

## Роль карведилола в предотвращении апоптоза кардиомиоцитов при остром инфаркте миокарда

Аляра Нурмухаметовна Закирова\*, Булат Назирович Гарифуллин,  
Нэлли Эриковна Закирова

Башкирский государственный медицинский университет  
Россия, 450000, Уфа, ул. Ленина, 3

Представлены данные, раскрывающие механизмы возникновения апоптоза кардиомиоцитов в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ). В эксперименте установлено, что уже через 2 ч от момента окклюзии коронарной артерии соотношение числа кардиомиоцитов, подвергшихся апоптозу и некрозу, составляет приблизительно 30:1, что указывает на важную роль апоптоза как ведущей причины гибели кардиомиоцитов в ранние сроки ИМ. Показано, что апоптоз кардиомиоцитов вносит существенный вклад в процессы ремоделирования миокарда и развитие дисфункции левого желудочка после перенесенного ИМ. Накоплены экспериментальные данные о важной роли активных форм кислорода в формировании клеточного апоптоза при реперфузионном синдроме. Обоснована необходимость и пути предотвращения апоптоза кардиомиоцитов, в том числе, с использованием бета-адреноблокаторов. Рассмотрено многофакторное позитивное влияние на апоптоз кардиомиоцитов бета-адреноблокатора III поколения карведилола, обладающего дополнительными плеiotропными, в том числе, антиоксидантными свойствами. В эксперименте *in vivo* установлено, что карведилол, вводимый непосредственно после начала реперфузии, на 77% снижал число кардиомиоцитов, подвергшихся апоптозу. Показано, что карведилол обладает антиоксидантными свойствами и предотвращает апоптоз клеток миокарда за счет уменьшения концентрации ионов  $Ca^{2+}$  в митохондриальном матриксе. Результаты экспериментальных работ и данные крупных рандомизированных клинических исследований указывают на возможность использования карведилола в терапии ИМ для уменьшения зоны некроза и предотвращения апоптоза кардиомиоцитов, снижения сердечно-сосудистой смертности.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, апоптоз, бета-адреноблокатор, карведилол.

**Для цитирования:** Закирова А.Н., Гарифуллин Б.Н., Закирова Н.Э. Роль карведилола в предотвращении апоптоза кардиомиоцитов при остром инфаркте миокарда. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2017;13(6):880-884. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-880-884

### The Role of Carvedilol in the Prevention of Cardiomyocyte Apoptosis Caused by Acute Myocardial Infarction

Aliara N. Zakirova\*, Bulat N. Garifullin, Nelli E. Zakirova  
Bashkir State Medical University  
Lenina ul. 3, Ufa, 450000 Russia

Data on the mechanisms of cardiomyocyte apoptosis in myocardial infarction are presented. It has been experimentally established that the ratio of the number of cardiomyocytes with signs of apoptosis and necrosis is 30:1 already 2 hours after acute artery occlusion. This fact points out the leading role of apoptosis in cardiomyocyte death in acute period of myocardial infarction. Cardiomyocyte apoptosis makes a significant contribution in myocardial remodeling and left ventricular dysfunction after myocardial infarction. The essential role of active forms of oxygen in the development of cell apoptosis after reperfusion was proved in experimental data. Carvedilol is a third-generation beta-blocker with additional pleiotropic and antioxidant effects. The multifactorial positive influence of carvedilol on apoptosis prevention gives the opportunity to adopt experimental results into real-life clinical practice. It was established *in vivo* that administration of carvedilol just after start of coronary reperfusion decreases by 77% the number of cells suffered from apoptosis. Carvedilol has antioxidant effects and prevents cell apoptosis due to reduction in calcium concentration in mitochondrial matrix. The experimental results and the data of large randomized clinical trials give an opportunity of using carvedilol in treatment of myocardial infarction to decrease necrotic zone and prevent cardiomyocyte apoptosis.

**Keywords:** myocardial infarction, apoptosis, beta-blocker, carvedilol.

**For citation:** Zakirova A.N., Garifullin B.N., Zakirova N.E. The Role of Carvedilol in the Prevention of Cardiomyocyte Apoptosis Caused by Acute Myocardial Infarction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(6):880-884. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-880-884

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): a.n.zakirova@yandex.ru

Received / Поступила: 05.07.2017  
Accepted / Принята в печать: 07.07.2017

## Введение

Бета-адреноблокаторы (БАБ) являются неотъемлемой частью терапии пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) вследствие доказанного позитивного влияния на прогноз данной группы больных [1]. Согласно рекомендациям Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца [2] и Европейского общества кардиологов [3] необходимо использовать БАБ у всех пациентов при ОИМ, не имеющих противопоказаний к их приему, инициировав терапию в течение 24 ч от момента появления симптомов вне зависимости от проведения тромболитической терапии или первичного чрескожного коронарного вмешательства.

Установлено, что выбор конкретного препарата из группы БАБ при ОИМ во многом обусловлен фармакокинетическим подходом (в частности, периодом полувыведения БАБ), практическим опытом врача, доступностью того или иного лекарственного средства в стационаре для обеспечения его первоначального парентерального введения [2]. Тем не менее, только при использовании ограниченного числа БАБ доказано снижение частоты негативных исходов у пациентов, перенесших ОИМ. В этот список входит и карведилол – неселективный БАБ III поколения, обладающий вазодилатирующим эффектом. Доказательной базой для его использования являются небольшое многоцентровое плацебоконтролируемое исследование CHAPS (Carvedilol Heart Attack Pilot Study), и более крупное клиническое испытание CAPRICORN (Carvedilol Post Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction) [1,4,5]. Представляется обоснованным изучение эффектов карведилола, в том числе, антиапоптотического, в аспекте изменения подходов к дифференцированному назначению БАБ у больных ОИМ.

## Апоптоз кардиомиоцитов при ишемии и реперфузии миокарда

Апоптоз или программируемая клеточная смерть представляет собой процесс самоликвидации клеток, наблюдаемый при регуляции численности пролиферирующих клеточных популяций, повреждении генома клеток вследствие остро возникшего травматического фактора или в результате суммации возрастных изменений ДНК. Кардиомиоциты являются основным источником фрагментированной нуклеосомной ДНК как маркера апоптоза среди всех типов клеток, формирующих сердце [6]. Апоптоз кардиомиоцитов, изначально подвергнутых ишемии, например, путем окклюзии коронарной артерии с последующей реперфузией, был продемонстрирован на животных в ряде работ, вышедших в свет в середине 90-х годов прошлого века, и с тех пор подобная

методика стала классической, а для ее обозначения используют аббревиатуру IR (ischemia-reperfusion) [7]. Важно отметить, что данный метод во многом имитирует реальную клиническую практику, когда пациенту с ОИМ, сопровождающимся подъемом сегмента ST, осуществляют реканализацию инфарктсвязанной артерии. Представляет интерес тот факт, что при патоморфологическом исследовании образцов миокарда, изъятых у пациентов, умерших в течение первых десяти сут от дебюта ОИМ, в перинфарктной зоне были обнаружены кардиомиоциты, подвергшиеся апоптозу, а их содержание составило приблизительно 12% от общего числа клеток миокарда [8]. Значительное число кардиомиоцитов при развитии ОИМ подвергается апоптозу в области гипоперфузии миокарда, обрамляющей зону некроза, однако в первые часы от развития симптомов апоптотические клетки могут превалировать и в центральной зоне, характеризующейся полным отсутствием коронарного кровотока [7,9]. Так, через 2 ч от момента окклюзии коронарной артерии соотношение числа подвергшихся апоптозу и некрозу кардиомиоцитов составляет приблизительно 30:1, что позволяет рассматривать апоптоз как ведущую причину гибели кардиомиоцитов в ранние сроки ИМ [10]. Следовательно, реперфузионная терапия, начатая без существенных временных задержек, способна уменьшить число апоптотических клеток миокарда, однако имеются данные, что подобный подход может быть сопряжен и с парадоксальным ростом числа кардиомиоцитов, подвергшихся апоптозу [6].

Кроме того, апоптоз кардиомиоцитов играет важную роль в процессах ремоделирования миокарда в отдаленном периоде у пациентов, перенесших ОИМ, и таким образом вносит существенный вклад в прогрессирующее усугубление дисфункции левого желудочка [11]. Следовательно, апоптоз кардиомиоцитов, являющийся одним из ключевых компонентов при ишемической болезни сердца, требует всестороннего изучения, в том числе, в аспекте лекарственного воздействия на данный процесс.

## Возможности предотвращения апоптоза кардиомиоцитов при остром инфаркте миокарда

Предотвращение апоптоза клеток миокарда, исходя из теоретических предпосылок, может быть достигнуто путем ингибирования действия апоптогенных стимулов, потенцирования механизмов, ответственных за естественное антиапоптотическое действие, или за счет влияния на эффекторные системы апоптоза [11].

В качестве одного из стимулов к запуску процесса апоптоза рассматривается воздействие на подверженный ишемии миокард избытка катехоламинов,

что, несомненно, наблюдается при ОИМ. БАБ способны тормозить апоптоз, индуцированный активацией  $\beta_1$ -адренорецепторов, путем ингибирования киназы II кальмодулина [12]. В исследовании Romeo и соавт. карведилол препятствовал обусловленному адреналином апоптозу эндотелиальных клеток коронарных артерий по причине воздействия на систему сигнальной трансдукции, связанную с каспазой-3 [13].

Стимуляция  $\beta_2$ -адренорецепторов, наоборот, повышает порог апоптоза кардиомиоцитов за счет фосфатидилинозитол-3'-киназозависимого пути [14,15], что должно ставить карведилол в заведомо худшую позицию по сравнению с селективным БАБ. Однако установлено, что одновременное использование антагониста  $\beta_1$ -адренорецепторов и  $\beta_2$ -агониста не приводит к синергии в воздействии на апоптоз кардиомиоцитов [16].

### **Антиоксидантные эффекты карведилола в предотвращении апоптоза кардиомиоцитов при ишемии и реперфузии миокарда**

Накоплены убедительные данные о важной роли активных форм кислорода в формировании клеточного апоптоза, в частности, при реперфузионном синдроме [17-19]. Так, апоптоз кардиомиоцитов во многом обусловлен воздействием супероксида аниона, пероксида водорода и гидроксилрадикала на респираторную цепь и компоненты регуляторных систем, поддерживающих цитоплазматический и митохондриальный гомеостазы ионов кальция [20]. Карведилол, подобно другим антиоксидантам, способен предотвращать апоптоз клеток миокарда за счет уменьшения концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в митохондриальном матриксе и редукции митохондриального мембранного потенциала [21-23]. В этой связи естественно рассматривать антиапоптотический эффект карведилола и его метаболитов как производное антиоксидантных свойств. Важно отметить, что антиоксидантное действие не является классовым для БАБ, подавляющее число препаратов данной группы лекарственных средств лишено подобного эффекта, так как структурный мотив, необходимый для связывания с  $\beta_1$ -адренорецепторами, не способен к взаимодействию с активными формами кислорода.

Имеются данные, что у пациентов ОИМ на фоне тромболитической терапии стрептокиназой карведилол обнаруживает антиоксидантные свойства, не связанные непосредственно с блокадой  $\beta_1$ -адренорецепторов. Полагают, что эти эффекты обусловлены повышением активности ферментов, обеспечивающих деградацию активных форм кислорода (в частности, Cu/Zn супероксиддисмутазы) [24]. Ан-

тиоксидантные эффекты карведилола определяются уникальностью его химической структуры, а именно, наличием в его молекуле гетероциклической 9Н-карбазольной группы [25].

В эксперименте *in vivo* карведилол, вводимый непосредственно после начала реперфузии, на 77% ( $p < 0,001$ ) снижал число кардиомиоцитов, подвергшихся апоптозу в области миокарда, на который воздействовали по методике IR [26]. Эффект достигался за счет ингибирования стресс активируемой протеинкиназы (SAPK) и негативного влияния на экспрессию Fas-белка вне зависимости от степени сопутствующей  $\beta$ -блокады. Аналогичные данные относительно отсутствия четкой взаимосвязи между блокадой  $\beta$ -адренорецепторов и антиапоптотическим эффектом карведилола были получены и другими авторами на схожих моделях [27].

Карведилол в концентрации 1-10 мкмоль/л препятствует апоптозу кардиомиоцитов, обусловленному полиморфноядерными лейкоцитами, возможно, за счет ингибирования сигнальной системы, связанной с митогенактивируемой протеинкиназой (p38-MAPK) [28]. Выраженным антиапоптотическим действием обладает и метаболит карведилола BM-91.028, представляющий собой гидроксильированное по третьему положению 9Н-карбазольной группы производное карведилола [27].

### **Многофакторное влияние карведилола на процессы апоптоза кардиомиоцитов и течение острого инфаркта миокарда**

Данные экспериментальных исследований свидетельствуют, что карведилол препятствует гибели кардиомиоцитов, эффективно влияя на два ведущих механизма развития ОИМ: некроз и апоптоз [23]. С позиций практической кардиологии наиболее важно, что карведилол уменьшает размеры зоны некроза миокарда, находившейся в течение 60 мин в состоянии депривации коронарного кровотока, и этот эффект достигается, в т.ч., снижением числа кардиомиоцитов, вставших на путь апоптоза [27]. Следует полагать, что  $\beta_1$ -блокада, реализуемая препаратом, обеспечивает преимущественно протективное воздействие на клетки миокарда, сокращая зону некроза, а воспрепятствование прохождению кардиомиоцитами черты необратимости апоптоза происходит вследствие наличия у карведилола дополнительных плеiotропных, в частности, антиоксидантных свойств.

Результаты экспериментальных работ подтверждают многофакторное позитивное влияние карведилола на развитие ОИМ и согласуются с данными крупных рандомизированных клинических исследований, результаты которых нашли отражение и в реальной клинической практике. Ранее нами

установлено, что прогрессирование ишемической болезни сердца с развитием ОИМ ассоциируется с активацией провоспалительных цитокинов и экспрессией молекул межклеточной адгезии, с повышенной генерацией свободных радикалов и инициацией оксидативного стресса, оказывающих кардиодепрессивное действие, и индуцирующих процессы апоптоза кардиомиоцитов с развитием дезадаптивного ремоделирования миокарда [29, 30].

Нами показано, что использование карведилола у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших ОИМ, замедляет процессы дезадаптивного ремоделирования левого желудочка, ингибирует иммунновоспалительные реакции, улучшает функциональное состояние эндотелия и подавляет интенсивность процессов свободнорадикального окисления липидов [31]. Кроме того, при оценке влияния карведилола на ключевое звено развития ОИМ – агрегацию тромбоцитов, нами установлено, что его использование у пациентов с ОИМ способствует существенному снижению показателей агрегации тромбоцитов, индуцированной аденозин-5-дифосфатом, и при введении коллагена [32]. Следовательно, карведилол способен активно воздействовать на этапы каскада агрегации тромбоцитов в экстремальных условиях избытка проагрегантных стимулов.

Таким образом, накопленные экспериментальные данные и результаты клинических исследований свидетельствуют о важной роли карведилола в предотвращении апоптоза кардиомиоцитов в остром периоде инфаркта миокарда, а также о его влиянии на ключевые звенья развития ОИМ и его осложнений.

Полученные результаты, по-видимому, в значительной степени связаны с уникальными свойствами

карведилола, осуществляющего всестороннюю  $\alpha_1$ - $\beta_1$ - $\beta_2$ -адренергическую блокаду. Его преимущества объясняются и тем, что карведилол обладает дополнительными плейотропными свойствами, такими как антиоксидантная активность, эндотелийпротективные, противовоспалительные, антитромботические и антиапоптотические эффекты, которые могут самостоятельно уменьшать нежелательные проявления гиперактивации симпатoadrenalовой системы и предотвращать апоптоз кардиомиоцитов при ОИМ.

## Заключение

Нельзя не согласиться с J. Sackner-Bernstein, который в статье, посвященной анализу результатов рандомизированного клинического исследования CAPRICORN, постулировал необходимость отдавать приоритет в терапии ОИМ БАБ, продемонстрировавшим свою эффективность с позиций доказательной медицины, отказавшись от практики назначения препаратов согласно личным предпочтениям врача [5].

В связи с этим карведилол, широко изученный во многих экспериментальных и крупных рандомизированных клинических исследованиях, свидетельствующих о многофакторном позитивном его влиянии на ключевые звенья развития ОИМ, может быть использован в терапии ОИМ для уменьшения зоны некроза и предотвращения апоптоза кардиомиоцитов, снижения сердечно-сосудистой смертности.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

1. Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J., et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. The Task force on beta-blockers of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2004;25:1341-62. doi: 10.1016/j.ehj.2004.06.002.
2. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D. et al. 2013 ACCF/AHA. Guidelines for Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;61(4):e78-e140. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.019.
3. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Rev Esp Cardiol. 2009;62(3):e1-47. doi: 10.1016/S1885-5857(09)71559-2
4. Basu S., Senior R., Raval U. et al. Beneficial effects of intravenous and oral carvedilol treatment in acute myocardial infarction. Circulation. 1997;96:183-91. doi: 10.1161/01.CIR.96.1.183.
5. Sackner-Bernstein J.D. New evidence from the CAPRICORN trial: the role of carvedilol in high-risk, post-myocardial infarction patients. Rev Cardiovasc Med. 2003;4:25-9.
6. Gottlieb R.A., Bursleson K.O., Kloner R.A. et al. Reperfusion injury induces apoptosis in rabbit cardiomyocytes. J Clin Invest 1994; 94: 1621-1628. doi: 10.1172/JCI117504.
7. Umansky S.R., Cueno G.M., Khutuzian S.S. et al. Post-ischemic apoptotic death of rat neonatal cardiomyocytes. Cell Death Differ. 1995;2:236-41.
8. Olivetti G., Quaini F., Sala R. et al. Acute myocardial infarction in humans is associated with activation of programmed myocyte cell death in the surviving portion of the heart. J Mol Cell Cardiol. 1994;28:2005-2016. doi: 10.1006/jmcc.1996.0193.
9. Saraste A., Pulkki K., Kallajoki M. et al. Apoptosis in human acute myocardial infarction. Circulation 1997;95:320-3. doi: 10.1161/01.CIR.95.2.320.
10. Anversa P., Cheng W., Liu Y. et al. Apoptosis and myocardial infarction. Basic Res Cardiol. 1998;93(Suppl 3):8-12. doi: 10.1007/s003950050195.
11. Bennett M.R. Apoptosis in the cardiovascular system. Heart. 2002;87:480-7. doi: 10.1136/heart.87.5.480
12. Zhang R., Khoo M.S., Wu Y. et al. Calmodulin kinase II inhibition protects against structural heart disease. Nat Med. 2005;11:409-17. doi: 10.1038/nm1215.
13. Romeo F., Li D., Shi M., Mehta J.L. Carvedilol prevents epinephrine-induced apoptosis in human coronary artery endothelial cells: Modulation of Fas/Fas ligand and caspase-3 pathway. Cardiovasc Res 2000; 45:788-794. doi: 10.1016/S0008-6363(99)00369-7.
14. Ahmet I., Krawczyk M., Heller P. et al. Beneficial effects of chronic pharmacological manipulation of  $\beta$ -adrenoreceptor subtype signaling in rodent dilated ischemic cardiomyopathy. Circulation. 2004;110:1083-90. doi: 10.1161/01.CIR.0000139844.15045.F9.
15. Chesley A., Lundberg M.S., Asai T. et al. The  $\beta(2)$ -adrenergic receptor delivers an antiapoptotic signal to cardiomyocytes through G(i)-dependent coupling to phosphatidylinositol 3'-kinase. Circ Res. 2000;87:1172-9.
16. Xydas S., Kherani A.R., Chang J.S. et al.  $\beta_2$ -Adrenergic stimulation attenuates left ventricular remodeling, decreases apoptosis, and improves calcium homeostasis in a rodent model of ischemic cardiomyopathy. J Pharm Exp Ther. 2006;317(2):553-61. doi: 10.1124/jpet.105.099432.
17. Buttke T.M., Sandstrom P.A. Oxidative stress as a mediator of apoptosis. Immunol Today. 1994;15:7-10. doi: 10.1016/0167-5699(94)90018-3.
18. Giordano F.J. Oxygen, oxidative stress, hypoxia and heart failure. J Clin Invest. 2005; 115:500-8. doi: 10.1172/JCI200524408.
19. Sabri A., Hughie H.H., Lucchesi P.A. Regulation of hypertrophic and apoptotic signaling pathways by reactive oxygen species in cardiac myocytes. Antioxid. Redox Signal. 2003;5:731-40. doi: 10.1089/152308603770380034.

20. Ide T, Tsutsui H, Hayashidani S. et al. Mitochondrial DNA damage and dysfunction associated with oxidative stress in failing hearts after myocardial infarction. *Circ Res.* 2001;88:529-35. doi: 10.1161/01.RES.88.5.529.
21. Koitabashi N., Arai M., Tomaru K. et al. Carvedilol effectively blocks oxidative stress-mediated down-regulation of sarcoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase 2 gene transcription through modification of Sp1 binding. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;328:116-24. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.12.139.
22. Spallarossa P., Garibaldi S., Altieri P. et al. Carvedilol prevents doxorubicin-induced free radical release and apoptosis in cardiomyocytes in vitro. *J Mol Cell Cardiol.* 2004;37:837-46. doi: 10.1016/j.yjmcc.2004.05.024.
23. Wang R., Miura T., Harada N. et al. Pleiotropic effects of the  $\beta$ -adrenoreceptor blocker carvedilol on calcium regulation during oxidative stress-induced apoptosis in cardiomyocytes. *J Pharm Exp Ther.* 2006;1:42-52.
24. Kastratovic D.A., Vasiljevic Z.M., Spasic M.B. et al. Carvedilol increases copper/zinc superoxide dismutase activity in patients with acute myocardial infarction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2007;101(2):138-42. doi: 10.1111/j.1742-7843.2007.00094.x.
25. Cheng J., Kamiya K., Kodama I. Carvedilol: molecular and cellular basis for its multifaceted therapeutic potential. *Cardiovasc Drugs Rev.* 2001;19:152-71. doi: 10.1111/j.1527-3466.2001.tb00061.x.
26. Yue T.L., Ma X.L., Wang X. et al. Possible involvement of stress-activated protein kinase signaling pathway and Fas receptor expression in prevention of ischemia/reperfusion-induced cardiomyocyte apoptosis by carvedilol. *Circ Res.* 1998;82:166-74.
27. Schwarz E.R., Kersting P.H., Reffellmann T. Cardioprotection by carvedilol: antiapoptosis is independent of beta-adrenoceptor blockade in the rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2003; 8(3):207-215. doi: 10.1177/107424840300800306.
28. Dun Y., Zhi J.M., Sun H.Y. et al. Activated polymorphonuclear leukocytes induce cardiomyocyte apoptosis and the protective effects of carvedilol. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2002;24(7):403-6. doi: 10.1358/mf.2002.24.7.696541.
29. Zakirova N.E., Zakirova A.N. The Role of Immune Inflammatory Reactions and Endothelial Dysfunction in Myocardial Remodeling and Progression of Ischemic Heart Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(5):488-494. (In Russ.) [Закирова Н.Э., Закирова А.Н. Роль иммунновоспалительных реакций и дисфункции эндотелия в ремоделировании миокарда и прогрессировании ишемической болезни сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2014;10(5):488-93]. doi: 10.20996/1819-6446-2014-10-5-488-494.
30. Zakirova A.N., Mukhamedrahimova A.R., Zakirova N.E. Remodeling of the left ventricle and the level of proinflammatory cytokines in acute myocardial infarction. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2004;3(4):170-2. (In Russ.) [Закирова А.Н., Мухамедрахимова А.Р., Закирова Н.Э. Ремоделирование левого желудочка и уровень провоспалительных цитокинов при остром инфаркте миокарда. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика.* 2004; 3(4):170-2].
31. Zakirova A.N., Gabidullin R.R., Zakirova N.E. Clinico-hemodynamic effects of carvedilol, the effect on lipid peroxidation and markers of inflammation in patients with coronary heart disease with chronic heart failure. *Serdechnaja Nedostatochnost'.* 2006;2:24-8. (In Russ.) [Закирова А.Н., Габидуллин Р.Р., Закирова Н.Э. Клинико-гемодинамические эффекты карведилола, влияние на перекисное окисление липидов и маркеры воспаления у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью. *Сердечная Недостаточность.* 2006;2:24-8].
32. Garifullin B.N., Zakirova A.N., Zarudij F.S. Metoprolol and carvedilol in therapy of acute myocardial infarction: when and which drug to prefer. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2009;5(4):51-7. (In Russ.) [Гарифуллин Б.Н., Закирова А.Н., Зарудий Ф.С. Метопролол и карведилол в терапии острого периода инфаркта миокарда: когда и какой препарат предпочесть. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2009;5(4):51-7]. doi: 10.20996/1819-6446-2009-5-4-51-57.

#### About the Authors

**Alyara N. Zakirova** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Clinical Cardiology, Bashkir State Medical University

**Bulat N. Garifullin** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Cardiology, Bashkir State Medical University

**Nelly E. Zakirova** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Clinical Functional Diagnostics, Bashkir State Medical University

#### Сведения об авторах

**Закирова Аляра Нурмухаметовна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической кардиологии, Башкирский государственный медицинский университет

**Гарифуллин Булат Назирович** – к.м.н., доцент кафедры клинической кардиологии, Башкирский государственный медицинский университет

**Закирова Нэлли Эриковна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики, Башкирский государственный медицинский университет