терапию с первых часов заболевания, что приводит к изменению характера распределения частиц по размеру в сыворотке крови. Тем не менее, нам удалось показать, что различия по ЛК-гистограммам, выявляемые у пациентов с трансмуральным и нетрансмуральным инфарктом, сходным образом проявляются и у экспериментальных животных [3]. Это обусловило сопоставление данных по сыворотке крови пациентов с подтвержденным инфарктом миокарда и здоровых добровольцев с результатами, полученными при моделировании этого заболевания. Как видно из результатов, приведенных на рис. 6, в области 20–60 нм различия в распределении частиц по размерам в сыворотках как людей, так и экспериментальных животных имеют сходный характер.

Таким образом, обнаруженные в эксперименте и клинике сдвиги в субфракционном составе сыворотки крови, выражающиеся в увеличении вклада в светорассеяние мелких частиц и изменении соотношения частиц средних размеров, свидетельствуют об активизации воспалительных, катаболических и некротических процессов, продукты которых и определяются методом лазерной корреляционной спектроскопии.

### Заключение

Продемонстрированное в настоящем исследовании сходство интегральных сдвигов в сывороточном гомеостазе при остром инфаркте миокарда в эксперименте и клинике дает основания полагать, что использование лазерной корреляционной спектроскопии, успешно зарекомендовавшей себя в практике [10, 11] может оказаться перспективным в качестве дополнительного к общепринятым метода диагностики [12] и для оценки эффективности проводимой терапии.

## Список литературы

## References

1. Меркулов Г.А. *Курс патологистологической техники*. Л.: Медицина, 1969. 424 с.
2. Karganov M., Alchinova I., Arkhipova E., Skalny A.V. *Laser Correlation Spectroscopy: Nutritional, Ecological and Toxic Aspects*. In: *Biophysics* / Ed. A.N.Misra. Rijeka: InTech, 2012: 1-16.
3. Лебедева М.А., Медведева Ю.С., Мирзоян Р.С., Масленников Д.В., Золотов Н.Н., Карганов М.Ю. Интегральная оценка сдвигов в сыровоточном гомеостазе при экспериментальном инфаркте миокарда. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2013; 57(4): 35-40.
4. Bayir Ya., Cadirci E., Suleyman H., Halici Z., Keles M.S. Effects of Lacidipine, Ramipril and Valsartan on Serum BNP Levels in Acute and Chronic Periods Following Isoproterenol-Induced Myocardial Infarction in Rats. *Euras. J. Med.* 2009; 41: 44-48.
5. Berna M., Ott L., Engle S.K., Ackermann B. Quantification of NTproBNP in Rat Serum Using Immunoprecipitation and LC/MS/MS: a Biomarker of Drug-Induced Cardiac Hypertrophy. *Anal. Chem.* 2008; 80(3): 561-566. DOI: 10.1021/ac702311
6. Хижняк Е.В. Оценка риска развития осложнений у больных с острым инфарктом миокарда на основании исследования субфракционного состава сыворотки крови посредством лазерной корреляционной спектроскопии в сравнении с определенным тропонином I. *Медицина неотложных состояний*. 2008; 4(17): 60-64.
7. Ковальчук Ю.П., Носкин Л.А., Ланда С.Б., Бажора Ю.И., Поляков А.Е., Хижняк Е.В. Экспресс-диагностика urgentных состояний по оценке гомеостаза методом лазерной корреляционной спектроскопии. *Клинико-лабораторный консилуим*. 2005; 7: 21-23.
8. Erickson H.P. Size and Shape of Protein Molecules at the Nanometer Level Determined by Sedimentation, Gel Filtration, and Electron Microscopy. *Biol. Proced. Online*. 2009; 11(1): 32-51. DOI: 10.1007/s12575-009-9008-x
9. Giju S., Putz M.V., Chiriak A. On specific vs. non specific enzymic inter-activity in acute myocardial infarction. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*. 2010; 5(1): 567-574.
10. Уткина М.Ф., Румянцев С.А., Архипова Е.Н., Ковалева О.И., Алчинова И.Б. Особенности субфракционного состава сыворотки крови у детей и взрослых с железодефицитной анемией. *Патогенез*. 2014; 12(1): 52-55.
11. Алчинова И.Б., Яковенко Е.Н., Сиднев Д.В., Дедяев С.Ю., Санадзе А.Г., Карганов М.Ю. Сравнительный анализ информативности радиоиммунологического определения антител к ацетилхолиновому рецептору и лазерной корреляционной спектроскопии при миастении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117(2): 97-103. DOI: 10.17116/jnevro20171172197-103
12. Rosalki S.B., Roberts R., Katus H.A., Giannitis T., Ladsen J.H. Cardiac biomarkers for detection of myocardial infarction: perspectives from past to present. *Clin. Chem.* 2004; 50(11): 2205-2213. DOI: 10.1373/clinchem.2004.041749
1. Merkulov G.A. [Course of pathological histology]. L.: Meditsina, 1969. 424 p. (In Russian)
2. Karganov M., Alchinova I., Arkhipova E., Skalny A.V. *Laser Correlation Spectroscopy: Nutritional, Ecological and Toxic Aspects*. In: *Biophysics* / Ed. A.N.Misra. Rijeka: InTech, 2012: 1-16.
3. Lebedeva M.A., Medvedeva Yu.S., Mirzoyan R.S., Maslennikov D.V., Zolotov N.N., Karganov M.Yu. [Integrated assessment of serum homeostasis shifts in experimental myocardial infarction]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya* [Pathological physiology and experimental therapy]. 2013; 57(4): 35-40. (In Russian)
4. Bayir Ya., Cadirci E., Suleyman H., Halici Z., Keles M. S. Effects of Lacidipine, Ramipril and Valsartan on Serum BNP Levels in Acute and Chronic Periods Following Isoproterenol-Induced Myocardial Infarction in Rats. *Euras. J. Med.* 2009; 41: 44-48.
5. Berna M., Ott L., Engle S.K., Ackermann B. Quantification of NTproBNP in Rat Serum Using Immunoprecipitation and LC/MS/MS: a Biomarker of Drug-Induced Cardiac Hypertrophy. *Anal. Chem.* 2008; 80(3): 561-566. DOI: 10.1021/ac702311
6. Khizhnyak E.V. [The assessment of the risk of complications in patients with acute myocardial infarction based on the study of the subfractional composition of blood serum by means of laser correlation spectroscopy in comparison with the determination of troponin I]. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy* [The journal Emergency Medicine]. 2008; 4(17): 60-64. (In Russian)
7. Kovalchuk Yu.P., Noskin L.A., Landa S.B., Bajora Yu.I., Polyakov A.E., Khizhnyak E.V. [Express diagnostics of urgent states by estimation of homeostasis using laser correlation spectroscopy]. *Kliniko-laboratornyy konsilium* [Clinical laboratory consultation]. 2005; 7: 21-23. (In Russian)
8. Erickson H.P. Size and Shape of Protein Molecules at the Nanometer Level Determined by Sedimentation, Gel Filtration, and Electron Microscopy. *Biol. Proced. Online*. 2009; 11(1): 32-51. DOI: 10.1007/s12575-009-9008-x.
9. Giju S., Putz M.V., Chiriak A. On specific vs. non specific enzymic inter-activity in acute myocardial infarction. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*. 2010; 5(1): 567-574.
10. Utkina M.F., Rummyantsev S.A., Arkhipova E.N., Kovaleva O.I., Alchinova I.B. [Subfractional content peculiarities of blood serum from children and adults with iron-deficient anemia]. *Patogenez* [Pathogenesis]. 2014; 12(1): 52-55. (In Russian)
11. Alchinova I.B., Yakovenko E.N., Sidnev D.V., Dedaev S.Yu., Sanadze A.G., Karganov M.Yu. [A comparative analysis of the informative value of anti-AChR-antibody radioimmunoassay and laser correlation spectroscopy in myasthenia gravis]. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova* [S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2017; 117(2): 97-103. (In Russian)
12. Rosalki S.B., Roberts R., Katus H.A., Giannitis T., Ladsen J.H. Cardiac biomarkers for detection of myocardial infarction: perspectives from past to present. *Clin. Chem.* 2004; 50(11): 2205-2213.

### Сведения об авторах:

Лебедева Марина Андреевна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физико-химической и экологической патофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Медведева Юлия Сергеевна — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории физико-химической и экологической патофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Алчинова Ирина Борисовна — кандидат биологических наук, заведующий лабораторией космической патофизиологии Научно-исследовательского института космической медицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России

---

*Полякова Маргарита Вячеславовна — младший научный сотрудник лаборатории физико-химической и экологической патофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»*

*Яковенко Елена Николаевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории физико-химической и экологической патофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»*

*Арутюнян Александр Владимирович — научный сотрудник лаборатории медицинской биофизики Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»*

*Баранов Михаил Викторович — кандидат медицинских наук, заместитель директора Научно-исследовательского института космической медицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России*

*Карганов Михаил Юрьевич — доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией физико-химической и экологической патофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»*