

АНТИАРИТМОГЕННОЕ ВЛИЯНИЕ ОПИОИДНЫХ ПЕПТИДОВ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА

Сорокина Е.А.

*ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России», Краснодар,
e-mail: ekaterina.elkina00@mail.ru*

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) вызывает тяжелую дисфункцию левого желудочка (ЛЖ), которая может сохраняться даже после успешной реперфузионной терапии. Дисфункция ЛЖ в дальнейшем может явиться причиной смерти вследствие застойной сердечной недостаточности или внезапной сердечной смерти, которая вызвана жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца, такими как фибрилляция желудочков и устойчивая желудочковая тахикардия. В статье показаны результаты изучения нарушений ритма сердца, впервые возникших после выполнения чрескожной транслюминальной, коронарной ангиопластики (ЧТКА) со стентированием при ОИМ, а также влияние стресс-лимитирующей системы и опиоидных пептидов на восстановление ритма сердца после проведения транскраниальной электростимуляции (ТЭС). В настоящее время незаслуженно мало внимания уделяется стресс-лимитирующей системе, которая способна оказывать адаптационное влияние на организм, особенно в условиях стресса, которым, несомненно, является ОИМ. Нами были исследованы пациенты с впервые выявленными нарушениями ритма сердца (НРС) после проведения ЧТКА со стентированием при ОИМ. Основной группе пациентов выполнены сеансы ТЭС-терапии, посредством которой происходит активация стресс-лимитирующей системы, в частности опиоидергической системы. Данные исследования показали статистически значимое влияние эндогенных опиоидных пептидов на сроки восстановления синусового ритма сердца у пациентов исследуемых групп.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца, стресс-лимитирующая система, опиоидные пептиды, ТЭС-терапия.

THE ANTIARRHYTHMOGENIC EFFECT OF OPIOID PEPTIDES IN PATIENT WHO HAVE UNDERGONE ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH FIRST REVELED HEART RHYTHM DISORDERS

Sorokina E.A.

*Kuban State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Krasnodar,
e-mail: ekaterina.elkina00@mail.ru*

Acute myocardial infarction (AMI) causes severe left ventricular (LV) dysfunction, which may persist even after successful reperfusion therapy. LV dysfunction can further lead to an increased number of deaths, both from congestive heart failure and sudden cardiac death, which is caused by life-threatening cardiac arrhythmias such as ventricular fibrillation and sustained ventricular tachycardia. The article shows the results of studying cardiac arrhythmias that first appeared after percutaneous transluminal angioplasty (PTCA) with stenting in AMI, as well as the effect of the stress-limiting system and opioid peptides on heart rhythm recovery after transcranial electrical stimulation (TES). At present, undeservedly little attention is paid to the stress-limiting system, which is capable of exerting an adaptive effect on the body, especially under conditions of stress, which is undoubtedly AMI. We have studied patients with newly diagnosed NRS after PTCA with stenting for AMI. The main group of patients underwent sessions of TES-therapy, by means of which the stress-limiting system is activated, in particular the opioidergic system. These studies showed a statistically significant effect of endogenous opioid peptides on the timing of sinus rhythm recovery in patients of the study groups.

Keywords: acute myocardial infarction, heart rhythm, stress-limiting system, opioid peptides, TES therapy.

Сердечно-сосудистые заболевания давно признаются мировым сообществом как проблема, достигшая масштабов пандемии. Научные эпидемиологические исследования как в России, так и во всем мире постоянно демонстрируют глобальную распространенность среди населения разных возрастных групп ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда,

фиксируя высокую долю смертности и инвалидизации от этих заболеваний. При ОИМ часто возникают НРС различных видов и градаций [1]. ОИМ вызывает тяжелую дисфункцию левого желудочка (ЛЖ), которая может сохраняться даже после успешной реперфузионной терапии. Дисфункция ЛЖ в дальнейшем может привести к увеличению числа смертей как от застойной сердечной недостаточности, так и от внезапной сердечной смерти, которая вызвана жизнеугрожающими аритмиями, такими как фибрилляция желудочков и устойчивая желудочковая тахикардия [2, 3].

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым распространенным видом нарушений ритма сердца у пациентов со структурным заболеванием сердца и без таковых. По некоторым данным, у 20–30% больных ФП предшествует острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, а у 70–80% больных она развивается во время ИМ [4]. 35% летальных исходов приходится на пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сопровождающимися ФП [5, 6].

Трепетание предсердий (ТП) является вторым по распространенности видом нарушений ритма сердца по встречаемости после ФП и часто сочетается с ней. По некоторым данным отмечено, что частота регистрации ТП увеличивается у пациентов при острых состояниях в среднем на 60% [7].

Стоит отметить, что фибрилляцией желудочков обусловлено большинство смертей. По некоторым данным, частота встречаемости фибрилляции желудочков (ФЖ) у пациентов, перенесших ОИМ, составляет 4,7%. Более 90% пациентов с ФЖ погибают еще на догоспитальном этапе [8]. По данным некоторых исследований, у больных, перенесших ОИМ и имеющих редкие монотопные, поздние желудочковые экстрасистолы (ЖЭ), частота встречаемости ФЖ составляла 4,1%. Если аналогичные нарушения ритма сердца в виде ЖЭ наблюдались чаще, более 1 в минуту, риск мерцания желудочков увеличивался до 8% [9].

Около 5% случаев аритмий при инфаркте миокарда развивается во время реперфузионного повреждения сердечной мышцы в результате избыточной генерации свободных радикалов кислорода в ишемизированной ткани на фоне реоксигенации, что приводит к возникновению аномального или усиленного автоматизма и триггерной активности [10].

Кроме электрофизиологических механизмов возникновения аритмий, стоит уделить особое внимание нарушению нейрогуморальной регуляции в патогенезе аритмий. В настоящее время незаслуженно мало внимания уделяется стрессу как триггеру возникновения аритмий [11]. Установлено, что в остром периоде ИМ возникает дисбаланс в нейрогуморальной регуляции сократимости и проводимости миокарда, выражающийся в повышении тонуса симпатической нервной системы и снижении активности

парасимпатической нервной системы. Кроме того, с целью поддержания адекватной насосной функции сердца и реактивности сосудов концентрация катехоламинов в крови неуклонно растет. Комплексное влияние активированной симпатической нервной системы и катехоламинов приводит к апоптозу кардиомиоцитов и замещению их соединительной тканью, которая является аритмогенным субстратом [12].

Антагонистом стресс-реализующей системы является стресс-лимитирующая система, которая отвечает на стресс адаптационной реакцией, направленной на поддержание гомеостаза и сохранения жизнедеятельности организма. К стресс-лимитирующей системе относятся опиоидные пептиды, ГАМК-ергическая система, парасимпатическая нервная система и антиоксидантная защита [13]. Опиоидергическая система оказывает защитное влияние на организм, снижая воздействие стрессового, повреждающего фактора путем выделения опиоидных пептидов, таких как эндорфины, энкефалины, динорфины. Многими исследованиями установлено, что опиоидная система принимает непосредственное участие в работе сердца и сосудов, так как в этих органах были обнаружены опиоидные рецепторы [14].

В медицинской практике до сих пор вызывают интерес опиоидные пептиды, несмотря на то, что история их применения насчитывает тысячелетия. Однако вследствие наличия у препаратов опиоидных пептидов множества противопоказаний и ограничений в применении частое использование и назначение высоких дозировок невозможны.

Существует большое количество методов лечения аритмий, как медикаментозных, так и немедикаментозных. Однако, несмотря на широкий арсенал антиаритмических препаратов и немедикаментозных методов лечения, остается нерешенным вопрос адекватной и безопасной терапии аритмий. Существующие на сегодняшний момент методы лечения аритмий обладают широким спектром противопоказаний и побочных эффектов.

В связи с большим числом сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ишемических повреждений миокарда, и высоким риском возникновения жизнеугрожающих аритмий до сих пор остается актуальным вопрос повышения эффективности профилактики и лечения этих осложнений.

Транскраниальная электростимуляция (ТЭС) на сегодняшний день является единственным методом, обеспечивающим увеличение концентрации в крови опиоидных пептидов. ТЭС-терапия нашла широкое применение в медицине, и наша задача заключается в изучении антиаритмогенного влияния опиоидных пептидов на ишемизированный миокард.

Цель исследования – обоснование антиаритмогенного эффекта опиоидных пептидов у пациентов с впервые выявленными НРС после проведения ЧТКА со стентированием инфаркт-связанной артерии при ОИМ.

Материалы и методы исследования

В нерандомизированное исследование был включен 41 пациент (средний возраст пациентов составлял $62,1 \pm 9,6$ года), поступивших в стационар с диагнозом ОИМ. Пациентам исследуемых групп была проведена чрескожная транслюминальная, коронарная ангиопластика со стентированием инфаркт-связанной артерии и впервые выявленными нарушениями ритма сердца. Все пациенты в порядке поступления в стационар разделены на две группы. Первая группа – группа сравнения ($n=21$): пациентам проводилась стандартная терапия ОИМ. В основной группе пациентов № 2 ($n=20$), кроме стандартной терапии ОИМ, пациентам выполнялись сеансы ТЭС-терапии. Весь период исследования, он же период пребывания в стационаре, был отмечен 3 контрольными точками: 1-я контрольная точка – при поступлении, 2-я контрольная точка – 5-е сутки пребывания в стационаре и 3-я контрольная точка – 10-е сутки госпитализации.

Критериями исключения были:

- 1) добровольный отказ от проводимого исследования на любом из его этапов;
- 2) пациенты, имеющие постоянные формы НРС;
- 3) пациенты с имплантированными электростимуляторами;
- 4) пациенты, имеющие клапанные заболевания сердца, влияющие на гемодинамику;
- 5) пациенты, постоянно принимающие антиаритмические лекарственные препараты;
- 6) пациенты с низкой фракцией выброса – менее 20%;
- 7) пациенты, имеющие противопоказания к выполнению ТЭС-терапии;
- 8) пациенты в терминальном состоянии и крайне тяжелом состоянии (шок, кома);
- 9) дебют острого инфекционного заболевания в период госпитализации;
- 10) проведение системной тромболитической терапии.

В трех контрольных точках пациентам обеих групп были выполнены: коронарная ангиография и чрескожная транслюминальная ангиопластика со стентированием инфаркт-связанной артерии, трансторакальная эхокардиография (в день госпитализации в стационар), запись ЭКГ в 12 отведениях при скорости лентопротяжения 25 мм/с, забор образцов крови с целью определения кардиоспецифических ферментов (креатинфосфокиназы – КФК, креатинфосфокиназы-МВ – КФК-МВ, тропонин I). Для определения концентрации β -эндорфина производился забор венозной крови в вакуумные пробирки Univac в объеме 5 мл. Далее проводилось центрифугирование в центрифуге ELMi CM – 6 со скоростью 1000 оборотов в течение 30 минут. Полученные образцы сыворотки распределялись в микропробирки типа Эпандорф 1,5 мл и замораживались при -80°C . Концентрацию β -эндорфина измеряли в сыворотке крови с использованием тест-системы для иммуноферментного анализа (CEA806Hu, ELISA Kit for Beta-Endorphin, Cloud-Clone, Китай).

Методика проведения ТЭС-терапии. ТЭС-терапия проводилась всем пациентам из

основной группы ежедневно по одному сеансу в сутки с момента их госпитализации до выписки из стационара с помощью двухпрограммного электростимулятора «ТРАНСАИР-03» (ООО «Центр транскраниальной электростимуляции», Санкт-Петербург). Пациентам основной группы выполнено 10 сеансов ТЭС-терапии с фронто-мастоидальным наложением электродов и частотой 1 сеанс в сутки в следующих биполярных импульсных режимах: с силой тока 2 мА, частотой 77,5 Гц и продолжительность сеанса 15–45 мин. Режимы стимуляции подбирали индивидуально, основываясь на субъективных ощущениях пациента.

Для выполнения статистического анализа использовалось компьютерное программное обеспечение IBM SPSS Advanced Statistics 28.0.1.0. Для сравнения групп по количественным переменным использовали непараметрические тесты: U-тест по методу Mann–Whitney. Межгрупповые различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$. Для оценки категориальных переменных использовали точный критерий Фишера или χ^2 критерий Пирсона (для таблиц сопряженности). Анализ выживаемости был описан методом Каплана–Мейера. Внутригрупповой анализ по трем контрольным точкам выполнен с использованием критерия Краскелла–Уоллиса.

Результаты исследования и их обсуждение

Пациенты обеих групп поступали в стационар с предварительным клиническим диагнозом: ИБС, острый коронарный синдром с подъемом (без подъема) сегмента ST. Далее на основании жалоб, анамнеза, данных физикальных исследований, лабораторных и инструментальных данных сформулирован окончательный клинический диагноз – острый инфаркт миокарда (Q-позитивный / Q-негативный) и локализация ишемического повреждения сердечной мышцы.

Исследование пациентов по основным клинико-демографическим показателям: возраст, половая принадлежность, сопутствующие заболевания, стаж курения, показатели среднего АД и ЧСС, ИМТ, тип стентированной артерии (χ^2 критерий Пирсона, $p = 0,354$), а также количество стентов (χ^2 критерий Пирсона, $p = 0,354$) – не обнаружило значимых межгрупповых различий, что позволяет судить об однородности и сопоставимости групп пациентов.

У всех пациентов после выполнения чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики были диагностированы нарушения ритма и проводимости, ранее по анамнезу и медицинской документации НРС не отмечалось. Типы НРС внутри групп распределились следующим образом (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп по НРС при поступлении

Группы	Наджелудочковые экстрасистолы		Желудочковые экстрасистолы		Фибрилляция предсердий	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я группа	2	10,0	9	45,0	9	45,0
2-я группа	0	0	12	57,1	9	42,9

В исследуемых группах значимых различий по соотношению типов НРС не обнаружено – χ^2 -Пирсона, $p=0,300$.

В середине лечения в обеих группах наблюдается восстановление синусового ритма сердца, однако в основной группе правильный ритм сердца превалирует по сравнению с группой № 1. К середине лечения практически у всех пациентов, получающих ТЭС-терапию, отмечался синусовый ритм сердца. Во время статистического анализа получено значение $p=0,081$ (точный критерий Фишера), отмечаются межгрупповые различия на уровне статистической тенденции (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика исследуемых групп по НРС в середине лечения

Группы	Синусовый ритм		Желудочковые экстрасистолы		Фибрилляция предсердий	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я группа	15	75	1	5	4	20
2-я группа	20	92,5	1	4,8	0	0

К концу госпитализации у всех пациентов, получающих ТЭС-терапию, произошло восстановление ритма сердца. В группе сравнения у 3 пациентов было зарегистрировано НРС в виде ФП. Однако статистической межгрупповой разницы не было обнаружено (χ^2 критерий Пирсона, $p=0,107$) (табл. 3).

Таблица 3

Характеристика исследуемых групп по НРС в конце лечения

Группы	Синусовый ритм		Фибрилляция предсердий	
	абс.	%	абс.	%
1-я группа	17	85	3	7,3
2-я группа	21	100	0	0

При анализе скорости восстановления ритма сердца в обеих группах в днях обнаружено, что ритм сердца в основной группе пациентов, получающих ТЭС-сеансы, восстанавливался быстрее: основная группа – 2 дня (2,0–3,5), группа сравнения – 3,5 дня (2,25–5,75), $p=0,008$.

Согласно анализу выживаемости Каплана–Мейера, восстановление ритма сердца к концу лечения наблюдалось у всех пациентов основной группы, тогда как у пациентов группы сравнения регистрировались нарушения ритма сердца. Также была выявлена тенденция к более быстрому восстановлению ритма сердца в группе пациентов, получающих ТЭС-терапию (рис. 1).

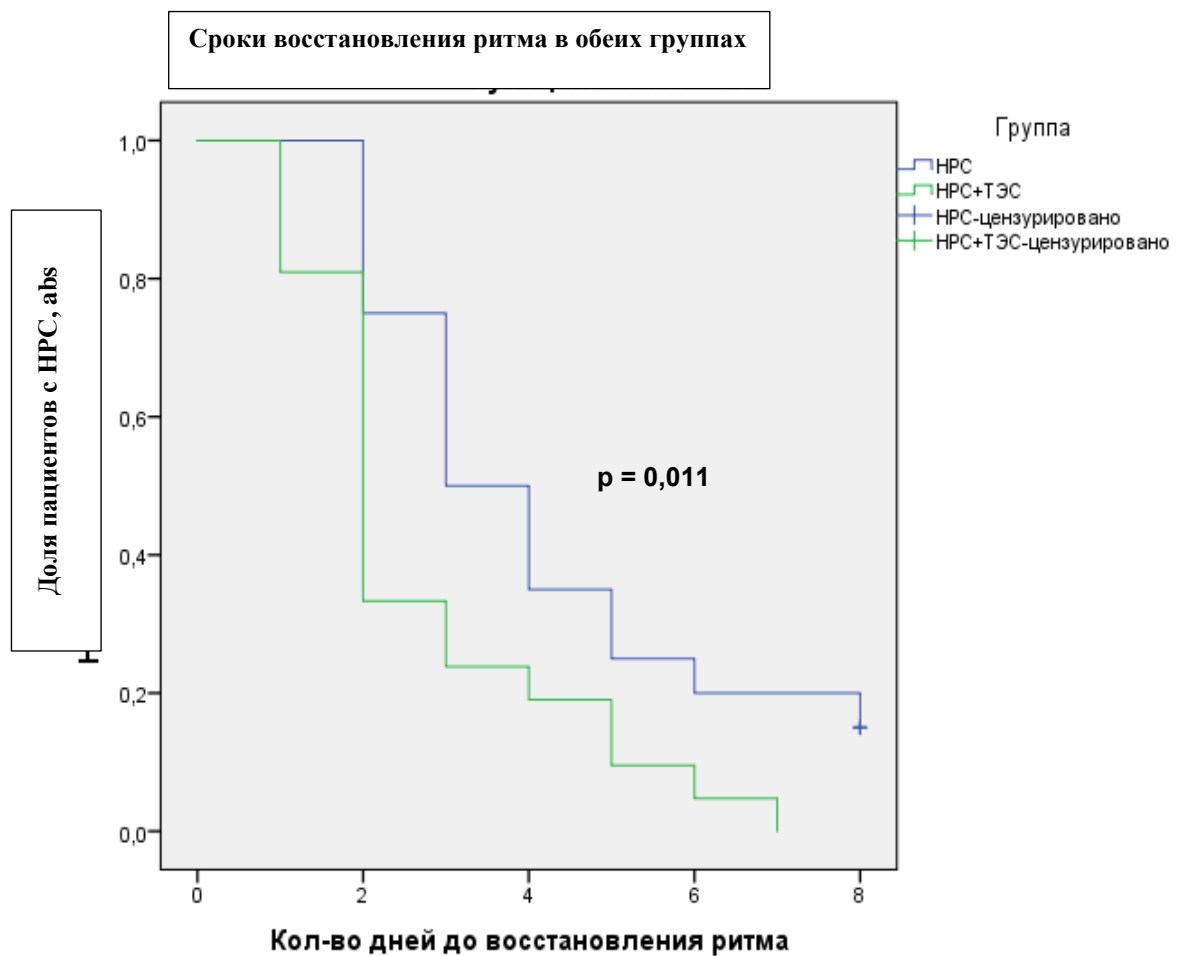


Рис. 1. Сроки восстановления ритма сердца в исследуемых группах. Log Rank (Mantel-Cox)

В нашем исследовании у ТЭС-терапии был выявлен кардиопротективный эффект в виде более быстрого снижения концентрации в крови маркеров альтерации миокарда, а также стресс-лимитирующий эффект, проявляющийся более высокими показателями β -эндорфина в основной группе.

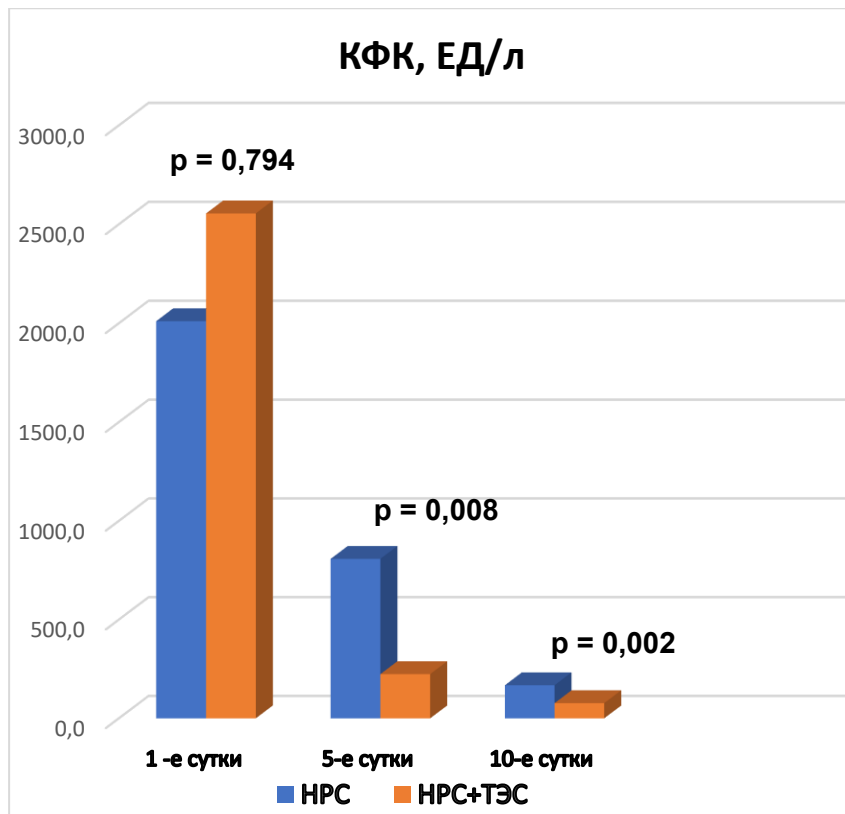


Рис. 2. Межгрупповая динамика КФК, ЕД/л

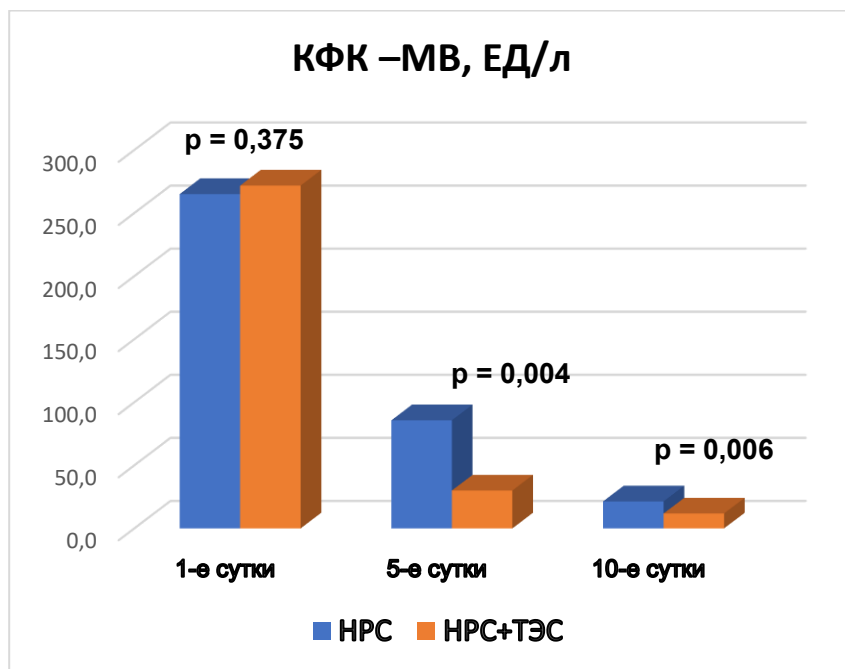


Рис. 3. Межгрупповая динамика КФК-МВ, ЕД/л

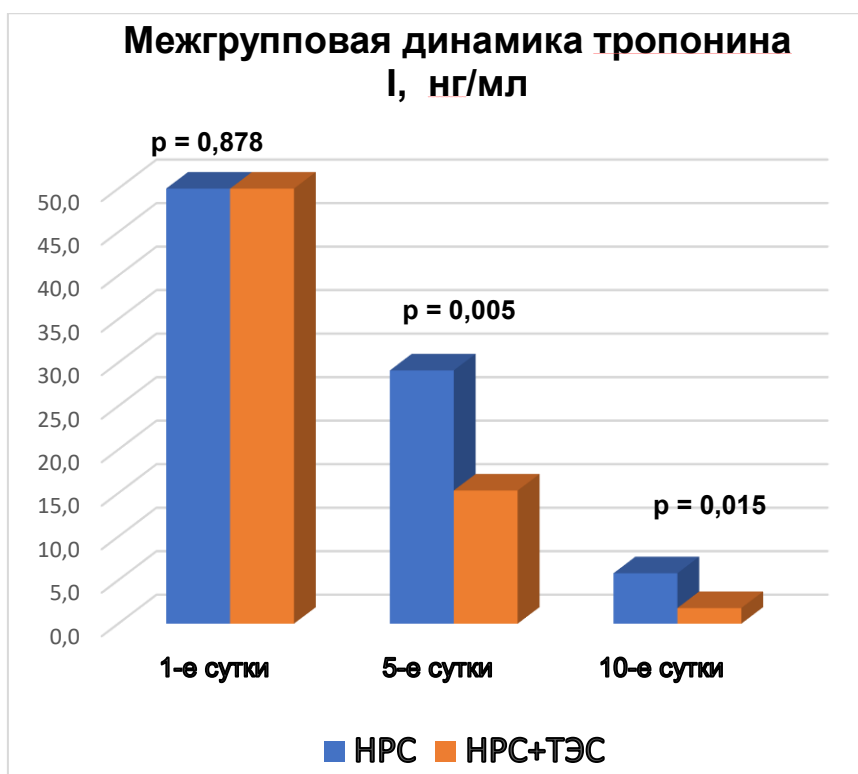


Рис. 4. Межгрупповая динамика тропонина I, нг/мл

Анализируя показатели КФК, КФК-МВ и тропонина I в динамике на 1-е, 5-е и 10-е сутки госпитализации, можно отметить, что при поступлении в стационар межгрупповых различий по всем показателям не выявлено, что говорит об однородности групп. На 5-е и 10-е сутки выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$). Это свидетельствует о том, что у пациентов, получающих ТЭС-терапию, отмечаются более низкие показатели маркеров альтерации миокарда (рис. 2, 3, 4). При этом на 10-е сутки показатели КФК, КФК-МВ достигают нормальных уровней. Однако концентрация тропонина I все еще остается выше нормы, но у пациентов, получающих ТЭС-сеансы, концентрация высокочувствительного тропонина I статистически значимо меньше, чем в группе сравнения ($p=0,015$) (рис. 2, 3, 4).

Также была выполнена оценка содержания β -эндорфина в динамике у пациентов обеих групп. Межгрупповой статистический анализ показал, что при поступлении группы пациентов были однородны, во второй контрольной точке у пациентов основной группы концентрация β -эндорфина была выше на 39%, в третьей контрольной точке – на 39,5% по сравнению с уровнем эндорфина у пациентов группы сравнения (рис. 5). Стоит отметить, что концентрация β -эндорфина в основной группе пациентов, получающих сеансы ТЭС-терапии, оставалась на стабильно высоком уровне на протяжении всего периода исследования.

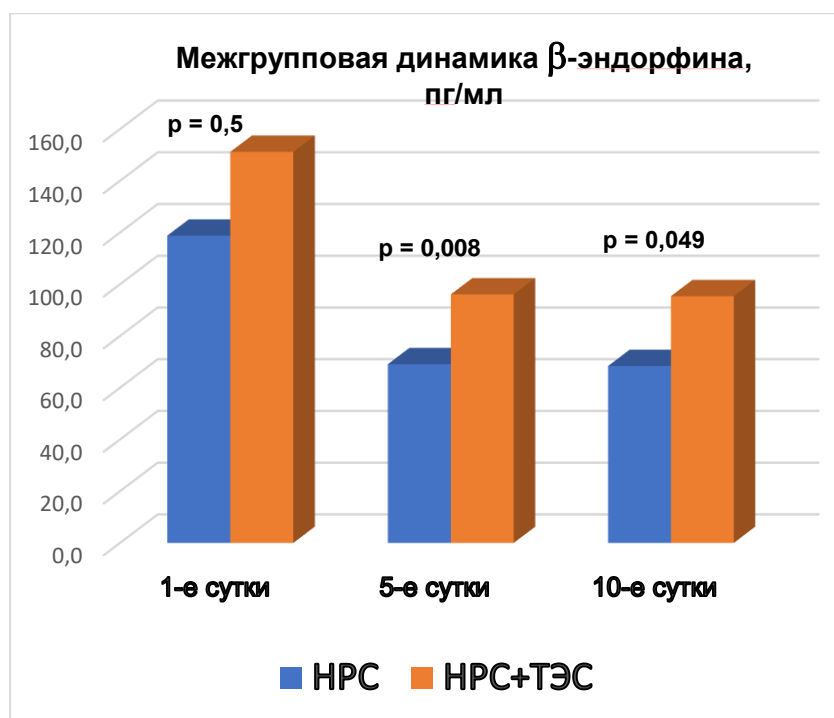


Рис. 5. Межгрупповая динамика β-эндорфина, пг/мл

Таким образом, использование ТЭС-терапии положительно влияет на восстановление сердечного ритма, оказывая стресс-лимитирующее действие на организм через механизм усиления опиоидергического влияния.

Выводы

1. Применение ТЭС-терапии у пациентов с ОИМ и НПС доказало свое антиаритмогенное влияние на миокард в условиях ишемии, путем повышения опиоидных пептидов и снижения симпатических влияний на миокард. У всех пациентов основной группы произошло восстановление синусового ритма, а в группе сравнения, где пациенты не получали сеансы ТЭС-терапии, у 7,3% больных нормализации ритма сердца не было достигнуто.

2. Применение ТЭС-терапии в сочетании со стандартным лечением пациентов с НПС, впервые возникшими после выполнения ЧТКА при ОИМ, сопровождалось статистически значимым ростом сывороточной концентрации бета-эндорфина на 5-е (39%, $p=0,008$) и 10-е сутки наблюдения (39,5%, $p=0,049$), по отношению к показателям группы сравнения.

3. Применение ТЭС-терапии в сочетании со стандартным лечением пациентов с НПС, впервые возникшими после выполнения ЧТКА при ОИМ, сопровождалось статистически значимым уменьшением сывороточной концентрации маркеров альтерации миокарда по отношению к показателям группы сравнения. В основной группе показатели концентрации КФК на 5-е сутки ниже на 72,2% ($p=0,008$), на 10-е сутки – ниже на 54% ($p=0,002$); показатели концентрации КФК-МВ на 5-е сутки были ниже на 65% ($p=0,004$), на 10-е сутки – на 44,8%

($p=0,006$); концентрация тропонина I – на 5-е сутки ниже на 30,1% ($p=0,005$), на 10-е сутки – на 69% ($p=0,015$) по отношению к группе сравнения.

4. Использование ТЭС-терапии в комплексном лечении пациентов, перенесших ОИМ с впервые выявленными НРС, улучшает прогноз в результате восстановления ритма сердца в более короткий промежуток времени, а также предотвращает повторные эпизоды аритмий, что также приводит к сокращению сроков госпитализации.

5. ТЭС-терапия у пациентов с ОИМ, осложненным НРС, оказывает кардиопротективное действие, что подтверждается уменьшением содержания кардиоспецифических ферментов, а также поддержанием оптимального уровня опиоидных пептидов в крови на фоне повышенной активности стресс-реализующей системы.

Список литературы

1. Сердечно-сосудистые заболевания. Информационный бюллетень ВОЗ. – 2017. [Электронный ресурс]. URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (дата обращения: 25.07.2023).
2. Puymirat E., Fagon J.Y., Aegerter P., Diehl J.L., Monnier A., Hauw-Berlemont C., Boissier F., Chatellier G., Guidet B., Danchin N., Aissaoui N. Cardiogenic shock in intensive care units: evolution of prevalence, patient profile, management and outcomes 1997–2012 // *European Journal Heart Failure*. 2017. Vol. 19. №2. P. 192–200. DOI: 10.1002/ejhf.646.
3. Ogawa K., Hiroaki S., Takahashi M., Tetsuro W., Yasushi N., Tetsuaki K., Shindo M., Akira H., Sho K Clinical practice guidelines for diagnosis and treatment of chronic tinnitus in Japan // *Auris Nasus Larynx*. 2020. Vol. 47. № 1. P. 1–6. DOI: 10.1016/j.anl.2019.09.007.
4. Бунин Ю.А., Миклишанския С.В., Чигинева В.В., Золозова Е.А. Фибрилляция предсердий и желудочковые аритмии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: возможности фармакотерапии и немедикаментозного лечения // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018. Т. 14. №4. С. 605-611. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-605-611.
5. Tose C. P. B., Fischer T.H., Brachmann J., Busch S. Catheter ablation of atrial fibrillation-A key role in heart failure therapy? // *Clinical Cardiology*. 2019. Vol. 42. № 3. P. 400-405. DOI: 10.1002/clc.23150.
6. Husti Z., Varró A., Baczkó I. Arrhythmogenic Remodeling in the Failing Heart // *Cells*. 2021. Vol. 10. №11. P. 1-65. DOI: 10.3390/cells10113203.

7. Libby P., Zipes D.P., Bonow R.O., Mann D.L., Tomaselli G.F. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Elsevier. 2019. 1944 p. ISBN 978-0-323-55592-0.
8. Идрисов М.З., Попов С.В., Баталов Р.Е., Борисова Е.В., Максимов И.В. Современный взгляд на прогностическую значимость и лечение желудочковых нарушений ритма сердца, возникших в ранние сроки острого инфаркта миокарда // Сибирский медицинский журнал. 2015. Т. 30. № 1. С. 123-128.
9. Цыбикова Л.М., Ушакова Г.Б., Мозговая А.Е., Бокова Ю.А. Желудочковые нарушения ритма при инфаркте миокарда // Наука и социум: материал всероссийской научно-практической конференции. 2017. №2. С. 208-217.
10. Neumann F. J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // European Heart Journal. 2019. Vol. 40. №2. P. 87-165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.
11. Осадчий О.Е. Роль активации симпатической нервной системы в развитии структурно-функциональных изменений миокарда при сердечной недостаточности // Кубанский научный медицинский вестник. 2018. Т. 25. № 1. С. 180- 188. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-1-180-188
12. Любимов А.В., Шабанов П.Д. Ишемия, реперфузия и прекондиционирование: традиционные и новые подходы в лечении инфаркта миокарда // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2016. Т 3. №14. С. 3-11.
13. Иллариошкин С.Н., Домашенко М.А., Ершова М.В., Хачева К.К. Возможности лечения тревожных расстройств с использованием препарата Тенотен // Нервные болезни. 2018. № 3. С. 33-39.
14. Headrick J.P., See Hoe L.E., Du Toit E.F., Peart J.N. Opioid receptors and cardioprotection - 'opioidergic conditioning' of the heart // British Journal of Pharmacology. 2015. Vol. 172. № 8 P. 2026-2050. DOI: 10.1111/bph.13042.