

УДК 616.127-005.8

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-64-69

С. А. АФАНАСЬЕВ¹, Д. С. КОНДРАТЬЕВА¹, А. И. ЛЕБЕДЕВА²

Влияние интрамиокардиальной инъекции аллогенного биоматериала на толерантность организма к физической нагрузке после деструктивного поражения сердечной мышцы (экспериментальное исследование)

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, г. Томск, Россия

634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111 а

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России «ВЦГПХ», г. Уфа, Россия

450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

E-mail: dina@cardio-tomsk.ru

Статья поступила в редакцию 07.12.23 г.; принята к печати 29.01.24 г.

Резюме

Введение. Низкий регенеративный потенциал сердца не позволяет заменить погибшие кардиомиоциты новыми клетками. Показано, что бесклеточный аллогенный биодеградируемый материал (АБМ) способен повышать эффективность репаративных процессов в миокарде и улучшать его структурно-функциональное состояние. Однако как на этом фоне меняются функциональные возможности организма практически не изучено. **Цель** – оценить толерантность к физической нагрузке крыс после использования АБМ. **Материал и методы.** Работа выполнена на крысах линии Вистар. Повреждение миокарда вызывали при помощи коронароокклюзии (КО) и криодеструкции (КД) верхушки левого желудочка сердца. Инъекцию АБМ производили в зону КО и по периметру пораженного участка миокарда при КД. Животных с повреждением миокарда включали в контрольные группы. Особи с повреждением миокарда и инъекцией АБМ составляли опытные группы. Крыс в эксперимент брали через 45 суток после инъекции АБМ. Физическую толерантность крыс оценивали при помощи теста «принудительное плавание». **Результаты.** Показано, что время плавания крыс с КО на 62,5 %, а с КД – на 37,5 % ($p < 0,05$) меньше по сравнению с аналогичными показателями этих животных в исходном (интактном) состоянии, что свидетельствует о значимом снижении их толерантности к физической нагрузке при повреждении миокарда. Животные с КО или КД на фоне интрамиокардиальной инъекции АБМ показали на 33 и 48 % более длительное плавание при проведении теста, соответственно. Повышение физической толерантности крыс на фоне введения АБМ сопровождалось улучшением морфометрических показателей сердца. **Заключение.** Влияние АБМ при интрамиокардиальном использовании на эндогенные механизмы регенерации сердечной мышцы является эффективным и функционально значимым.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, криодеструкция, постинфарктный кардиосклероз, аллогенный биоматериал, физическая толерантность к нагрузке, тест принудительное плавание

Для цитирования: Афанасьев С. А., Кондратьева Д. С., Лебедева А. И. Влияние интрамиокардиальной инъекции аллогенного биоматериала на толерантность организма к физической нагрузке после деструктивного поражения сердечной мышцы (экспериментальное исследование). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(1):64–69. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-64-69.

UDC 616.127-005.8

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-64-69

S. A. AFANASIEV¹, D. S. KONDRATIEVA¹, A. I. LEBEDEVA²

Effect of intramyocardial injection of allogeneic biomaterial on the exercise tolerance after destructive injury to the heart muscle (experimental study)

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

111 a, Kievskaya str., Tomsk, Russia, 634012

² Bashkir State Medical University (BSMU), Ufa, Russia

3, Lenina str., Ufa, Russia, 450008

E-mail: dina@cardio-tomsk.ru

Received 07.12.23; accepted 29.01.24

Summary

Introduction. The low regenerative potential of the heart prevents replacing dead cardiomyocytes with new cells. It has been shown that cell-free allogeneic biodegradable material (ABM) can increase the efficiency of reparative processes in myocardium

and improve its structural and functional state. However, how the physical training capabilities change against this background has not been practically studied. *Aim.* To evaluate exercise tolerance in rats after the use of ABM. *Material and methods.* The work was performed on Wistar rats. Myocardial damage was caused by coronary occlusion (CO) and cryodestruction (CD) of the left ventricle apex of the heart. ABM was injected into the CO zone and along the perimeter of the myocardium affected area during CD. Animals with myocardial damage were included in control groups. Rats with myocardial damage and ABM injection constituted the experimental groups. Rats were taken into the experiment 45 days after ABM injection. The physical tolerance of rats was measured using the forced swimming test. *Results.* It has been shown that the swimming time of rats with CO by 62.5 % and with CD by 37.5 % ($p < 0.05$) is less compared to similar indicators for these animals in the initial (intact) state, which indicates a significant decrease in their exercise tolerance in myocardial damage. Animals with CO or CD on the background of intramyocardial injection of ABM showed 33 % and 48 % longer swimming during the test, respectively. The increase in exercise tolerance of rats against the background of the ABM administration was accompanied by the improvement in the morphometric parameters of the heart. *Conclusion.* The effect of ABM intramyocardial injection on the endogenous mechanisms of cardiac muscle regeneration is effective and functionally significant.

Keywords: myocardial infarction, cryodestruction, postinfarction cardiosclerosis, allogeneic biomaterial, physical tolerance, exercise tolerance, forced swimming test

For citation: Afanasiev S. A., Kondratieva D. S., Lebedeva A. I. Effect of intramyocardial injection of allogeneic biomaterial on the exercise tolerance after destructive injury to the heart muscle (experimental study). *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2024;23(1):64–69. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-64-69.

Введение

Компенсация безвозвратной потери кардиомиоцитов при инфаркте миокарда до сих пор остается нерешенной проблемой кардиологии. Это обусловлено тем, что сердечная мышца имеет низкий регенеративный потенциал, а современная медицина не имеет достаточно эффективных методов заместительной тканеспецифичной клеточной терапии миокарда [1, 2]. Одним из возможных подходов является создание матриксов, в том числе и из биологических тканей, пригодных для заселения их клеточным материалом и последующей имплантации в пораженный участок [3]. Однако показано, что и в бесклеточных вариантах использование биологических матриксов значительно улучшает регенерацию тканей. Медицинские изделия из таких материалов уже применяются в клинической практике и изготавливаются как в зарубежных странах (DermaMatrix, AlloDerm и Nyalomatrix), так и в Российской Федерации («Биоматрикс», «Лиопласт-С®») и «Аллоплант®»). Технический регламент изготовления таких изделий различается, но обязательным является аллогенность, отсутствие живых клеток и чужеродного генетического материала.

Ранее нами были опубликованы данные о том, что в эксперименте использование диспергированной формы аллогенного бесклеточного материала (АБМ) на стадии постинфарктного ремоделирования сердца позволяет улучшить морфологическую картину и контрактильные возможности миокарда [4, 5]. Было показано, что это обусловлено изменением интенсивности протекания целого ряда процессов, способствующих более полной регенерации сердечной мышцы [6–8]. При этом установлено, что продукты деградации АБМ в месте имплантации ингибируют профиброгенную клеточную активность, снижают скорость коллагенообразования, стимулируя клеточные элементы тканевого ложа в мягких тканях и ангиогенез.

Не менее важным и сложным представляется коррекция уже сформировавшегося фиброзного перерождения сердечной мышцы. Наши недавние исследования показали, что имплантация АБМ в область миокарда, граничащую с соединительнотканым

рубцом, развившимся после криодеструкции, способствует резорбции плотных коллагеновых волокон, активации неангиогенеза и формированию тканеспецифичного регенерата [9]. Отмечено, что это обеспечивается за счет хемотракции макрофагов и малодифференцированных кардиомиогенных клеток.

Однако при том, что после имплантации АБМ происходят значительные улучшения морфологической структуры поврежденного миокарда, остается открытым вопрос о значимости этих улучшений для общего состояния организма животных, перенесших деструктивное воздействие на сердце.

Известно, что толерантность к физической нагрузке является суммарным показателем физиологических возможностей организма, в том числе и сердца [10]. В связи с этим целью нашей работы было оценить изменение толерантности крыс к физической нагрузке после деструктивного поражения сердечной мышцы при использовании АБМ.

Материал и методы исследования

Исследования выполнены на половозрелых крысах линии Вистар массой 200–220 г. Работа проводилась с учетом правил гуманного обращения с животными, используемыми для экспериментальных и иных научных целей, согласно положениям приказа Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Протокол исследований был одобрен локальным комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (№ 192 от 18 декабря 2019 г.).

Были воспроизведены те же модели повреждений миокарда (коронароокклюзия – КО и криодеструкция – КД), для которых использование АБМ приводило к улучшению структуры миокарда. С этой целью наркотизированным животным (золетил 1 мг/кг, внутримышечно) в асептических условиях проводили левостороннюю торакотомию и выводили сердце из грудной клетки. Для выполнения окклюзии в верхней трети левой нисходящей коронарной артерии накладывали лигатуру [11]. Криодеструкцию осуществляли, прикладывая на 10 с к верхушке сердца массивный металлический стилет, охлажденный до

температуры жидкого азота. Торец стилета имел диаметр 6 мм и служил рабочей поверхностью [9]. После воздействия сердце вправляли в грудную полость, а рану послойно зашивали.

В качестве аллогенного бесклеточного материала (АБМ) использовали биоматериал «Аллоплант®», изготовленный в ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» г. Уфы, из сухожилий крыс. Использовали диспергированную форму АБМ с размером частиц 50–80 мкм. Суспензию АБМ готовили в стерильном физиологическом растворе непосредственно перед применением. Во всех случаях АБМ вводили интрамиокардиально.

Животных распределили в группы следующим образом: в качестве контроля использовали животных, которым проводили повреждение миокарда (КО или КД), к опытным животным отнесли особей, которым на фоне повреждения миокарда выполняли интрамиокардиальные инъекции АБМ (КО+АБМ и КД+АБМ).

Животным опытных групп выполняли однократно 6 инъекций (одна инъекция содержала 0,5 мг АБМ и по объему не превышала 10 мкл). В группе крыс с КО инъекции АБМ проводили сразу после наложения лигатуры на коронарную артерию по периметру ее бассейна [11].

В группе с КД введение АБМ выполняли через 45 суток после КД по периметру пораженного участка. Для этого наркотизированным животным повторно выполняли торакотомию с последующим ушиванием раны [9]. В контрольных группах животным проводили инъекции физиологического раствора, сопоставимых объемов.

Во всех случаях оценку толерантности животных к физической нагрузке проводили через 45 суток после инъекции АБМ. Для этой цели использовали тест «принудительного плавания» [10]. При его выполнении определяли продолжительность плавания животных с грузом, составляющим 10 % от массы их тела, при температуре воды 22 °С. Для каждого животного тест «принудительного плавания» проводили дважды, первый раз при включении животных в исследование, а второй раз – при выводе из исследования.

У животных, после вывода из эксперимента путем дислокации шейного отдела позвоночника, иссекали сердце и выполняли его морфометрическое исследование. Оценивали размер инфаркта миокарда, формирование аневризмы ЛЖ, а также развитие гипертрофии сердца по соотношению массы сердца к массе тела ($\text{мг/г} \cdot 10^{-3}$). Для этого сердце промывали физиологическим раствором для удаления остатков крови и вскрывали левый желудочек (ЛЖ) со стороны свободной стенки. Используя стереоскопический микроскоп с системой визуализации (МС-5, Микромед, Китай), считали общую площадь ЛЖ и площадь соединительнотканного рубца в мм^2 [4]. Визуально оценивали наличие аневризмы ЛЖ. После этого взвешивали сырой вес сердца и рассчитывали соотношение массы сердца к массе тела.

При начале исследования в каждую из групп было включено по 15 животных. С учетом гибели животных после инвазивных вмешательств состав групп изменился. Группа с контрольной КО включала 12 крыс. В опытной группе животных с КО и одновременной инъекцией АБМ число животных не изменилось. В группе с контрольной КД осталось 10 крыс, а в группе с КД и отсроченной инъекцией АБМ осталось 13 крыс.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0. При соответствии полученных показателей нормальному распределению данные представлены как средняя и стандартная ошибка средней ($M \pm m$). Для сравнения количественных параметров использовали t-критерий Стьюдента. В случае несоответствия данных нормальному распределению результаты представлены как медиана и процентиля ($Me (Q1; Q3)$). В этом случае для выявления значимости различий между группами количественных значений применяли критерий Манна–Уитни, а при оценке качественных значений использовали критерий χ^2 .

Результаты исследования и их обсуждение

На рис. 1 представлены результаты, отражающие толерантность к физической нагрузке животных, перенесших КО. У контрольных животных с таким типом повреждения миокарда продолжительность плавания по сравнению с их исходными возможностями снизилась более чем в 2 раза, с 400 (340; 460) с исходно до 150 (120; 175) с после КО ($p < 0,05$). Животные, у которых КО проводилась одновременно с инъекцией АБМ, показали значительно лучший результат. Продолжительность плавания у этих животных осталась статистически значимо меньше, чем при исходном состоянии, но более чем на 30 % превышала ($p < 0,05$) аналогичные показатели животных с контрольной КО (200 (180; 255) с против 150 (120; 175) с, соответственно).

Результаты оценки толерантности к физической нагрузке животных после КД и отсроченного использования АБМ представлены на рис. 2. Как видно, КД тоже привела к уменьшению продолжительности плавания в 1,6 раза (400 (340; 460) с исходно против 250 (210; 285) с после КД ($p < 0,05$)). Однако выраженность этого снижения была значительно меньше, чем при КО. Продолжительность плавания животных, которым были выполнены инъекции АБМ, оказалась почти на 50 % больше, чем у крыс с контрольной КД (370 (315; 425) с при использовании АБМ против 250 (210; 285) с при контрольной КД ($p < 0,05$)), и была близка к значениям, полученным для интактных животных.

Выявленные улучшения функциональных возможностей крыс после применения АБМ должны быть сопряжены и с лучшим состоянием сердца у этих животных. Для проверки этого предположения все животные после тестирования на толерантность к физической нагрузке были выведены из эксперимента, а их сердца подвергнуты морфометрии. Аналогичные исследования были выполнены и с 5 интактными крысами того же возраста. Полученные результаты представлены в таблице. У животных контрольной

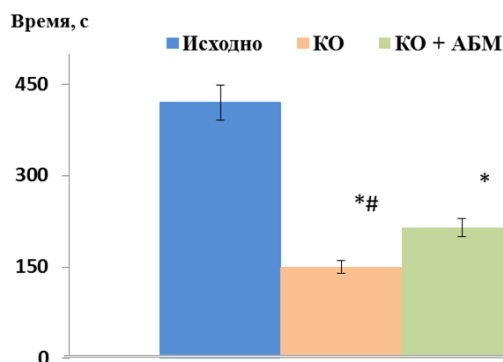


Рис. 1. Физическая толерантность крыс с постинфарктным кардиосклерозом, развившимся после коронароокклюзии (КО) и животных у которых коронароокклюзия сочеталась с интрамиокардиальной инъекцией АБМ (КО+АБМ): * – $p < 0,05$ значимое различие по сравнению с исходными значениями; # – $p < 0,05$ значимое различие по сравнению с группой КО+АБМ

Fig. 1. Exercise tolerance of rats with post-infarction cardiosclerosis developed after coronary occlusion (CO) and rats with CO and ABM intramyocardial injection (CO+ABM): * – $p < 0.05$ significant difference compared to the initial values before the intervention; # – $p < 0.05$ significant difference compared to the group with ABM injection

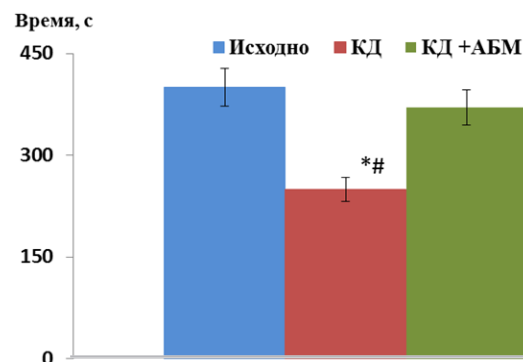


Рис. 2. Физическая толерантность крыс с криодеструкцией сердца (КД) и интрамиокардиальной инъекцией АБМ через 45 суток после криодеструкции (КД+АБМ): * – $p < 0,05$ значимое различие по сравнению с исходными значениями до проведения воздействия; # – $p < 0,05$ значимое различие по сравнению с группой с инъекцией АБМ

Fig. 2. Exercise tolerance of rats with cardiac cryodestruction (CD) and intramyocardial injection of ABM 45 days after cryodestruction (CD+ABM): * – $p < 0.05$ significant difference compared to the initial values before the intervention; # – $p < 0.05$ significant difference compared to the group with ABM injection

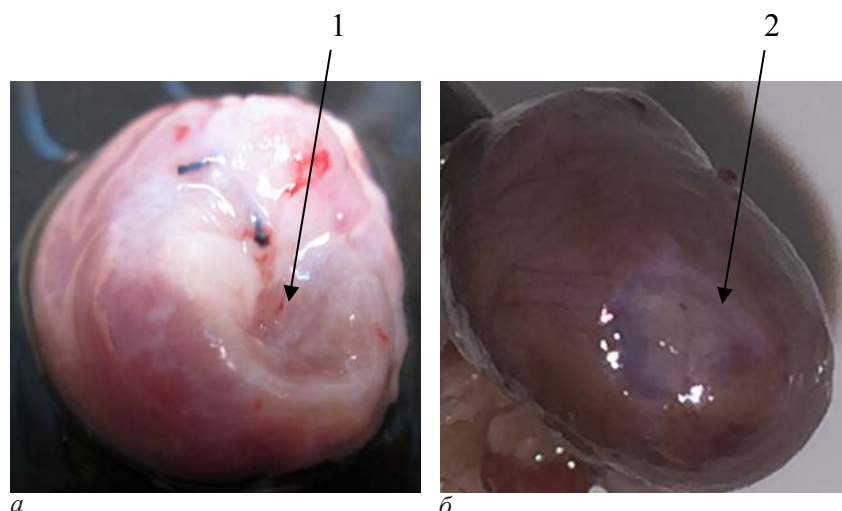


Рис. 3. Типичный вид сердца крысы после выполнения коронароокклюзии (а) и криодеструкции (б): 1 – зона постинфарктного рубца с развившейся аневризмой; 2 – зона криодеструкции с четкими краями между поврежденным и сохраненным миокардом

Fig. 3. Typical view of a rat heart after coronary occlusion (a) and cryodestruction (b): 1 – zone of post-infarction scar with developed aneurysm; 2 – zone of cryodestruction with clear edges between the injury and viable myocardium

группы КО привела к выраженному повреждению сердца (рис. 3).

Медиана площади зоны сформированного рубца у этих животных составляла 63 (50; 70) %. У животных в группе КО+АБМ размер постинфарктного рубца был на 18 % меньше. В группе с контрольной КО было значимо ($p < 0,05$) больше животных с аневризмой ЛЖ. Формирование постинфарктного кардиосклероза у крыс контрольной группы характеризовалось более высокими значениями индекса масса сердца/масса тела относительно интактных крыс. Этот результат дает основание говорить о развитии гипертрофии сердца. Напротив, постинфарктное ремоделирование миокарда при использовании АБМ не сопровождалось развитием гипертрофии сердца. Вероятно, это связано с тем, что данный

биоматериал способствует сохранению миокардиальной ткани, что выражается в меньшем размере постинфарктного рубца. Это вполне согласуется с данными о том, что на фоне применения такого АБМ удастся эффективно снизить формирование постинфарктного фиброза [12]. Согласно ранее опубликованным данным, продукты биодеградации этого биоматериала способны через систему мононуклеарных фагоцитов регулировать баланс системы «протеолиз–антипротеолиз», а также стимулировать кардиомиогенез и ангиогенез [7]. Макрофаги в присутствии АБМ секретируют ингибитор протеиназ TIMP-2, тогда как при формировании фиброзной ткани превалирует MMP-9 [13, 14]. Помимо этого, продукты биодеградации АБМ являются хемоаттрактантами для стволовых клеток, дифференциация которых,

Морфометрические показатели сердца крыс после коронароокклюзии и криодеструкции в контроле и после интрамиокардиальной инъекции АБМ

Morphometric parameters of the rat heart after coronary occlusion and cryodestruction in the control and after intramyocardial injection of ABM

Показатель	Группа животных				
	интактные	КО, n=12	КО+АБМ, n=15	КД, n=10	КД+АБМ, n=13
Инфаркт, п/%	–	12/100	6/40*	10/100	11/84
Площадь зоны рубца, мм ² /%, (Me (Q1; Q3))	–	71 (61; 78)/ 63 (50; 70)	53 (47; 59)/ 45 (40; 56)*	32(28; 38)/ 35 (27; 40)	27 (21; 35)/ 30 (26; 37)
Аневризма, п/%	–	10/83	0/0*	0/0	0/0
Масса сердца/масса тела, мг/г·10 ⁻³ , (M±m)	2,86±0,16	4,6±0,18 [#]	3,04±0,25*	2,87±0,18	3,1±0,25*

Примечание: [#] – p<0,05 значимое различие по сравнению с группой интактных животных; * – p<0,05 значимое различие по сравнению с группами КО или КД.

при соответствующих условиях микроокружения, в тканеспецифичном направлении осуществляется на фоне ингибирования фиброза [5, 7].

Выполнение КД приводило к менее выраженному деструктивному повреждению миокарда (рис. 3). Так, поражение миокарда в виде постинфарктного рубца (таблица) составляло 35 %, что почти в 2 раза меньше, чем после КО. Различие в площади поврежденной зоны между группами КД и КД+АБМ в нашем исследовании было статистически не значимо. Следовательно, использование АБМ в условиях уже сформированного соединительнотканного рубца значимо не повлияло на его размер. Однако соотношение массы сердца к массе тела было выше у животных с инъекцией АБМ. По данным морфометрических исследований, опубликованных ранее [5, 6], инъекция используемого АБМ способствует регрессу фиброзного перерождения миокарда и утолщению мышечной части стенки левого желудочка. Такой эффект может являться результатом целого ряда сигнальных и иммунных реакций, инициированных аллогенным биоматериалом. Так, показано, что АБМ способствует трансформации плотной волокнистой ткани в рыхлую через модуляцию активности металлопротеиназы-9 [6]. Модифицирующее действие АБМ на структуру рубца и состояние прилежащих к рубцу кардиомиоцитов будет способствовать улучшению функциональной состоятельности сердца. В нашем исследовании, видимо, именно этот эффект обеспечил значительное увеличение толерантности к физической нагрузке у животных в группе КД+АБМ.

Результаты настоящего исследования дают основание говорить о том, что описанное ранее влияние использованного АБМ на эндогенные механизмы регенерации сердечной мышцы является эффективным и функционально значимым. Таким образом, есть достаточно высокая вероятность того, что использование диспергированной формы АБМ будет эффективно и при лечении пациентов, оперируемых по поводу резекции аневризмы сердца или коронарного шунтирования. Интрамиокардиальные имплантации диспергированных форм АБМ могут предупредить развитие повторных аневризм и стимулировать формирование нового микроциркуляторного русла в области поврежденного миокарда.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Попов С.В., Рябов В.В., Суслова Т.Е. и др. Фундаментальные и прикладные аспекты клеточных технологий в кардиологии и кардиохирургии // Бюлл. Сиб. отделения РАМН. – 2008. – Т. 28, № 4. – С. 5–15. [Popov SV, Ryabov VV, Suslova TE, Shtatolkina MA, Vesnina ZhV, Krylov AL, Afanasyev SA, Markov VA, Karpov R with Fundamental and applied aspects of cell technologies in cardiology and cardiac surgery. Bull Sib Branch RAMS. 2008;28(4):5-15. (In Russ.)].
2. Болдырева М.А., Зубкова Е.С., Белоглазова И.Б. и др. Повышение эффективности терапевтического ангиогенеза при сочетании генной и клеточной терапии // Технол. живых систем. – 2016. – Т. 13, № 8. – С. 43–54. [Boldyreva MA, Zubkova ES, Beloglazova IB, Ratner EI, Sukhareva OYu, Akopyan ZhA, Shestakova MV, Parfyonova EV. Increasing the efficiency of therapeutic angiogenesis when combining gene and cell therapy. Technol Living Systems. 2016;13(8):43-54. (In Russ.)].
3. Зорин В.Л., Зорина А.И., Черкасов В.Р. Анализ зарубежного рынка регенеративной медицины // Гены и клетки. – 2009. – Т. 4, №3. – С. 68–78. [Zorin VL, Zorina AI, Cherkasov VR. Analysis of the foreign market for regenerative medicine. Genes and cells. 2009;4(3):68-78. (In Russ.)].
4. Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Лебедева А.И. и др. Функциональное состояние миокарда после использования аллогенного бесклеточного материала для стимуляции его регенеративных возможностей при экспериментальном инфаркте // Росс. кардиол. журн. – 2018. – № 3. – С. 56–60. [Afanasyev SA, Kondratyeva DS, Lebedeva AI, Muslimov SA, Popov SV. Functional state of the myocardium after the use of allogeneic cell-free material to stimulate its regenerative capabilities during experimental infarction. Russ J Cardiol. 2018;(3):56-60. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2018-3-71-75.
5. Лебедева А.И., Афанасьев С.А., Гареев Е.М. и др. Улучшение структуры миокарда после развившегося фиброзного перерождения в условиях применения аллогенного биоматериала // ППЖС. – 2023. – Т. 12, № 3. – С. 202–211. [Lebedeva AI, Afanasyev SA, Gareev EM, Kondratyeva DS, Musina LA, Popov SV, Prusakov AV, Yashin AV, Ponamarev VS, Radnatarov VD. Improving the structure of the myocardium after developed fibrous degeneration under the conditions of using allogeneic bio-material. Drug development & registration. 2023;12(3):202-211. (In Russ.)]. Doi: 10.33380/2305-2066-2023-12-3-202-211.

6. Лебедева А.И., Муслимов С.А., Гареев Е.М. и др. Экспрессия металлопротеиназ и их ингибиторов в ишемизированном миокарде после применения аллогенного биоматериала // *Росс. кардиол. журн.* – 2018. – Т. 23, № 7. – С. 73–79. [Lebedeva AI, Muslimov SA, Gareev EM, Popov SV, Afanasyev SA, Kondratyeva DS. Expression of metalloproteinases and their inhibitors in ischemic myocardium after the use of allogeneic biomaterial. *Russ J Cardiol.* 2018;23(7):73-79. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2018-7-73-79.
7. Лебедева А.И., Муслимов С.А., Гареев Е.М. и др. Экспериментальный кардиомиогенез в условиях применения различных доз аллогенного биоматериала // *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* – 2018. – Т. 165, № 6. – С. 753–757. [Lebedeva AI, Muslimov SA, Gareev EM, Popov SV, Afanasyev SA, Kondratyeva DS. Experimental cardiomyogenesis under conditions of using various doses of allogeneic biomaterial. *Bull Experim Biol Med.* 2018;165(6):753-757. (In Russ.)].
8. Лебедева А.И., Муслимов С.А., Мусина Л.А. Морфологические аспекты регенеративного потенциала ишемически поврежденного миокарда, после применения аллогенного биоматериала // *Биомедицина.* – 2016. – № 2. – С. 32–43. [Lebedeva AI, Muslimov SA, Musina LA. Morphological aspects of the regenerative potential of an ischemically damaged myocardium, after the use of an allogeneic biomaterial. *Biomedicine.* 2016.(2):32-43. (In Russ.)]
9. Лебедева А.И., Афанасьев С.А., Гареев Е.М. и др. Улучшение структуры миокарда после развившегося фиброзного перерождения в условиях применения аллогенного биоматериала // *РРЛС.* – 2023. – Т. 12, № 3. – С. 202–211. [Lebedeva AI, Afanasyev SA, Kondratyeva DS, Gareev EM, Muslimov SA, Popov SV. Correction of cicatricial changes in subacute stage of myocardial infarction with using of dispersed allogenic biomaterial. *Russ J Cardiol.* 2023;12(3):202-211. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2019-7-68-74.
10. Разработка методики оценки физической выносливости мелких лабораторных животных для изучения адаптогенной активности некоторых лекарственных препаратов / Каркищенко В.Н., Капанадзе Г.Д., Денгина С.Е., Станкова Н.В. // *Биомедицина.* – 2011. – № 1. – С. 72–74. [Karkishchenko VN, Kapanadze GD, Dengina SE, Stankova NV. Development of a methodology for assessing the physical endurance of small laboratory animals to study the adaptogenic activity of certain drugs. *Biomedicine.* 2011;(1):72-74. (In Russ.)].
11. Лебедева А.И., Муслимов С.А., Гареев Е.М. и др. Стимуляция аутологических прогениторных и коммитированных клеток в ишемически поврежденном миокарде // *Росс. кардиол. журн.* – 2018. – Т. 23, № 11. – С. 123–129. [Lebedeva AI, Muslimov SA, Gareev EM, Popov SV, Afanasyev SA. Stimulation of autologous progenitorial and committed cells in ischemically damaged myocardium. *Russ J Cardiol.* 2018;23(11):123-129. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2018-11-123-129.
12. Стимуляция регенерации миокарда аллогенным биоматериалом / Мусина Л.А., Муслимов С.А., Шангина О.Р., Сулкина Я.В. // *Ученые записки СПбГМУ им. академика И.П. Павлова.* – 2011. – Т. 18, № 2. – С. 94–95. [Musina LA, Muslimov SA, Shangina OR, Sulkina YV. Stimulation of myocardial regeneration with allogeneic biomaterial. *The Scientific Notes of the Pavlov University.* 2011;18(2):94-95. (In Russ.)].
13. Лебедева А.И., Муслимов С.А., Понов С.В. и др. Экспрессия металлопротеиназ и их ингибиторов в ишемизированном миокарде после применения аллогенного биоматериала // *Росс. кардиол. журн.* – 2018. – Т. 23, № 7. – С. 73–79. [Lebedeva AI, Muslimov SA, Popov SV, Afanasyev SA, Kondratyeva DS. Expression of metalloproteinases and their inhibitors in ischemic myocardium after the use of allogeneic biomaterial. *Russ J Cardiol.* 2018;23(7):73-79. (In Russ.)]. Doi: 10.15829/1560-4071-2018-7-73-79.
14. Лебедева А.И., Муслимов С.А., Гареев Е.М. и др. Макрофаги как регуляторы гомеостаза миокарда после его ишемического повреждения в условиях применения аллогенного биоматериала // *Бюлл. Сиб. мед.* – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 67–76. [Lebedeva AI, Muslimov SA, Gareev EM, Afanasyev SA, Kondratyeva DS, Popov SV. Macrophages as regulators of myocardial homeostasis after ischemic damage in conditions of use of allogeneic biomaterial. *Bull Sib Med.* 2020;19(1):67-76. (In Russ.)].

Информация об авторах

Афанасьев Сергей Александрович – д-р мед. наук, профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия.

Кондратьева Дина Степановна – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия.

Лебедева Анна Ивановна – д-р биол. наук, старший научный сотрудник, зав. научно-исследовательского отдела морфологии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» МЗ РФ, г. Уфа, Россия.

Authors information

Afanasyev Sergey A. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia.

Kondratyeva Dina S. – Candidate of Biological Sciences (PhD), Senior Researcher, Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia.

Lebedeva Anna I. – Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher, Head, Research Department of Morphology, Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation «All-Russian Center for Eye and Plastic Surgery» All-Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Ufa, Russia.