

## Радиочастотная трансмиокардиальная реваскуляризация в эксперименте

Оферкин А.И.<sup>2</sup>, Логвинов С.В.<sup>1</sup>, Покушалов Е.А.<sup>2</sup>

## Radiofrequency transmycardial revascularization in experiment

Opherkin A.I., Logvinov S.V., Pokushalov Y.A.

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

<sup>2</sup> НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск

© Оферкин А.И., Логвинов С.В., Покушалов Е.А.

Проведен сравнительный анализ влияния механической пункции, трансмиокардиального радиочастотного воздействия и лазерного излучения на перфузию ишемизированного миокарда. Исследование проведено на 284 крысах. Трансмиокардиальная реваскуляризация (ТМР) моделировалась с использованием стандартной внутримышечной иглы, Nd:YAG лазера, радиочастотного генератора с игольчатым электродом. Изучение сосудистой плотности (окраска эндотелиальной щелочной фосфатазы) и перфузии миокарда проводилось через 1, 2, 4 и 8 нед после ТМР.

Максимальное увеличение сосудистой плотности наблюдалось на 4-й нед. В группах с радиочастотной ТМР и Nd:YAG ТМР удельный сосудистый объем увеличился в 5 раз ( $26,9 \pm 1,9\%$  и  $22,2 \pm 1,7\%$  соответственно;  $P < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой ( $4,9 \pm 1,6\%$ ). В группе с механической ТМР удельный сосудистый объем увеличился незначительно ( $6,1 \pm 1,3\%$ ). Увеличение накопления  $^{99m}\text{Tc}$ -миовью произошло в группе с радиочастотной ТМР на 8-й нед и составило  $2,82 \pm 0,31\%$  ( $P < 0,05$ ) и  $1,68 \pm 0,21\%$  в контрольной группе.

Анализ сосудистой плотности указывает на близкую эффективность лазерной и радиочастотной трансмиокардиальной реваскуляризации. Радиочастотная ТМР вызывает увеличение сосудистой плотности и улучшение миокардиальной перфузии в ишемизированном миокарде.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, трансмиокардиальная реваскуляризация, радиочастотная энергия, лазер.

Conducted benchmark analysis of influence to mechanical punctures, transmycardial radiofrequency influence and lazer radiating on myocardium. Study is conducted on 284 rats. Transmycardial revascularization (TMR) was executed with use intramuscular needle, Nd:YAG lazer, radiofrequency generator with needle electrode. Study of vascular density and myocardial perfusion was conducted through 1, 2, 4 and 8 weeks.

Maximum increasing vascular density was observed on 4 week. In groups with radiofrequency TMR and Nd:YAG TMR specific vascular volume is enlarged in 5 once ( $26,9 \pm 1,9\%$  and  $22,2 \pm 1,7\%$ , accordingly;  $P < 0,05$ ) in contrast with the checking group ( $4,9 \pm 1,6\%$ ). In the group with mechanical TMR specific vascular volume is enlarged small ( $6,1 \pm 1,3\%$ ). Increasing an accumulation  $^{99m}\text{Tc}$ -myoview in the group with radiofrequency TMR occurred on 8 week by comparing with the checking group, it has formed  $2,82 \pm 0,31\%$  ( $P < 0,05$ ) and  $1,68 \pm 0,21\%$  accordingly.

Conclusion: Analysis of vascular density points to alike efficiency of lazer and radiofrequency transmycardial revascularization. Radiofrequency TMR causes an increasing vascular density and improvement myocardial perfusion in ischemic myocardium.

**Key words:** ischemic heart disease, transmycardial revascularization, radiofrequency energy, laser.

УДК 616.1 — 073

### Введение

Трансмиокардиальная реваскуляризация (ТМР) – относительно новая хирургическая процедура, направленная на восстановление миокардиальной перфузии в ишемизированных областях. Многочисленные клинические исследования

показали эффективность этого метода для уменьшения функционального класса стенокардии у большинства пациентов [4, 7].

Несмотря на высокую клиническую эффективность, механизм действия трансмиокардиальной реваскуляризации не установлен. Показано,

что трансмиокардиальные каналы закрываются в ближайшее время, не обеспечивая прямого миокардиального кровоснабжения [2]. Формирование новых сосудов в области трансмиокардиальных каналов является альтернативным механизмом объяснения клинической эффективности данной процедуры [1, 3].

Многочисленные исследования показывают, что возникновение новых сосудов после трансмиокардиальной реваскуляризации является результатом неспецифической реакции миокарда на повреждение. Использование лазерной энергии — достаточно трудоемкое средство для достижения этого результата. Поэтому ведется поиск более эффективного, менее травматичного и простого в использовании метода трансмиокардиальной реваскуляризации. В последнее время обсуждается вопрос об использовании для этой цели радиочастотной энергии (РЧ). Радиочастотная энергия давно используется в кардиохирургической практике для лечения различных нарушений ритма сердца, хорошо зарекомендовала себя в случаях плохой функции миокарда и высокого риска интраоперационных осложнений.

## Цель исследования

Провести сравнительный анализ влияния механической пункции, трансмиокардиального радиочастотного воздействия и лазерного излучения на перфузию ишемизированного миокарда.

## Материал и методы

В исследовании использовано 284 половозрелых крыс линии Вистар массой 180—250 г. Трансмиокардиальная реваскуляризация выполнялась механической пункцией, лазерным излучением и радиочастотной энергией.

Использовались стандартная внутримышечная игла для механической TMP, неодимовый импульсный лазер ЛТИ-403 (длина волны — 1,06 мкм, мощность — 1 Вт, диаметр световода — 0,3 мм, время воздействия — 1—2 с), радиочастотный генератор (440 кГц, мощность — до 7 Вт, время воздействия — 1—2 с, температура воздействия — 55 °С) с игольчатым электродом и температурным контролем.

Операции проводили под эндотрахеальным наркозом в сочетании с внутривенным введением калипсола. Доступ к сердцу осуществлялся через боковую торакотомию. Все животные были разделены на 5 групп, в зависимости от вида воздействия: 1-я группа с механической трансмиокардиальной реваскуляризацией ( $n = 58$ ) — каналы создавались с помощью механической пункции; 2-я группа с трансмиокардиальной лазерной реваскуляризацией ( $n = 61$ ) — каналы были созданы Nd:YAG-лазером; 3-я группа с радиочастотной трансмиокардиальной реваскуляризацией ( $n = 64$ ) — каналы были созданы с помощью механической пункции с последующим радиочастотным воздействием; 4-я группа ( $n = 59$ ) — животным выполнялась только перевязка передней нисходящей артерии в нижней трети, контроль I; 5-я группа ( $n = 42$ ) — интактные животные, контроль II.

Всем животным 1–4-й групп выполнялась перевязка передней нисходящей артерии в нижней трети. Трансмиокардиальные каналы создавались в области ишемии — переднебоковой стенке левого желудочка на расстоянии 3 мм от передней нисходящей артерии и 5 мм друг от друга. Трансмуральный ход каналов подтверждался пульсирующим кровотоком из полости левого желудочка.

Выведение животных из эксперимента осуществлялось на 1-й, 2-й, 4-й, 8-й нед путем декапитации под легким эфирным наркозом. Материал фиксировали в 12%-м нейтральном формалине и жидкости Карнуа. Депарафинированные срезы миокарда окрашивали гематоксилином и эозином для регистрации нанесенного повреждения и характеристики процесса, происходящего в просвете трансмиокардиального канала и прилежащих к нему областях сердечной мышцы.

Анализ сосудистой плотности проводился путем исследования криостатных срезов толщиной 10 мкм, сделанных перпендикулярно оси канала, после гистохимического окрашивания эндотелиальной щелочной фосфатазы по М. Берстону (1962). Определение сосудистой плотности производили на ПЭВМ IBM «Pentium-200» с помощью программы Adobe Photoshop после предварительной съемки изображения на цифровом фотоаппарате MDC-800 «Mustek Computer». Сосу-

дистая плотность оценивалась подсчетом количества сосудов и определением удельного сосудистого объема в стандартном поле зрения в пределах области 2-миллиметровой ширины, окружающей канал.

Для количественной оценки перфузии сердца после TMP использовали определение степени интенсивности включения в миокард меченного радиоактивным технецием препарата *myoview* («Nycomed Amersham», UK). Анализ уровня аккумуляции  $^{99m}\text{Tc}$ -*myoview* проводился в группе радиочастотной TMP и контрольных группах I и II. Радиометрию извлеченных образцов миокарда проводили на гамма-счетчике «Гамма-1».

Для оценки значимости различий использовали *t*-тест Стьюдента и *U*-тест Манна—Уитни. Значение  $P \leq 0,05$  считалось статистически достоверным.

## Результаты

При световой микроскопии на 1-й нед все созданные каналы на всем протяжении были заполнены фибриновыми тромбами с кардиоцитолитом форменных элементов крови. Кардиомиоциты, прилежащие к трансмиокардиальным каналам, после радиочастотного и лазерного воздействия подверглись коагуляционному некрозу или находились в состоянии миоцитолитоза. Стенки каналов содержали большое количество лимфоцитов и макрофагов с присутствием одиночных гранулоцитов. Участки повреждения после механической пункции стали меньше и имели менее обширные воспалительные изменения.

На 2-й нед трансмиокардиальные каналы имели вид прерывистых тяжей. Каналы содержали большое количество грануляционной ткани, в которой, наряду с фибробластами и одиночными макрофагами, имелось большое количество капилляров.

Через 8 нед на месте трансмиокардиальных каналов наблюдалась фиброзная ткань с плотной капиллярной сетью. Некротическая зона после радиочастотного и лазерного воздействия была замещена рубцовой тканью.

После анализа количества сосудов в поле зрения выявлено, что увеличение численной плотности сосудов относительно исходного уров-

ня ( $32,7 \pm 5,7$  в поле зрения) происходит уже на 1-й нед после вмешательства (рис. 1). Наибольшее количество сосудов наблюдалось в группах после радиочастотной TMP ( $79,2 \pm 8,3$ ;  $P < 0,05$  по сравнению с 1-й группой, контролем I

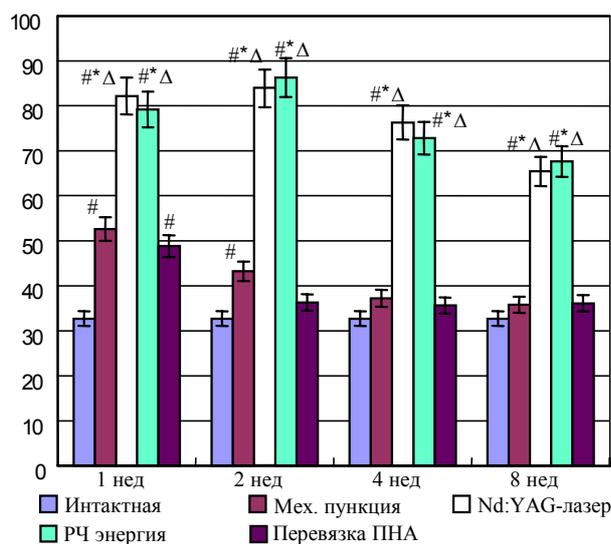


Рис. 1. Динамика изменения количества сосудов в поле зрения среза миокарда в различные сроки после оперативного вмешательства. \* —  $P < 0,05$  по сравнению с контролем I; # —  $P < 0,05$  по сравнению с контролем II; Δ —  $P < 0,05$  по сравнению с 1-й группой. По оси ординат — количество сосудов, окрашенных на щелочную фосфатазу, в поле зрения; по оси абсцисс — сроки с момента воздействия

и II) и Nd:YAG TMP ( $82,2 \pm 5,6$ ;  $P < 0,05$  по сравнению с 1-й группой, контролем I и II). В группах с механической пункцией и перевязкой артерии этот прирост был значительно ниже и составил  $52,6 \pm 5,2$  ( $P < 0,05$  по сравнению с контролем II) и  $48,8 \pm 7,3$  ( $P < 0,05$  по сравнению с контролем II) соответственно.

Максимальный уровень численной плотности наблюдался на 2-й нед исследования. В группах с радиочастотной TMP и Nd:YAG TMP количество сосудов составило  $86,3 \pm 6,4$  ( $P < 0,05$  по сравнению с 1-й группой, контролем I и II) и  $83,9 \pm 5,1$  ( $P < 0,05$  по сравнению с 1-й группой, контролем I и II) соответственно. В группе с механической TMP и перевязкой ПНА уровень количества сосудов оставался повышенным ( $43,2 \pm 8,5$ ;  $P < 0,05$  по сравнению с контролем II) и  $36,3 \pm 7,3$  соответственно.

На 4-й нед наблюдалось снижение численной плотности сосудов. В группах с радиочастотной TMP и Nd:YAG TMP количество сосудов составило  $72,8 \pm 6,7$  ( $P < 0,05$  по сравнению с 1-й группой, контролем I и II) и  $76,3 \pm 7,1$  ( $P < 0,05$  по сравнению с 1-й группой, контролем I и II) соответственно. В группах с механической пункцией и перевязкой артерии количество сосудов приближалось к уровню интактного миокарда и составило  $37,2 \pm 5,9$  и  $35,6 \pm 6,2$  соответственно.

На 8-й нед повышенный уровень количества сосудов оставался только в группах радиочастотной TMP и Nd:YAG TMP, он составил  $67,6 \pm 5,8$  ( $P < 0,05$  при сравнении с 1-й группой, контролем I и II) и  $65,4 \pm 6,1$  ( $P < 0,05$  при сравнении с 1-й группой, контролем I и II) соответственно. В других группах количество сосудов соответствовало уровню интактного миокарда: после механической TMP —  $35,8 \pm 9,1$ , после перевязки артерии —  $36,1 \pm 7,5$ .

Дальнейшая оценка сосудистой плотности происходила путем определения удельного сосудистого объема. Во всех исследуемых группах имело место увеличение удельного сосудистого объема уже на 1-й нед, но максимальное увеличение наблюдалось только на 4-й нед (рис. 2).

Исходно в интактном миокарде удельный сосудистый объем составил  $4,6 \pm 0,8\%$ . На 1-й нед во всех группах отмечался рост удельного сосудистого объема. В группе с радиочастотной TMP он составил  $11,6 \pm 1,2\%$  ( $P < 0,05$  по сравнению с контролем I и II), в группе Nd:YAG TMP —  $13,1 \pm 1,3\%$  ( $P < 0,05$  при сравнении с контролем I и II), в 1-й группе с механической TMP —  $9,6 \pm 1,1\%$  ( $P < 0,05$  по сравнению с контролем II). В 4-й группе (контроль I) рост удельного сосудистого объема был минимален —  $7,2 \pm 1,4\%$  ( $P < 0,05$  при сравнении с контролем II).

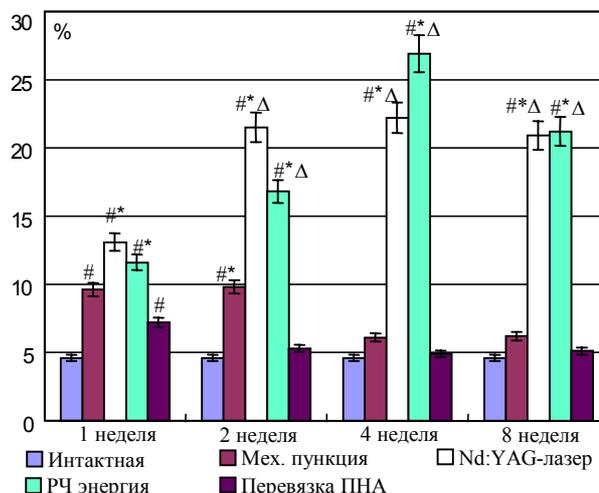


Рис. 2. Динамика изменения удельного сосудистого объема в различные сроки после оперативного вмешательства. \* —  $P < 0,05$  по сравнению с контролем I; # —  $P < 0,05$  по сравнению с контролем II; Δ —  $P < 0,05$  по сравнению с 1-й группой. По оси ординат — удельный объем сосудов, окрашенных на щелочную фосфатазу, в поле зрения; по оси абсцисс — сроки с момента воздействия

На 2-й нед удельный сосудистый объем значительно возрос только в группах радиочастотной TMP и Nd:YAG TMP, он составил  $16,8 \pm 1,6\%$  ( $P < 0,05$  по сравнению с 1-й группой, контролем I и II) и  $21,5 \pm 1,8\%$  ( $P < 0,05$  по сравнению с 1-й группой, контролем I и II) соответственно. В группе с механической TMP этот показатель остался на прежнем уровне  $9,8 \pm 1,7\%$  ( $P < 0,05$  по сравнению с контролем I и II), а в 4-й группе с изолированной перевязкой артерии наблюдалось его снижение до  $6,1 \pm 1,2\%$ .

На 4-й нед дальнейший рост удельного сосудистого объема наблюдался только в группе радиочастотной TMP ( $26,9 \pm 1,9\%$ ;  $P < 0,05$  при сравнении с 1-й группой, контролем I и II). В группе с Nd:YAG TMP этот показатель значимо не изменился и остался на прежнем уровне ( $22,2 \pm 1,7\%$ ;  $P < 0,05$  по сравнению с 1-й группой, контролем I и II). В группах с механической TMP и изолированной перевязкой артерии удельный сосудистый объем приближался к исходному уровню:  $6,1 \pm 1,3\%$  и  $4,9 \pm 1,6\%$  соответственно.

На 8-й нед исследования возникла некоторая стабилизация показателя удельного сосудистого объема. Он остался достаточно высоким относи-

тельно исходных значений в группе радиочастотной TMP ( $21,2 \pm 1,6\%$ ;  $P < 0,05$  по сравнению с 1-й группой, контролем I и II) и в группе Nd:YAG TMP ( $20,9 \pm 1,4\%$ ;  $P < 0,05$  по сравнению с 1-й группой, контролем I и II). Однако в группах с механической TMP и изолированной перевязкой артерии этот показатель остался на уровне исходного, он составил  $6,2 \pm 1,5\%$  и  $5,1 \pm 1,8\%$  соответственно.

В течение всего исследования различие по сосудистой плотности между группами с радиочастотной TMP и Nd:YAG TMP было статистически не значимо.

Для количественной оценки перфузии миокарда использовали определение степени интенсивности включения в миокард  $^{99m}\text{Tc}$ -myoview (% от общей дозы/г ткани  $\times 10^{-2}$ ). Оценку перфузии миокарда проводили у животных с изолированной перевязкой передней нисходящей артерии (контроль I) и радиочастотной TMP (рис. 3). Исходный уровень накопления  $^{99m}\text{Tc}$ -myoview оценивался по включению его в миокард интактных животных, он составил  $1,75 \pm 0,26\%$  (контроль II).

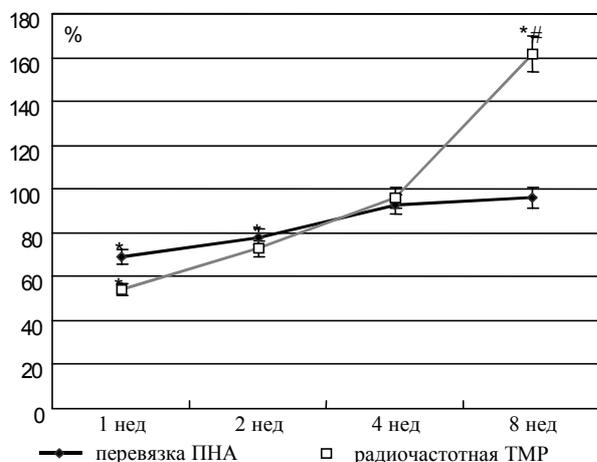


Рис. 3. Изменение накопления  $^{99m}\text{Tc}$ -myoview в миокарде в различные сроки после операции. \* —  $P < 0,05$  по сравнению с контролем I; # —  $P < 0,05$  по сравнению с контролем II. По оси ординат — накопление радиофармпрепарата в процентном отношении к исходному уровню; по оси абсцисс — сроки с момента воздействия

На 1-й нед отмечалось резкое снижение накопления  $^{99m}\text{Tc}$ -myoview в обеих группах. Перевязка ПНА в средней трети вызвала снижение накопления  $^{99m}\text{Tc}$ -myoview, в среднем, до  $69\%$  ( $1,21 \pm 0,31\%$ ,  $P < 0,05$ ) от исходного уровня. До-

полнение радиочастотного воздействия к перевязке артерии вызвало снижение этого показателя до  $54\%$  ( $0,95 \pm 0,15\%$ ,  $P < 0,05$ ).

На 2-й нед происходило постепенное восстановление накопления  $^{99m}\text{Tc}$ -myoview. Так, в группе с изолированной перевязкой артерии и в группе радиочастотной TMP уровень накопления  $^{99m}\text{Tc}$ -myoview составил  $78\%$  ( $1,36 \pm 0,19\%$ ,  $P < 0,05$ ) и  $73\%$  ( $1,27 \pm 0,12\%$ ,  $P < 0,05$ ) соответственно.

К 4-й нед уровень накопления  $^{99m}\text{Tc}$ -myoview во всех группах восстанавливался до исходного состояния и составил в группе с перевязкой артерии  $93\%$  ( $1,62 \pm 0,25\%$ ), в группе с радиочастотной TMP —  $96\%$  ( $1,67 \pm 0,17\%$ ).

На 8-й нед происходило резкое увеличение до  $162\%$  ( $2,82 \pm 0,31\%$ ,  $P < 0,05$  по сравнению с контролем I и II) накопления  $^{99m}\text{Tc}$ -myoview в группе радиочастотной TMP. В группе с перевязкой артерии этот показатель не изменился и составил  $96\%$  ( $1,68 \pm 0,21\%$ ) от исходного уровня.

## Обсуждение

Две стадии в процессе трансмиокардиальной реваскуляризации определяют окончательный исход каналов: повреждение и заживление. Стадия повреждения важна по нескольким причинам. У пациентов, которым выполняется процедура трансмиокардиальной реваскуляризации, как правило, количество жизнеспособного миокарда ограничено, поэтому желательно создавать трансмиокардиальные каналы с минимальной площадью перифокального некроза. В то же время объем повреждения ткани, а также тип альтерации влияют на реакцию заживления. Имеется корреляция с количеством начального теплового повреждения: чем меньше повреждение, тем быстрее заживление. Вероятно, поэтому разные методы трансмиокардиальной реваскуляризации вызывают различную реакцию ткани. Количественная гистологическая оценка позволяет увидеть различия и определить оптимальный метод создания канала.

Очевидно, имеется кровоток через каналы непосредственно после их создания, который определяется пульсирующими всплесками крови из эпикардиальной части открытого канала. На эпикардиальной стороне канала быстро формирует-

ся тромб, но то, что происходит внутри канала, всегда было источником возникновения противоречий. Ранние исследования ТМР ограничивались констатацией улучшения выживаемости после окклюзии коронарной артерии у животных, с дальнейшим предположением, что кровь текла от желудочковой полости в каналы, а затем по синусоидам ко всему миокарду [5]. Однако эти заключения не подкреплялись исследованиями миокардиального кровотока [6]. Кроме того, хотя синусоиды и существуют в сердцах рептилий и при некоторых формах патологии, их существование в нормальном миокарде млекопитающих не было подтверждено. Тепловая коагуляция и обнажение внутритканевого коллагена создают в канале тромбообразующую поверхность. В итоге сгустки занимают весь просвет канала в пределах нескольких дней после ТМР. При данных обстоятельствах возможность наличия кровотока через каналы становится маловероятной, что и подтверждается результатами многих исследований [1,6].

Как в раннем, так и в отдаленном периоде после различных воздействий внешний вид каналов имел больше сходств, чем различий. Через 2 нед после ТМР все каналы были заполнены сначала грануляциями и впоследствии фиброзированы. Все исследуемые ТМР-группы имели умеренную воспалительную реакцию вокруг созданных трансмиокардиальных каналов. Более значительные воспалительные изменения наблюдались в РЧ- и Nd:YAG-группах в результате большего повреждения ткани, чем при механической пункции. Альтерация после механической пункции была ограничена размерами самой иглы, тогда как после РЧ и лазера, кроме аблации ткани, имелась достаточно выраженная зона теплового повреждения.

Особенность закрытых каналов, которая привлекает основное внимание ученых, это присутствие большого количества кровеносных сосудов в пределах ТМР-рубца. Положительные клинические результаты объясняются ростом этих сосудов. Однако неоваскулогенез — закономерность многих репаративных процессов, в том числе и в сердце, и поэтому этот факт не должен быть неожиданностью после ТМР. В ишемизированном

сердце ТМР-индуцируемый ангиогенез приводит к формированию коллатерального кровообращения и улучшению миокардиальной перфузии.

Различие между разными видами ТМР было количественным, но не качественным. Это легко объяснить тем, что воспалительная реакция, вызванная повреждением ткани, — общий путь к ангиогенезу. Таким образом, любое различие в степени ангиогенеза отражает скорее силу, чем тип повреждения ткани. Вероятно, с увеличением числа пункций при механической ТМР степень ангиогенеза сопоставима с таковой после радиочастотной и лазерной ТМР. При сравнении различных видов ТМР необходимо учитывать «ТМР эффективность», то есть величину ангиогенеза, достигнутую данным количеством разрушения миокарда. Идеальным было бы достижение высокого уровня ангиогенеза с минимальным повреждением миокарда. В нашем исследовании мы не даем окончательного ответа, какой вид ТМР более «эффективен». Ответ на этот вопрос будет получен при проведении дальнейших клинических исследований. Данное исследование анализирует образование новых сосудов после различных методов ТМР. Результаты свидетельствуют о наличии ангиогенеза в ишемизированном миокарде после ТМР. Количественный анализ подтвердил значительно большую сосудистую плотность в ишемизированном миокарде после ТМР, чем просто в ишемизированном миокарде. Гипоксия миокарда — сама по себе мощный индуктор ангиогенеза. Однако дополнение к перевязке артерии ТМР вызывает значительное увеличение сосудистой плотности.

Изучение перфузии в данном исследовании позволяет ответить на вопрос о функциональном состоянии новообразованных сосудов. Ухудшение перфузии в зоне ТМР в первые недели на фоне выраженного процесса новообразования сосудов можно объяснить функциональной незрелостью этих сосудов. Дальнейший их рост, приводящий к увеличению удельного сосудистого объема, ведет в значимому увеличению перфузии только к 8-й нед.

В медицинской литературе имеются противоречивые данные относительно влияния индуцированного ангиогенеза на кровоток. Большинство

из этих исследований оценивали перфузию в достаточно короткий промежуток после ТМР, когда новообразованных сосудов много, но они еще незрелы и не способны адекватно повлиять на изменение перфузии миокарда. Результаты наших исследований свидетельствуют о необходимости определения показателей удельного сосудистого объема, которые определяют функциональную зрелость новообразованных сосудов.

## Выводы

1. Все трансмиокардиальные каналы, вне зависимости от способа их создания, закрываются в течение нескольких дней, не обеспечивая прямого кровоснабжения миокарда из полости левого желудочка.

2. Образование новых сосудов после процедуры трансмиокардиальной реваскуляризации является неспецифической реакцией на повреждение. Степень образования новых сосудов зависит от выраженности воспалительной реакции в области трансмиокардиальной реваскуляризации.

3. Методы лазерной и радиочастотной трансмиокардиальной реваскуляризации близки по эффективности влияния на плотность капиллярной сети миокарда. Радиочастотная трансмиокардиальная реваскуляризация вызывает значительное увеличение сосудистой плотности в ишемизированном миокарде и обеспечивает улучшение миокардиальной перфузии.

## Литература

1. *Chu V., Giaid A., Kuang J. et al.* Angiogenesis in transmyocardial revascularization // *Ann. Thorac. Surg.* 1999. V. 68. P. 301—308.
2. *Gassler N., Wintzer H., Stubbe H., Wullbrand A., Helmchen U.* Transmyocardial laser revascularization. Histological features in human nonresponder myocardium // *Circulation.* 1997. V. 95. P. 371—375.
3. *Horvath K., Chiu E., Maun D. et al.* Up-regulation of vascular endothelial growth factor mRNA and angiogenesis after transmyocardial laser revascularization // *Ann. Thorac. Surg.* 1999. V. 68. P. 825—829.
4. *Horvath K., Cohn L., Cooley D. et al.* Functional improvement, long-term survival and angina relief after transmyocardial revascularization with a CO<sub>2</sub> laser // *Circulation.* 1998. V. 98. P. 217.
5. *Okada M., Ikuta H., Shimizu K., Horii H., Nakamura K.* Alternative method of myocardial revascularization by laser // *Kobe J. Med. Sci.* 1986. V. 32. P. 151—161.
6. *Przyklenk K., Kloner R.A., Whittaker P.* Increased perfusion via laser-mediated myocardial channels? // Importance of appropriate models and endpoints / P. Whittaker, G.S. Abela, eds. *Direct myocardial revascularization.* Boston: Kluwer Academic Press, 1999. P. 61—80.
7. *Schofield P., Sharples L., Caine N. et al.* Transmyocardial laser revascularization in patients with refractory angina // *Lancet.* 1999. V. 353. P. 519—524.

Поступила в редакцию 16.10.2001 г.