

ИССЛЕДОВАНИЕ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МИОКАРДА И/ИЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА: ДИЗАЙН И ПРОЦЕДУРЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Усольцев Ю.К.¹, Киреева В.В.^{1,2}, Апарцин К.А.², Лифшиц Г.И.²,
Лепехова С.А.^{2,3}

¹ Больница Иркутского научного Центра Сибирского отделения РАН,
Иркутск, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Иркутский научный центр
Сибирского отделения Российской академии наук, Иркутск, Россия

³ Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Иркутск,
Россия

Контактная информация:

Киреева Виктория Владимировна
Больница ИНЦ СО РАН
ул. Лермонтова, д. 283В,
Иркутск, Иркутская обл., Россия, 664033
E-mail: ms.kireevav@mail.ru,

Статья поступила в редакцию 10.07.2016
и принята к печати 30.08.2016.

Резюме

Цель. Оценить прогностические свойства изменения концентрации митохондриальной ДНК в плазме крови больного хронической ишемией миокарда и/или головного мозга в отношении течения заболевания и эффективности проводимой терапии. В исследовании примут участие пациенты, страдающие ишемической болезнью сердца и/или хронической ишемией мозга со стабильными и нестабильными атеросклеротическими бляшками, подписавшие информированное согласие на обработку данных в рамках научного исследования. Пациентам будут проводиться лабораторные, инструментальные методы исследования и анализ митохондриальной ДНК. Будут проанализированы результаты госпитализации на основании истории болезни, анкет исследований, результатов клинических исследований. Выявление наиболее информативных показателей, характеризующих маркеры риска развития сердечно-сосудистой патологии, позволит разработать способы оценки выраженности клеточного повреждения при хронической ишемии на фоне эндотелиальной дисфункции, атеросклероза, а также разработать алгоритм обследования и создания базы данных для оценки пациентов, прошедших комплексное обследование. Результаты предлагаемой научно-исследовательской работы позволят выявить прогностические факторы повреждения клеток и дестабилизации бляшек при эндотелиальной дисфункции, атеросклерозе и его осложнениях, провести клиническую апробацию метода диагностики клеточных повреждений при хронической ишемии на фоне атеросклероза.

Ключевые слова: клиническое исследование, атеросклероз, митохондриальная ДНК, ишемическая болезнь сердца, хроническая ишемия головного мозга

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2016; 3 (4): 82–89.

STUDY OF MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC MYOCARDIAL ISCHEMIA, AND / OR BRAIN: RESEARCH DESIGN AND PROCEDURES

Usoltsev Y.K.¹, Kireeva V.V.^{1,2}, Apartsin K.A.², Lifshits G.I.²,
Lepekhova S.A.^{2,3}

¹Hospital of the Irkutsk Scientific Center of the Siberian Branch
of the Russian Academy of Sciences, Irkutsk, Russia

²The Irkutsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian
Academy of Sciences, Irkutsk, Russia

³The Irkutsk Scientific Center of Surgery and Trauma, Irkutsk, Russia

Corresponding author:

Viktoria V. Kireeva
Hospital of the Irkutsk Scientific
Lermontov str., 283B,
Irkutsk, Russia, 664033
E-mail: ms.kireevav@mail.ru,

Received 10 July 2016 ; accepted 30 August
2016.

Abstract

The aim of this study is to evaluate the rate changes prognostic properties mitochondrial DNA concentration in patient's blood plasma of chronic myocardial ischemia and / or cerebral against the disease and the effectiveness of the therapy. The study will enroll patients with coronary heart disease and / or chronic cerebral ischemia with stable and unstable atherosclerotic plaques, written informed consent to the processing of data within the framework of scientific research. Patients will be carried out laboratory and instrumental methods of research and analysis of mitochondrial DNA of hospitalization based on medical history will be analyzed, research profiles, the results of clinical trials. Identification of the most informative indicators characterizing the markers of risk for cardiovascular disease will develop ways to assess the degree of cellular damage in chronic ischemia on a background of endothelial dysfunction, atherosclerosis and inspection algorithm, and the creation of a database for the evaluation of patients have passed a comprehensive examination. The results of the proposed research will identify prognostic factors of destabilization of cell damage and plaques in endothelial dysfunction, atherosclerosis and its complications, to conduct clinical testing of a method of diagnostics of cellular damage in chronic ischemia on a background of atherosclerosis.

Key words: clinical study, atherosclerosis, mitochondrial DNA, ischemic heart disease, chronic cerebral ischemia.

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2016; 3 (4): 82–89.

Список сокращений

ИБС — ишемическая болезнь сердца,
ИНЦ СО РАН — Иркутский научный центр Си-
бирского отделения Российской академии наук,
МВ-КФК-МВ — фракция креатинфосфокиназа,
мтДНК — митохондриальная ДНК,
НИР — научно-исследовательская работа,

ТПГГ — территориальная программа государ-
ственных гарантий,
УЗДГ — ультразвуковая доплерография,
УЗИ — ультразвуковое исследование,
ХИМ — хроническая ишемия мозга,
ЭКГ — электрокардиография,
ЭХО — КГ-электрокардиография.

Актуальность

Используемые в настоящее время технологии анализа нарушений липидного обмена крови, а также спектр маркеров сосудистого риска и повреждения миокарда не всегда бывают достаточными для начала своевременного лечения и выбора его правильной тактики [1]. Известна ключевая роль митохондриальной дисфункции клеток-мишеней в процессе формирования и дестабилизации атеросклеротической бляшки [2,3], а также в развитии повреждений сердечной мышцы после воздействия ишемии и реперфузии [4-6]. Это предопределяет возможность участия структурно-функциональных нарушений митохондрий эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток и моноцитов/макрофагов в различных этапах развития атеросклеротической бляшки: ее росте, формировании фиброзной капсулы, эрозии и разрыве. Несмотря на данный факт, биомаркеров, связующих состояние митохондрий и процессы гибели клетки при атеросклерозе и инфаркте миокарда, на сегодняшний день не выявлено. Одним из перспективных показателей интенсивности цитолитических процессов и, возможно, состояния митохондрий, является свободно циркулирующая мтДНК крови, которую относят к «молекулярным паттернам риска» (danger associated molecular patterns, DAMPs) [7]. На сегодняшний день определение уровня мтДНК крови используют для прогноза развития осложнений и смертности при злокачественных опухолях, септических процессах, а также для оценки вероятности летального исхода у пациентов отделений реанимации [4, 7-11]. В то же время исследований динамики концентрации свободно циркулирующей мтДНК крови при атеросклерозе и его осложнениях ранее не проводилось.

Таким образом, актуальным для клинической кардиологии является изучение уровня мтДНК в качестве «молекулярного паттерна риска» при дестабилизации атеросклеротических бляшек. Все это будет создавать основу для создания технологий прогностического мониторинга острых ишемических повреждений миокарда и головного мозга.

В отделе медико-биологических исследований и технологий Иркутского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук (ИНЦ СО РАН) проводится первый этап трансляционных исследований (доклинический) оценки прогностических свойств мтДНК при сердечно-сосудистой патологии. Больница ИНЦ СО РАН планирует реализовать второй этап (from bench to bedside) в рамках наблюдательного исследования, что соответствует концепции проведения трансляционных исследований в ИНЦ СО РАН [12] и реализуется в настоящее время в области фармакогенетических исследований

[13], антикоагуляционной терапии [14] и оценке регенераторного потенциала сосудистой стенки [15].

Методика проведения исследования**Дизайн исследования**

В исследовании примут участие пациенты, страдающие ишемической болезнью сердца (ИБС) и/или хронической ишемией мозга (ХИМ) со стабильными и нестабильными атеросклеротическими бляшками, подписавшие информированное согласие на обработку данных в рамках научного исследования.

Пациентам будут проводиться лабораторные и инструментальные методы исследования: электрокардиография (ЭКГ), ультразвуковые исследования (УЗИ) и анализ мтДНК, для чего будет собираться бедная тромбоцитами плазма, полученная путем центрифугирования крови пациента. Количественный анализ мтДНК будет проводиться методом полимеразной цепной реакции.

Будут проанализированы результаты госпитализации на основании истории болезни, анкет исследований, результатов клинических исследований.

Выявление наиболее информативных показателей, характеризующих маркеры риска развития сердечно-сосудистой патологии, позволит разработать способы оценки выраженности клеточного повреждения при хронической ишемии на фоне эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и алгоритм обследования, и создание базы данных для оценки пациентов, прошедших комплексное обследование.

Цель исследования — оценка прогностических свойств концентрации мтДНК в плазме крови больного хронической ишемией миокарда и/или головного мозга в отношении течения заболевания и эффективности проводимой терапии.

Критерии включения в исследование:

1. диагноз ишемическая болезнь сердца и/или хроническая ишемия мозга, документированный атеросклероз коронарных и/или брахиоцефальный и/или почечных артерий;
2. наличие подписанного информированного согласия субъекта на участие в наблюдательном исследовании;
3. мужчины или женщины в возрасте от 35 до 70 лет (включительно);
4. забор образца крови для определения уровня свободно циркулирующей мтДНК.

Критерии не включения/исключения из исследования:

1. сердечная недостаточность IIБ-III стадии по классификации Василенко-Стражеско или III-IV функционального класса по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) при включении;

2. хронические заболевания печени и/или повышение уровня аланинаминотрансферазы более чем в 2 раза выше верхней границы нормы или уровня общего билирубина более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы в настоящее время, либо вирусный гепатит В или С в анамнезе или другие отклонения со стороны печени, которые, по мнению Исследователя, препятствуют участию в исследовании;

3. тяжелые нарушения функции почек: хроническая болезнь почек IV-V стадии;

4. первичная легочная гипертензия, хронические заболевания легких, сопровождающиеся формированием «легочного сердца» (хроническая обструктивная болезнь легких, эмфизема легких и др.);

5. активная форма туберкулеза, вирус иммунодефицита человека, оппортунистической инфекции, или инфекции, угрожающие жизни;

6. системные заболевания соединительной ткани;

7. злокачественные новообразования любой локализации, в том числе в анамнезе;

8. идиопатические кардиомиопатии (дилатационная и гипертрофическая), миокардиты, эндокардиты, врожденные и приобретенные пороки сердца;

9. злоупотребление алкоголем или наркотиками (или другими запрещенными препаратами) в течение 2 лет до рандомизации;

10. тиреотоксикоз, гипотиреоз средней и тяжелой степени;

11. трансплантация любого органа в анамнезе или запланированная трансплантация органа;

12. заболевания крови, в том числе анемии средней и тяжелой степени;

13. любое сопутствующее состояние, приводящее к продолжающейся значимой кровопотере;

14. беременность и ранний послеродовый период;

15. любые медицинские состояния, включая активную клинически значимую инфекцию, которые, по мнению исследователя, способны повлиять на результаты оценок или препятствовать участию в исследовании;

16. отказ пациента от участия в исследовании на любом из его этапов.

Процедуры исследования: Переменные для анализа будут регистрироваться в соответствии с протоколом.

На визите 1 будет проведена регистрация следующих параметров:

- подписание информированного согласия;
- проведение общеклинических и дополнительных ультразвуковых методов исследования,

подтверждающих наличие или отсутствие стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшек;

- взятие 4 мл крови для исследования на уровень мтДНК до лечения;

- проведение лечения пациентов в соответствии со стандартами и порядками оказания медицинской помощи;

- взятие 4 мл крови для исследования на уровень мтДНК после лечения;

- сопоставление результатов уровня мтДНК с данными из истории болезни;

- статистическая обработка материала;

- разработка алгоритма обследования и создание базы данных для оценки пациентов, прошедших комплексное обследование;

Данные переменные будут перенесены из первичной документация (карта стационарного больного) в формы, разработанные для данного исследования и являющиеся источником данных и компонентом первичной медицинской документации. Процедурные исследования представлены в «*таблице 1*».

В данном наблюдательном исследовании подтверждение диагноза ИБС или ХИМ, определение показаний к забору анализов для лабораторного обследования, процедура УЗИ, ведение периода лечения в рамках территориальной программы госгарантий (ТПГГ) будет состоять из стандартных для заболевания методик, вплоть до выписки будет проводиться в соответствии с локальной практикой и существующими медико-экономическими стандартами, локальными стандартными операционными процедурами, действующими в каждом исследовательском центре.

Краткое описание исследования

Для участия в исследовании будут выбраны результаты обследования и лечения 50 пациентов в год, соответствующие всем критериям включения и исключения. Исследование состоит из исходного периода (периода, в ходе которого врач-исследователь должен будет оценить соответствие состояния пациента условиям, необходимым для участия в исследовании). Лечение в рамках ТПГГ будет состоять из стандартных для заболевания методик, т.е. не будет отличаться от таковых у пациентов, не участвующих в исследовании.

Пациентам при обследовании будут выполняться ультразвуковые исследования сердца и сосудов. При выявлении атеросклеротических бляшек в сосудах будет взята кровь для определения уровня мтДНК и проба реактивной гиперемии в начале и в конце исследования с последующей статистической обработкой результатов, полученных данных.

Таблица 1. Процедуры исследования

Расписание обследований	Исходный период		Период лечения	Заключительный визит
	День 1	День 2	3-14 дни	15 день
Физикальное обследование	1	1		1
Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой	1			
Биохимический анализ крови	1			
Липидограмма	1			1
Анализ крови на уровень МВ-КФК	1			1
Коагулограмма	1			
Общий анализ мочи	1			
Электрокардиограмма	1			
Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий	1			
Дуплексное сканирование почечных артерий	1			
ЭХО-КГ	1			
Проба реактивной гиперемии		1		1
Анализ крови на уровень мтДНК		1		1

Пациентам, участвующим в исследовании, необходимо информировать своего доктора обо всех неожиданных и необычных симптомах, если такие возникнут. Без одобрения доктора пациентам нельзя принимать никаких рецептурных или безрецептурных препаратов, приобретенных в аптеке. В любом случае, пациентам необходимо будет извещать лечащего доктора обо всех препаратах, принятых им за время исследования, а также о методах немедикаментозного лечения.

Перед тем, как пациент примет решение участвовать в этом исследовании, он должен получить о нем исчерпывающую информацию как в процессе беседы с врачом-исследователем, так и из соответствующего документа (информация для пациента). Если пациент хочет участвовать в этом исследовании, он должен, прежде всего, подписать информированное согласие.

Пациенты приходят на исходный визит с подтвержденным атеросклерозом коронарных и/или брахиоцефальных артерий (УЗДГ, коронарография).

Исходный визит (1-2 день)

В первый день первого визита врач-исследователь должен будет оценивать соответствие состояния пациента требованиям, необходимым для участия в исследовании. Врач задаст вопросы, касающиеся истории заболевания, демографических

данных (возраст и т.п.), состояния здоровья в настоящее время и лекарств, которые принимает пациент. Кроме того, врач-исследователь полностью проведет оценку состояния уровня здоровья. Будут проведены следующие анализы: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови, исследование свертывающих показателей крови, ЭКГ, ультразвуковое исследование сердца и УЗДГ брахиоцефальных и почечных артерий.

Результаты первого визита будут использованы при решении вопроса о возможности участия в данном исследовании.

Если состояние пациента соответствует критериям, необходимым для участия в исследовании, то пациенту будет проведен забор крови на уровень мтДНК и проба реактивной гиперемии (эндотелиальной дисфункции).

Период лечения

Лечение будет строго стационарное с постоянным контролем лечащего врача и врача-исследователя. Лечение будет стандартным в соответствии с ТПГТ.

Заключительный визит

После выздоровления пациенту будет повторно взята кровь на уровень мтДНК, МВ-КФК, липидограмма и сделана проба реактивной гиперемии. Необходимости в наблюдении лечащего врача и/

или врача-исследователя стационара после выписки не будет. Однако если у пациента изменится самочувствие, он может в любое время обратиться к лечащему врачу и/или врачу-исследователю для соответствующей консультации. Исследовательский центр предполагает следить за состоянием здоровья пациентов и после исследования (за исключением, если пациент не отзовет согласие на участие в исследовании). Данное наблюдение продлится до окончания проведения всего научного исследования.

Возможный риск и польза от участия в исследовании

При участии в данном исследовании состояние пациента будет тщательно контролироваться. Предполагается, что, благодаря участию в исследовании, состояние пациента улучшится, и что участие в этом исследовании может помочь в разработке лечения для людей, страдающих подобными заболеваниями. Вместе с тем все методы лечения потенциально могут сопровождаться развитием неблагоприятных проявлений.

Все процедуры в рамках данного наблюдательного исследования хорошо известны и разрешены к проведению в обычной медицинской практике. Единственное отличие от обычного обследования составляет забор дополнительно крови для оценки уровня мтДНК, и проведение углубленного УЗИ — исследования с оценкой сосудистого русла, который будет проведен после того, как пациент даст свое согласие на участие в этом исследовании вместе с пробой крови для общепринятого обследования.

Дополнительная информация

Пациент имеет право задавать любые вопросы, касающиеся возможных и/или известных рисков участия в данном исследовании в любое время. Если в результате участия в исследовании каким-то образом будет нанесен ущерб здоровью пациента, ему будет оказана необходимая медицинская помощь.

Если дополнительная информация, которая может повлиять на желание пациента продолжать участие в данном исследовании, станет известна во время исследования, он или его законный представитель будут проинформированы об этом своевременно.

Роль пациента в исследовании

Роль пациента в исследовании заключается в следующем:

- Сообщить правдивую информацию об истории болезни и настоящем состоянии;
- Следовать рекомендациям лечащего врача;
- Рассказывать доктору обо всех проблемах со здоровьем, появляющихся в ходе исследования;
- Не проводить никаких других методов лечения — медикаментозных (рецептурных, без-

рецептурных или растительных препаратов) или немедикаментозных (физиотерапия), пока доктор не разрешит этого;

- Сообщить доктору о любом новом лекарственном препарате, который Вы приняли во время исследования;
- Сообщать доктору обо всех проблемах, появляющихся во время проведения лечения.

Методы статистического анализа результатов для проверки исходной гипотезы.

Для проверки гипотезы о том, что уровень мтДНК в плазме крови больного хронической ишемией миокарда и/или головного мозга будет изменяться в зависимости от тяжести течения заболевания и эффективности проводимой терапии, пациенты будут стратифицированы по тяжести течения заболевания. Будут выявлены наиболее информативные показатели, характеризующие маркеры риска развития сердечно-сосудистой патологии, определены группы риска среди населения с учетом информации, полученной на основании современных методов. В сформированных стратах будет определена статистическая значимость различий по частотам развития конечных точек эффективности с помощью точного двустороннего метода Фишера для четырехпольной таблицы. Зарегистрированные количественные переменные будут анализированы в указанных стратах по статистической значимости различий с помощью теста Манна-Уитни. Будет проведен анализ корреляций уровня мтДНК с маркерами течения заболевания. На основании анализа корреляций будет проведен факторный анализ с оценкой прогностических свойств уровня мтДНК в отношении течения заболевания и эффективности проводимого лечения. Данные будут представлены в виде медианы и квартилей.

Расчётная длительность исследования.

Каждый пациент будет включён в исследование длительностью не более 3 суток, в первые двое суток (исходный период) пациенту будут проведены лабораторные и ультразвуковые исследования, затем ему будет проведено лечение в рамках ТПГГ (10-13 дней) по утвержденным федеральным стандартам, после чего в рамках научного клинического исследования пациентам будут проведены контрольные лабораторные и ультразвуковые исследования (заключительный визит).

Регуляторные обязательства.

Данное проспективное наблюдательное клиническое исследование будет проведено в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных

медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздравсоцразвития РФ № 266 от 19.06.2003 г., по разработанному протоколу.

Экспертный совет организации (ЭСО) / Независимый комитет по этике (НЭК)

Пакет документов, включающий текст протокола наблюдательного клинического исследования, форму информированного согласия, отказа от исследования и индивидуальная регистрационная карта пациента одобрены Комитетом по биомедицинской этике ИНИЦ СО РАН (протокол №5 от 29 июня 2015 года).

Результаты предлагаемой НИР позволят выявить прогностические факторы повреждения клеток и дестабилизации бляшек при эндотелиальной дисфункции, атеросклерозе и его осложнениях, провести клиническую апробацию метода диагностики клеточных повреждений при хронической ишемии на фоне атеросклероза. Реализация данной программы позволит получить новые перспективные технологии диагностики, направленные на улучшение результатов лечения больных сердечно-сосудистого профиля. Будут выявлены наиболее информативные показатели, характеризующие маркеры риска развития сердечно-сосудистой патологии, определены группы риска среди населения с учетом информации, полученной на основании современных методов дополнительных исследований. Будет разработан алгоритм обследования целевой популяции с использованием выявленных наиболее информативных методов и показателей, а также учета диагностических возможностей лечебно-профилактических учреждений разного уровня. Дополнительно будет создана программа для оценки риска развития сердечно-сосудистой патологии у конкретного индивидуума на основании результатов его обследования по предложенному алгоритму.

Работа выполняется в рамках государственного задания №007-0129-16ПР¹⁾

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Ricci F, De Caterina R. Isolated creatine kinase-MB rise with normal cardiac troponins: a strange occurrence with difficult interpretation. J. Cardiovasc. Med. 2011; 12:736-40.

2. Sudakov NP, Nikiforov SB, Konstantinov YuM et al. The role of other peroxide-modified lipoproteins in the mechanisms of mitochondrial dysfunction in vascular atherogenesis. Bulletin ESSC SB RAMS=BULLETIN OF THE EAST SIBERIAN SCIENTIFIC CENTER OF THE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES. 2008; 4: 85-89. In Russian. [Судаков Н.П., Никифоров С.Б., Константинов Ю.М. и др. Роль перекисно-модифицированных липопротеидов в механизмах развития митохондриальной дисфункции сосудов при атерогенезе. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2008; 4:85-89].

3. Sudakov NP, Klimenko IV, Popkova TP et al. The early stages of the development of atherosclerosis and the level of free circulating blood mitochondrial DNA in experimental dyslipidemia. Ateroskleroz=Atherosclerosis. 2015; 11 (3):15-21. In Russian. [Судаков Н.П., Клименков И.В., Попкова Т.П. и др. Ранние этапы развития атеросклероза и уровень свободно циркулирующей митохондриальной ДНК крови при экспериментальной дислипидемии. Атеросклероз. 2015; 11 (3): 15-21].

4. Sudakov NP, Popkova TP, Katishev AI et al. The level of free circulating blood mitochondrial DNA at dyslipidemia and adrenaline myocarditis (experimental research). Izvestiya IGU. Seriya «Biologiya. Ekologiya»=Bulletin of Irkutsk State University. A series of «Biology. Ecology». 2011; 4 (4): 136-142. In Russian. [Судаков Н.П., Попкова Т.П., Катышев А.И. и др. Уровень свободно циркулирующей митохондриальной ДНК крови при дислипидемии и адреналиновом миокардите (экспериментальное исследование). Известия ИГУ. Серия «Биология. Экология». 2011; 4(4): 136-42.

5. Sudakov NP, Popkova TP, Novikova MA et al. Relationship level freely circulating blood mitochondrial DNA activity cytolysis markers in experimental acute myocardial ischemia. Sibirskiy medicinskiy jurnal=Siberian journal of Medicine. 2013; 5: 83-86. In Russian. [Судаков Н.П., Попкова Т.П., Новикова М.А. и др. Взаимосвязь уровня свободно циркулирующей митохондриальной ДНК крови с активностью маркеров цитолиза при экспериментальной острой мелкоочаговой ишемии миокарда. Сибирский медицинский журнал. 2013; 5: 83-86].

6. Sudakov NP, Popkova TP, Katishev AI et al. The level of free circulating blood mitochondrial DNA as a new biomarker in acute myocardial ischemia. Biochimiya= Biochemistry. 2016; 81 (1): 78-84. In Russian. [Судаков Н.П., Попкова Т.П., Катышев А.И. и др. Уровень свободно циркулирующей митохондриальной ДНК крови как новый биомаркер острой ишемии миокарда. Биохимия. 2016; 81 (1): 78-84].

7. Zhang Q, Raoof M, Chen Y et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. Nature 2010; 464: 104-107.

8. Ellinger J, Müller SC, Wernert N, et al. Mitochondrial DNA in serum of patients with prostate cancer: a predictor of bio-chemical recurrence after prostatectomy. BJU Int. 2008; 102: 628-32.

9. Nakahira K, Kyung SY, Rogers AJ et al. Circulating Mitochondrial DNA in Patients in the ICU as a Marker of Mortality: Derivation and Validation. PLoS Med. 2013; 10: e1001577.

10. Simmons JD, Lee YL, Mulekar S et al. Elevated levels of plasma mitochondrial DNA DAMPs are linked to clinical outcome in severely injured human subjects. Ann Surg 2013; 258(4): 591-596. Discussion 596-598.

11. Gu X, Yao Y, Wu G et al. The plasma mitochondrial DNA is an independent predictor for post-traumatic systemic inflammatory response syndrome. *PLoS One* 2013; 8(8): P.e72834.

12. Apartsyn KA, Grigoriev EG. Prospects for translational research at the Irkutsk Scientific Center of the XIX. Intern. Congress of surgeons-hepatologists of CIS "Actual problems of surgical hepatology": Collection of materials. Irkutsk, 19-21 September. 2012; S250. In Russian. [Апарцин К.А., Григорьев Е.Г. Перспективы трансляционных исследований в Иркутском научном центре/ XIX междунар. Конгресс хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии»: Сборник материалов. Иркутск, 19-21 сент. 2012: 250].

13. Kireeva VV, Apartsyn KA. Pharmacogenetic testing as a method of investigation of translational medicine. Materials Intern. scientific-practical. Conf. "Science in the modern information society", April 3-4, 2013; Moscow, S80-82. In Russian. [Киреева В.В., Апарцин К.А. Фармакогенетическое тестирование как метод исследования трансляционной медицины. Материалы междунар. науч.-практ. конф. «Наука в современном информационном обществе», 3-4 апреля 2013; Москва, С 80-82].

14. Vybiyantseva AV, Apartsin KA. Translational research on the effectiveness of anticoagulant therapy. Materials Intern. Scientific-practical. Conf. "Basic science and technology — promising development", 22-23 May 2013; Moscow, S38-41. In Russian. [Выбиванцева А.В., Апарцин К.А. Трансляционные исследования эффективности антикоагулянтной терапии. Материалы междунар. науч.-практ. Конф. «Фундаментальная наука и технологии — перспективные разработки», 22-23 мая 2013; Москва, S38-41].

15. Kireeva VV, Lifshitz GI, Apartsyn KA. Translational research tolerance factors in damage to the vessel wall and its regenerative potential. Materials Intern. scientific-practical. Conf. "Science in the modern information society", 28-29 August 2014; North Charleston, USA, S42-44.

Информация об авторах:

Усольцев Юрий Константинович — к.м.н., главный врач Больницы ИНЦ СО РАН;

Киреева Виктория Владимировна — к.м.н., заместитель главного врача по поликлиническому разделу работы Больницы ИНЦ СО РАН, с.н.с. отдела медико-биологических исследований и технологий ИНЦ СО РАН;

Апарцин Константин Анатольевич — д.м.н., профессор, руководитель отдела медико-биологических исследований и технологий ИНЦ СО РАН;

Лифшиц Галина Израилевна — д.м.н., профессор, г.н.с. отдела медико-биологических исследований и технологий ИНЦ СО РАН;

Лепехова Светлана Александровна — д.б.н., г.н.с. отдела медико-биологических исследований и технологий, зав. научным отделом экспериментальной хирургии с виварием ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»;

Author information:

Yuri K. Usoltzev— PhD, Chief of Physician Hospital of the Irkutsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences;

Viktoria V. Kireeva— PhD, deputy chief physician at the polyclinic section work Hospital of the Irkutsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Senior Researcher of Biomedical Research and Technology Department of Irkutsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences;

Konstantin A. Apartsin, MD, Prof, Chief of Biomedical Research and Technology Irkutsk Department of Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences;

Galina I. Lifshits — MD, Prof, Chief Scientific Officer of Biomedical Research and Technology Department of Irkutsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,

Svetlana A. Lepehova — Doctor of Biological Sciences, Chief Scientific Officer of Biomedical Research and Technology Department of Irkutsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Chief of Scientific Department of Experimental Surgery with vivarium of "Irkutsk Scientific Center of Surgery and Trauma."