

Нарушения углеводного обмена и коллатеральный кровоток в миокарде

Старостин И.В., Талицкий К.А., Булкина О.С., Карпов Ю.А.

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва
(руководитель — академик РАН и РАМН Е.И. Чазов)

Коллатеральный кровоток — важнейший способ компенсации кровоснабжения ишемизированного миокарда, однако его эффективность подвержена выраженной внутри- и межвидовой вариабельности. Существуют экспериментальные и клинические доказательства ассоциации неудовлетворительного коллатерального кровотока с нарушениями углеводного обмена. В обзоре рассматриваются основные механизмы нарушения формирования коллатерального кровотока при патологии углеводного обмена, соотнесенные с этапами ангиогенеза, а также дается оценка перспективам исследований в этом направлении.

Ключевые слова: коллатеральный кровоток, ангиогенез, сахарный диабет, инсулинорезистентность

Glycemic disorders and coronary collateral circulation

Starostin I.V., Talitskiy K.A., Bulkina O.S., Karpov Yu.A.

Russian Cardiology Research and Production Center, Moscow, Russian Federation

Although collateral circulation is the essential means of perfusion for ischemized myocardium, its efficiency varies substantially within and between the species. There is both experimental and clinical evidence for association of glycemic disorders with inadequate collateral circulation. Current article reviews general mechanisms of collateral circulation failure due to such metabolic disturbances with regard for stages of angiogenesis. We also highlight horizons of further studies in this field.

Keywords: collateral circulation, angiogenesis, diabetes mellitus, insulin resistance

Коллатеральный кровоток в миокарде: клиническая значимость и основные механизмы формирования

Коллатеральный кровоток — естественный компенсаторный механизм кровоснабжения, обеспечивающий природные обходные пути кровотока и ассоциированный со значительным улучшением выживаемости больных ишемической болезнью сердца (ИБС). По результатам мета-анализа 12 исследований у 6529 больных ИБС, верифицированной коронароангиографией (КАГ), относительная разница в общей смертности между группами с хорошо и плохо развитыми коллатеральными достигла 36% [1]. Эффективность коллатерального кровотока в ишемизированных участках миокарда, как и любого естественного компенсаторного процесса, весьма индивидуальна [2, 3, 4]. Причины вариабельности в состоянии коллатерального кровотока остаются не до конца изученными.

Предполагается, что нарушения углеводного обмена (НУО) — один из основных факторов, ассоциированных с плохим состоянием коллатерального кровотока у больных с ИБС. В исследовании у 596 больных с окклюзией правой коронарной артерии распространенность сахарного диабета (СД) в подгруппе с хорошо развитыми коллатеральными составила 27,1%, а в подгруппе с плохо развитыми коллатеральными — 44% ($p < 0,001$) [5]. Метаболический синдром, одним из компонентов ко-

торого являются НУО, у пациентов с плохим состоянием коллатерального кровотока также встречался чаще, чем у лиц с хорошо развитыми коллатеральными (78,4% в сравнении с 49,2% соответственно; $p < 0,001$). При проведении регрессионного анализа СД и метаболический синдром оказались независимыми предикторами недостаточного развития коллатерального кровотока ($\beta = 1,829$, 95% ДИ 1,021–3,279, $p = 0,042$ для СД и $\beta = 2,993$, 95% ДИ 1,541–5,813, $p = 0,001$ для метаболического синдрома). В другом исследовании было показано, что состояние коллатерального кровотока обратно пропорционально числу компонентов метаболического синдрома [6], причем наибольшее воздействие на состояние коллатерального кровотока оказывает гипергликемия, меньшее — артериальная гипертензия, а наименьшее — инсулинорезистентность [7].

Обратная корреляция между нарушениями углеводного обмена и состоянием коллатерального кровотока подтверждена и в большинстве экспериментальных работ. Нарушение роста коллатералей при окклюзии коронарной артерии показано в модели метаболического синдрома на крысах [8], а также в эксперименте с инфузией глюкозы собакам [9].

Формирование эффективного коллатерального кровотока происходит в результате **ангиогенеза** — механизма развития сосудистой системы, в процессе которого изначально существующая коллатеральная сеть артериол, с минимальным кровотоком по ним, трансформируется в коллатеральные артерии [10]. Артерио-

генез — сложный многоступенчатый процесс, который принято делить на 4 фазы [11]. Во время первой — «латентной» — фазы ангиогенеза под действием повышения давления и роста напряжения сдвига фенотип эндотелиальных клеток изменяется на «синтетический», а фенотип гладкомышечных клеток (ГМК) — с «сократительного» на «пролиферативный». Данная фаза длится около 2 суток с момента появления препятствия кровотоку и сопровождается усилением экспрессии некоторых молекул адгезии, хемокинов и факторов роста. Возможный механизм изменения фенотипа эндотелиальных клеток — активация механорецепторов под действием напряжения сдвига, что ведет к передаче внеклеточного физического сигнала внутрь клетки. На настоящий момент известно два типа таких рецепторов — это чувствительные к растяжению калиевые каналы [12, 13] и кратковременно фосфорилируемые фокальные молекулы адгезии [14]. С механорецепторов сигнал поступает в ядро клетки посредством активации факторов транскрипции, например, нейронального ростового фактора. Изменение фенотипа эндотелиальных клеток сопровождается активацией экспрессии генов, в частности, кодирующих моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1) и молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1) [15]. Под действием напряжения сдвига усиливается экспрессия NO-синтазы, что увеличивает концентрацию NO и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и, соответственно, ведет к дилатации сосудов и повышению проницаемости сосудистой стенки [16]. Циркулирующие в крови моноциты в течение первых двух дней прикрепляются к эндотелию коллатеральных сосудов, где становятся основными клетками, формирующими местную воспалительную реакцию [17]. На второй стадии ангиогенеза — стадии ремоделирования — активированные моноциты изменяют баланс в системе матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (тиММП) [18]. В результате этого происходит локальная контролируемая деструкция внутренней эластичной мембраны сосуда и межклеточного матрикса, что при сохраняющемся давлении на стенку сосуда ведет к увеличению его диаметра. Одновременно резко усиливается митотическая активность эндотелиальных клеток и ГМК.

Формирование упорядоченного слоя ГМК, восстановление структуры и целостности внутренней эластичной мембраны и межклеточного вещества, возвращение фенотипов эндотелиальных и ГМК к исходным, а также стихание воспалительного компонента ангиогенеза составляют основу третьей фазы ангиогенеза — фазы «созревания». Четвертая фаза ангиогенеза — фаза «выбраковки» — заключается в сокращении числа функционирующих коллатеральных артерий за счет чрезмерной пролиферации интимы в коллатералах с наименьшим напряжением сдвига [19, 20, 21]. В силу выраженных различий и разнообразия молекулярно-клеточных процессов на разных стадиях ангиогенеза можно ожидать, что и влияние НУО на них может оказаться весьма различным.

Нарушения углеводного обмена

Согласно последней классификации, к НУО (в порядке возрастания) относят нарушенную гликемию натощак (НГН), нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ) и СД [22]. Разграничение НГН, НТГ и СД 2 типа проводят на основании уровня гликемии натощак и через 2 часа после стандартной пероральной нагрузки 75 г глюкозы. Нарушенную толерантность к глюкозе и нарушенную гликемию натощак относят к так называемым «ранним нарушениям углеводного обмена», предшествующим СД и по своей распространенности значительно превышающим его [23]. НУО — обязательный компонент метаболического синдрома, который требует отдельного упоминания в рамках данной статьи, так как значительное число исследований, ставивших своей целью изучение воздействия НУО на формирование коллатерального кровотока, ориентировалось именно на него. По определению экспертной группы по диагностике, оценке и терапии гиперхолестеринемии у взрослых при Национальной образовательной программе по холестерину (АТР III), метаболический синдром включает в себя абдоминальное ожирение, дислипидемию, повышение артериального давления, инсулинорезистентность ± нарушение толерантности к глюкозе, протромботическое и провоспалительное состояние организма [24]. Таким образом, метаболический синдром состоит из НУО и некоторых других компонентов, которые сами по себе могут независимо ассоциироваться с различным состоянием коллатерального кровотока.

Далее будут представлены основные механизмы негативного воздействия НУО на формирование коллатерального кровотока в соответствии с фазами ангиогенеза.

Влияние НУО на I фазу ангиогенеза

Изменение восприятия напряжения сдвига

Возникающая при выраженном стенозе или окклюзии артерии разница давления между пре- и постстенотическим/постокклюзионным сегментами ведет к перераспределению кровотока в сторону артериол, повышению в них давления и напряжения сдвига [15]. Напряжение сдвига, определяющееся пристеночной скоростью кровотока и его турбулентностью, активирует ряд механорецепторов — чувствительных к растяжению калиевых каналов [12], кратковременно фосфорилируемых фокальных молекул адгезии [14], механочувствительного комплекса PECAM-1/кадгерин/VEGFR2 [25, 26] и некоторых других [27]. С рецепторов внеклеточный физический сигнал поступает в ядро клетки и активирует экспрессию ряда генов. Согласно результатам исследований, у животных со стрептозоциновым СД или с экспериментальной гипергликемией восприятие клетками сосудистой стенки напряжения сдвига ослабевает [28, 29]. Один из механизмов наблюдаемого ослабления — угнетение Крюппель-подобного фактора-2 (KLF-2), играющего важную интегрирующую

роль во внутриклеточной передаче сигнала от напряжения сдвига [30]. Этому способствует посттрансляционная модификация киназы, регулируемой внеклеточными сигналами (ERK), которая происходит в присутствии конечных продуктов гликирования [28].

Другой механизм, отрицательно влияющий на восприятие напряжения сдвига, — вызванное гипергликемией нарушение структуры гликокаликса — слоя мембранных гликопротеинов, протеогликанов и связанных с ними белков плазмы крови, выстилающих эндотелий и участвующих в восприятии напряжения сдвига [29, 31]. При длительной гипергликемии происходит истончение этого слоя и, как следствие, ослабление дилатирующего эффекта напряжения сдвига, столь важного на этом этапе.

Таким образом, НУО сопровождаются изменением механизмов гидродинамической регуляции мелких артериол, в конечном итоге приводящим к уменьшению дилатации и, следовательно, повышению периферического сосудистого сопротивления.

Нарушение функционирования фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF А)

При формировании эффективного коллатерального кровотока отмечено значительное повышение уровня VEGF-А [32], который экспрессируется на поверхности эндотелиальных клеток в растущих коллатеральных [10]. Введение больших доз VEGF в бедренную артерию кролика проксимальнее окклюзии ведет к значительному усилению коллатерального кровотока [33]. Экспериментально показано, что в условиях повторяющихся эпизодов ишемии миокарда у крыс блокирование VEGF-А препятствует формированию коллатерального кровотока [34].

При СД у больных с критической ишемией нижних конечностей выявлено стойкое повышение уровня VEGF-А в плазме крови [35]. Под действием конечных продуктов гликирования и окислительного стресса наблюдается формирование резистентности к VEGF [36]. Частный случай проявления резистентности — нарушение индуцированного VEGF-А хемотаксиса моноцитов человека [37], крайне важного для формирования коллатералей [38].

Одним из осложнений СД является диабетическая ретинопатия — патология сосудов сетчатки, основные проявления которой — формирование микроаневризм, экссудативные изменения, коллатерализация, формирование интратретиальных микрососудистых аномалий и неоваскуляризация — представляют собой результат патологического ангиогенеза [39]. Интересно, что данные изменения в значительной степени связаны все с тем же повышенным уровнем продукции VEGF у больных с СД и увеличением его концентрации во внутренних средах глаза. Дополнительным подтверждением роли VEGF в развитии пролиферативной ретинопатии и макулярного отека служит эффективность терапевтической блокады VEGF с помощью моноклональных антител к VEGF [40–42].

Таким образом, у пациентов с СД имеет место нарушение процессов ангио- и артериогенеза, что в значительной степени связано с изменением функционирования VEGF как сигнальной системы. Конкретные механизмы, через которые реализуется нарушение работы VEGF, остаются практически неизученными.

Избыточная активация эндотелия

Активация эндотелия — один из первых механизмов, задействованных в условиях перераспределения кровотока — заключается в морфологических изменениях эндотелиальных клеток, которые фактически «набухают» вследствие нарушения осмотического контроля, и молекулярных изменениях. В частности, отмечается значительный рост экспрессии молекул адгезии (ICAM и VCAM) [43–45] и MCP-1 [15]. При НУО повышение уровня ICAM и VCAM отмечается постоянно, в отличие от процесса артериогенеза, при котором это повышение носит кратковременный и обратимый характер [46, 47]. Данных о том, как именно это влияет на артериогенез, пока нет.

На данный момент наиболее изучено влияние НУО на синтез MCP-1. Известно, что при СД 2 типа (СД2) его уровень повышен [48] и коррелирует с уровнями гликемии, гликированного гемоглобина, триглицеридов, С-реактивного белка и с индексом массы тела [49]. У больных СД2 также выявлено усиление экспрессии CCR2 — рецептора к MCP-1, расположенного на поверхности моноцитов [50]. Несмотря на вышеописанные изменения, в эксперименте на животных с СД показано снижение способности моноцитов к MCP-1 (и VEGF-А) опосредованному хемотаксису [51]. Подобные изменения ведут к ослаблению адгезии моноцитов и их миграции в стенку сосудов, в конечном счете — к нарушению всего артериогенеза.

Локальная воспалительная реакция

Локальная воспалительная реакция — обязательный компонент артериогенеза. В результате взаимодействия молекул адгезии и хемокинов с клетками воспаления в сосудистой стенке отмечается накопление Т-лимфоцитов, моноцитов, В-лимфоцитов, тучных клеток и выделение ими большого числа провоспалительных цитокинов [52, 53]. Одновременно с завершением артериогенеза прекращается и локальная воспалительная реакция. Кроме того, назначение противовоспалительных препаратов ведет к замедлению артериогенеза [54].

При НУО выявляется хроническое фоновое воспаление, сопровождающееся ростом экспрессии молекул адгезии/провоспалительных цитокинов, в том числе ТФР-β, ФНО-α, MCP-1, и накоплением клеток воспаления в стенке сосуда [55–58]. При СД2 подобные изменения ведут к нарушению продукции оксида азота, дисфункции эндотелия и росту концентрации свободных радикалов кислорода, создавая условия для неэффективного артериогенеза [59]. Хронический, фоновый характер воспаления в стенке сосуда при НУО по своей природе противоречит локальному, кратковременному

воспалению, столь необходимому для эффективного артериогенеза.

Дисфункция эндотелия

Еще один механизм нарушения формирования коллатералей при патологии углеводного обмена — дисфункция эндотелия. НУО сопровождаются дисфункцией эндотелия, что, в свою очередь, ведет к нарушению синтеза оксида азота [59] — важного участника процесса формирования коллатералей [32]. При дисфункции эндотелия выявляется не только нарушение синтеза оксида азота, но и снижение чувствительности к нему [60].

НУО неблагоприятно влияют на способность артериол к вазодилатации [61]. Дефицит оксида азота может также быть одной из причин недостаточного роста проницаемости сосудистого эндотелия, что может отрицательно сказываться на формировании коллатерального кровотока [62]. В то же время, на настоящий момент нет исследований, которые показали бы пропорциональность нарушения артериогенеза выраженности эндотелиальной дисфункции у больных ИБС с нарушениями углеводного обмена.

Нарушение хемотаксиса моноцитов

Как уже было отмечено ранее, при патологии углеводного обмена нарушается хемотаксис моноцитов — ключевых «игроков» в последующем ремоделировании сосудистой стенки. Нарушается как VEGF-A-, так и MCP-1- [37, 51] и P-селектин-опосредованный хемотаксис моноцитов [63]. Существует предположение, что подобное нарушение хемотаксиса может быть связано с усилением фосфорилирования ERK-1, Akt и p38 [36]. Связь моноцитов с формированием коллатерального кровотока на фоне НУО подтверждается и данными о лучшем состоянии коллатерального кровотока у больных СД2, имеющих более высокое число моноцитов в крови (643 ± 84 моноцитов/ мм^3 в группе с хорошими коллатеральными и 479 ± 143 моноцитов/ мм^3 в группе с плохим состоянием коллатерального кровотока, $P < 0,001$) [64]. Внутриклеточные механизмы, опосредующие нарушение хемотаксиса и активации моноцитов, остаются по большей части неизученными.

Изменение фенотипа эндотелиальных и гладкомышечных клеток

Другой важный компонент артериогенеза — изменение фенотипов клеток сосудистой стенки — гладкомышечных и эндотелиальных, что является обязательным условием формирования эффективного коллатерального кровотока [44]. Кроме вышеописанных изменений эндотелиальных клеток, связанных с изменением синтеза и экспрессии цитокинов и молекул адгезии, известна смена фенотипа ГМК на мигрирующий и способный к пролиферации, причем блокирование миграции ГМК ведет к прекращению процесса артериогенеза [65]. Двадцатикратное увеличение диаметра артериол в процессе артериогенеза требует значительного укрепления стенки артериолы и сопровождается появлением глад-

комышечного слоя [65]. Кроме того, при формировании эффективного коллатерального кровотока у крыс выявлено 10-кратное увеличение содержания альфа-актина в ГМК [66]. У крыс с экспериментальным метаболическим синдромом подобного нарастания содержания актина не наблюдается. Других исследований, посвященных изучению воздействия НУО на изменение фенотипа эндотелиальных клеток и ГМК в процессе артериогенеза, на настоящий момент нет.

Влияние нарушений углеводного обмена на II фазу артериогенеза

Вторая фаза артериогенеза — стадия ремоделирования — начинается с локального процесса деструкции внутренней эластичной мембраны и межклеточного матрикса [18]. Это обязательное условие для увеличения диаметра сосуда и формирования упорядоченного слоя ГМК. По-видимому, именно мигрировавшие в стенку сосуда моноциты запускают серию процессов, которые влекут за собой изменение баланса между ММП и тканевыми ингибиторами ММП в сторону усиления активности ММП и, как следствие, усиления деградации межклеточного матрикса [44, 67].

Нарушение ремоделирования базальной мембраны и межклеточного матрикса

При гипергликемии отмечается выраженное нарушение структуры межклеточного матрикса и базальной мембраны [68, 69]. Причина этого — усиленное накопление конечных продуктов гликирования и хронически повышенные уровни глюкозы и инсулина, а значит, инсулинорезистентность [67]. Кроме того, при накоплении конечных продуктов гликирования отмечается избыточное образование дополнительных перекрестных связей в межклеточном веществе [70]. Последнее повышает ригидность сосудистой стенки, затрудняет его дилатацию и ремоделирование. Нарушению ремоделирования базальной мембраны и межклеточного вещества при СД способствует и нарушение баланса между ММП и тканевыми ингибиторами ММП. В настоящее время известно, что для артериогенеза требуется эффективное функционирование как минимум ММП-2 и ММП-9 (остальные ММП остаются неизученными в контексте формирования коллатералей), но у крыс с экспериментальным метаболическим синдромом выявляется снижение их активности [71]. Это подтверждается и данными Sodha и соавт. (2009), изучавшими активность про- и антиангиогенных факторов в миокарде больных, направленных на операцию коронарного шунтирования [72]. Всем пациентам в начале операции проводили биопсию миокарда. Состояние коллатерального кровотока оценивали по коронароангиограммам, выполненным до операции. Показано, что в миокарде больных СД2 активность ММП-2 ниже в 1,8 раз ($p = 0,003$), а состояние коллатерального кровотока этих больных значительно хуже. Дополнительным патологическим механизмом нарушения ремоделирования базальной мембраны и межклеточного

вещества при формировании коллатералей на фоне НУО является окислительный стресс, усугубляющий изменения структуры коллагена [73].

Пролиферация эндотелиальных и гладкомышечных клеток

Известна важнейшая роль пролиферации эндотелиальных клеток и ГМК в рамках 2 фазы ангиогенеза [44, 65]. На мышах со стрептозотоциновым СД показано, что НУО ухудшают пролиферацию эндотелиальных и ГМК, что опосредовано через фактор роста фибробластов-2 [74, 75]. Кроме того, в эксперименте выявлено Tie-2-опосредованное нарушение миграции и пролиферации ГМК, приводящее к нарушению созревания сосудов у мышей с экспериментальным СД [76]. В то же время, у больных СД отмечено усиление миграции и пролиферации ГМК при повреждении целостности сосудов [77]. Иные результаты – усиление миграции ГМК без усиления их пролиферации – получены при изучении венозных шунтов у пациентов с СД2, которым выполнялась операция коронарного шунтирования [78]. Можно предположить, что НУО по-разному влияют на миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток и ГМК в разных условиях, и особенности этого воздействия при ангиогенезе лишь предстоит установить.

Влияние нарушений углеводного обмена на III фазу ангиогенеза

Третья фаза формирования коллатерального кровотока – фаза «созревания» – заключается в образовании упорядоченного слоя ГМК и эндотелиальных клеток (с формированием упорядоченных межклеточных контактов), восстановлении целостности внутренней эластичной мембраны и нормализации структуры межклеточного вещества, стихании воспалительного компонента ангиогенеза и возвращении фенотипов эндотелиальных клеток и (ГМК) к исходным [11]. Важную роль на данном этапе играют фибробласты, обеспечивающие синтез эластина и коллагена [10, 79]. Кроме того, фибробласты выполняют важную координирующую функцию, вырабатывая ряд факторов роста для синхронизации репаративных процессов [80, 81]. На крысах с экспериментальным СД показано нарушение миграции фибробластов, причем скорость миграции фибробластов здоровых мышей и фибробластов мышей с моделью СД отличалась почти в 4 раза [82]. На этой же модели установлено существенное повышение концентрации и активности ММП-9 ($0,816 \pm 0,115$ нг/мл для модели СД в сравнении с $0,42 \pm 0,024$ нг/мл для здоровых мышей, $p < 0,05$). Также показано значительное нарушение синтеза VEGF фибробластами мышей с СД ($4,5 \pm 1,3$ пг/мл для мышей с СД в сравнении с $34,8 \pm 3,3$ пг/мл, $p < 0,001$).

Другим необходимым условием нормального протекания III фазы ангиогенеза является стихание воспалительного компонента. Как было отмечено ранее, НУО сопровождаются воспалительными изменениями сосудистой стенки. Можно предположить, что эти из-

менения препятствуют нормальному процессу уменьшения воспаления и связанному с этим возвращением фенотипа эндотелиальных клеток и ГМК к исходному. Тем не менее, исследований, посвященных изучению этого вопроса, на настоящий момент нет.

Влияние нарушений углеводного обмена на IV фазу ангиогенеза

На этой стадии судьба сформировавшихся в результате ангиогенеза коллатералей может сложиться по-разному: наиболее крупные сосуды с интенсивным кровотоком дозревают и продолжают функционировать, а сосуды с меньшим диаметром и менее интенсивным кровотоком подвергаются «выбраковке» – гиперплазии интимы с последующим выключением этих сосудов из кровотока [83]. Пока трудно дать ответ, влияют ли НУО на этот процесс, так как специальные исследования этого аспекта не проводились. Тем не менее, учитывая возможность двунаправленных изменений в развитии коллатерального кровотока и участие в процессе обратного развития тех же игроков ангиогенеза, можно предположить либо более быстрое, чем в норме, закрытие сосудов с менее эффективным кровотоком, либо, наоборот, неполное завершение процесса с ростом общего сопротивления кровотоку.

Заключение

НУО – распространенная группа патологических состояний, затрагивающая все большую часть населения нашей планеты. Затруднение формирования эффективного коллатерального кровотока на фоне НУО – один из механизмов их неблагоприятного воздействия на состояние сердечно-сосудистой системы. По всей видимости, при НУО ангиогенез затрудняется на всех стадиях формирования коллатерального кровотока. Однако практически неизученным остается воздействие на ангиогенез комплекса патологических изменений в организме, сопряженных с инсулинорезистентностью – явлением даже более распространенным, чем СД и МС, но практически не диагностируемым в клинической практике.

Ряд авторов считают необходимым большую интеграцию проводимых исследований с т.н. «системной биологией» – подходом, позволяющим построить точную модель изучаемого процесса с учетом всех взаимодействий в системе во всей их сложности, что уже позволило смоделировать работу живой клетки [84]. Данная методика требует специального планирования исследований, а также общее перенаправление поиска в этой области на изучение последовательности событий и конкретной локализации происходящего, причем как при нормальном течении ангиогенеза, так и в условиях патологии, отягощающей этот процесс. Подобный метод позволит выявить «узкие места», затрудняющие формирование эффективного коллатерального кровотока, и выработать подходы к их преодолению – что способно открыть

новые горизонты в лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Авторы декларируют отсутствие двойственности (конфликта) интересов, связанных с рукописью.

Список литературы

- Meier P, Hemingway H, Lansky AJ, Knapp G, Pitt B, Seiler C. The impact of the coronary collateral circulation on mortality: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012 Mar;33(5):614–621. doi: 10.1093/eurheartj/ehr308.
- Meier P, Gloekler S, Zbinden R, Beckh S, de Marchi SF, Zbinden S, Wustmann K, Billinger M, Vogel R, Cook S, Wenaweser P, Togni M, Windecker S, Meier B, Seiler C. Beneficial Effect of Recrutable Collaterals: A 10-Year Follow-Up Study in Patients With Stable Coronary Artery Disease Undergoing Quantitative Collateral Measurements. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969521> *Circulation*. 2007 Aug 28;116(9):975–983.
- Helfant RH, Vokonas PS, Gorlin R. Functional importance of the human coronary collateral circulation. *N Engl J Med*. 1971 Jun 10;284(23):1277–1281.
- Pohl T, Seiler C, Billinger M, Herren E, Wustmann K, Mehta H, Windecker S, Eberli FR, Meier B. Frequency distribution of collateral flow and factors influencing collateral channel development. Functional collateral channel measurement in 450 patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Dec;38(7):1872–1878.
- Yilmaz MB, Caldir V, Guray Y, Guray U, Altay H, Demirkan B, Cay S, Kisacik HL, Korkmaz S. Relation of coronary collateral vessel development in patients with a totally occluded right coronary artery to the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2006 Mar 1;97(5):636–639.
- Sasmaz H, Yilmaz MB. Coronary collaterals in obese patients: impact of metabolic syndrome. *Angiology*. 2009 Apr–May;60(2):164–168. doi: 10.1177/0003319708316007.
- Mouquet F, Cuilleret F, Susen S, Sautière K, Marboeuf P, Ennezat PV, McFadden E, Pigny P, Richard F, Hennache B, Vantghem MC, Bertrand M, Dallongeville J, Jude B, Van Belle E. Metabolic syndrome and collateral vessel formation in patients with documented occluded coronary arteries: association with hyperglycaemia, insulin-resistance, adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1. *Eur Heart J*. 2009 Apr;30(7):840–849. doi: 10.1093/eurheartj/ehn569.
- Reed R, Kolz C, Potter B, Rocic P. The mechanistic basis for the disparate effects of angiotensin II on coronary collateral growth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Jan;28(1):61–67.
- Weihrauch D, Lohr NL, Mraovic B, Ludwig LM, Chilian WM, Pagel PS, Wartler DC, Kersten JR. Chronic hyperglycemia attenuates coronary collateral development and impairs proliferative properties of myocardial interstitial fluid by production of angiotensin. *Circulation*. 2004 May 18;109(19):2343–2348.
- Schaper W. Collateral circulation: past and present. *Basic Res Cardiol*. 2009 Jan;104(1):5–21. doi: 10.1007/s00395-008-0760-x.
- Старостин ИВ, Талицкий КА, Булкина ОС, Парфенова ЕВ, Карпов ЮА. Коллатеральный кровоток в миокарде: роль фактора роста эндотелия сосудов. *Кардиология*. 2012;52(11):49–55.
- Ali MH, Schumacker PT. Endothelial responses to mechanical stress: where is the mechanosensor? *Critical care medicine*. 2002 May;30(5 Suppl):S198–206.
- Nilius B, Droogmans G. Ion channels and their functional role in vascular endothelium. *Physiol Rev*. 2001 Oct;81(4):1415–1459.
- Scholz D, Ito W, Fleming I, Deindl E, Sauer A, Wiesnet M, Busse R, Schaper J, Schaper W. Ultrastructure and molecular histology of rabbit hind-limb collateral artery growth (arteriogenesis). *Virchows Arch*. 2000 Mar;436(3):257–270.
- Schaper W, Scholz D. Factors regulating arteriogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 Jul 1;23(7):1143–1151.
- Cai WJ, Kocsis E, Luo X, Schaper W, Schaper J. Expression of endothelial nitric oxide synthase in the vascular wall during arteriogenesis. *Mol Cell Biochem*. 2004 Sep;264(1–2):193–200.
- Arras M, Ito WD, Scholz D, Winkler B, Schaper J, Schaper W. Monocyte activation in angiogenesis and collateral growth in the rabbit hindlimb. *J Clin Invest*. 1998 Jan 1;101(1):40–50.
- Johnson C, Sung HJ, Lessner SM, Fini ME, Galis ZS. Matrix metalloproteinase-9 is required for adequate angiogenic revascularization of ischemic tissues: potential role in capillary branching. *Circ Res*. 2004 Feb 6;94(2):262–268.
- Schaper W. Quo vadis collateral blood flow? A commentary on a highly cited paper. *Cardiovasc Res*. 2000 Jan 1;45(1):220–223.
- Scholz D, Cai WJ, Schaper W. Arteriogenesis, a new concept of vascular adaptation in occlusive disease. *Angiogenesis*. 2001;4(4):247–257.
- Price RJ, Less JR, Van Gieson EJ, Skalak TC. Hemodynamic stresses and structural remodeling of anastomosing arteriolar networks: design principles of collateral arterioles. *Microcirculation*. 2002 Apr;9(2):111–124.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Александров АА, Галстян ГР, Григорян ОР, Есаян РМ, Калашников ВЮ, Кураева ТЛ, Липатов ДВ, Майоров АЮ, Петеркова ВА, Смирнова ОМ, Старостина ЕГ, Суркова ЕВ, Сухарева ОЮ, Токмакова АЮ, Шамхалова МШ, Ярек-Мартынова ИР. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (5-й выпуск). *Сахарный диабет*. 2011; (3 приложение 1):4–72.
- Древаль АВ, Мисникова ИВ, Барсуков ИА. Результаты скрининга нарушений углеводного обмена репрезентативной выборки взрослого населения Московской области. *Кто есть кто в медицине*. 2008;(6):12–17.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002 Dec 17;106(25):3143–3421.
- Conway D, Schwartz MA. Lessons from the endothelial junctional mechanosensory complex. *F1000 Biol Rep*. 2012;4:1. doi: 10.3410/B4-1.
- Tzima E, Irani-Tehrani M, Kiosses WB, Dejana E, Schultz DA, Engelhardt B, Cao G, DeLisser H, Schwartz MA. A mechanosensory complex that mediates the endothelial cell response to fluid shear stress. *Nature*. 2005 Sep 15;437(7057):426–431.
- Conway D, Schwartz MA. Vascular mechanobiology: endothelial cell responses to fluid shear stress. *Circ J*. 2009 Nov;73(11):1983–1992.
- Woo CH, Shishido T, McClain C, Lim JH, Li JD, Yang J, Yan C, Abe J. Extracellular signal-regulated kinase 5 SUMOylation antagonizes shear stress-induced antiinflammatory response and endothelial nitric oxide synthase expression in endothelial cells. *Circ Res*. 2008 Mar 14;102(5):538–545. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.156877.
- Kelly R, Ruane-O’Hora T, Noble MI, Drake-Holland AJ, Snow HM. Differential inhibition by hyperglycaemia of shear stress- but not

- acetylcholine-mediated dilatation in the iliac artery of the anaesthetized pig. *J Physiol*. 2006 May 15;573(Pt 1):133–145.
30. Atkins GB, Jain MK. Role of Kruppel-like transcription factors in endothelial biology. *Circ Res*. 2007 Jun 22;100(12):1686–1695.
 31. Gouverneur M, Berg B, Nieuwdorp M, Stroes E, Vink H. Vascular-protective properties of the endothelial glycocalyx: effects of fluid shear stress. *J Intern. Med*. 2006;259:393–400.
 32. Matsunaga T, Warltier DC, Weihrauch DW, Moniz M, Tessmer J, Chilian WM. Ischemia-induced coronary collateral growth is dependent on vascular endothelial growth factor and nitric oxide. *Circulation*. 2000 Dec 19;102(25):3098–3103.
 33. Schierling W, Troidl K, Schmitz-Rixen T, Schaper W, Eitenmüller IK. The role of angiogenic growth factors in arteriogenesis. *J Vasc Res*. 2009;46(4):365–374. doi: 10.1159/000189797.
 34. Toyota E, Warltier DC, Brock T, Ritman E, Kolz C, O'Malley P, Rocic P, Focardi M, Chilian WM. Vascular endothelial growth factor is required for coronary collateral growth in the rat. *Circulation*. 2005 Oct 4;112(14):2108–2113.
 35. Hochberg I, Hoffman A, Levy AP. Regulation of VEGF in diabetic patients with critical limb ischemia. *Annals of vascular surgery*. 2001 May;15(3):388–392.
 36. Tchaikovsky V, Olieslagers S, Bohmer FD, Waltenberger J. Diabetes mellitus activates signal transduction pathways resulting in vascular endothelial growth factor resistance of human monocytes. *Circulation*. 2009 Jul 14;120(2):150–159. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.817528.
 37. Waltenberger J, Lange J, Kranz A. Vascular endothelial growth factor-A-induced chemotaxis of monocytes is attenuated in patients with diabetes mellitus: A potential predictor for the individual capacity to develop collaterals. *Circulation*. 2000 Jul 11;102(2):185–190.
 38. Bergmann CE, Hoefer IE, Meder B, Roth H, van Royen N, Breit SM, Jost MM, Aharinejad S, Hartmann S, Buschmann IR. Arteriogenesis depends on circulating monocytes and macrophage accumulation and is severely depressed in op/op mice. *J Leukoc Biol*. 2006 Jul;80(1):59–65.
 39. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2012 Mar 29;366(13):1227–1239. doi: 10.1056/NEJMra1005073.
 40. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, Ferris FL 3rd, Friedman SM, Glassman AR, Miller KM, Scott IU, Stockdale CR, Sun JK. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1064–1077.e35. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.02.031.
 41. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatf E, Do DV, Boyer D, Heier JS, Abraham P, Thach AB, Lit ES, Foster BS, Kruger E, Dugel P, Chang T, Das A, Ciulla TA, Pollack JS, Lim JJ, Elliott D, Campochiaro PA; READ-2 Study Group. Two-year outcomes of the Ranibizumab for Edema of the macula in Diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2010 Nov;117(11):2146–2151. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.08.016.
 42. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, Boos CJ, Xing W, Egan C, Peto T, Bunce C, Leslie RD, Hykin PG. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1078–1086.e2. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.03.045.
 43. Heil M, Schaper W. Influence of mechanical, cellular, and molecular factors on collateral artery growth (arteriogenesis). *Circ Res*. 2004 Sep 3;95(5):449–458.
 44. Schaper W, Schaper J. Arteriogenesis. Kluwer Academic Publishers, Boston, MA;2004.
 45. Persson AB, Buschmann IR. Vascular growth in health and disease. *Front Mol Neurosci*. 2011;4:14. doi: 10.3389/fnmol.2011.00014.
 46. Wang JS, Yin HJ, Guo CY, Huang Y, Xia CD, Liu Q. Influence of high blood glucose fluctuation on endothelial function of type 2 diabetes mellitus rats and effects of Panax Quinquefolius saponin of stem and leaf. *Chin J Integr Med*. 2012 May 19. [Epub ahead of print].
 47. Ruiter MS, van Golde JM, Schaper NC, Stehouwer CD, Huijberts MS. Diabetes impairs arteriogenesis in the peripheral circulation: review of molecular mechanisms. *Clin Sci (Lond)*. 2010 Jun 8;119(6):225–238. doi: 10.1042/CS20100082.
 48. Piemonti L, Calori G, Lattuada G, Mercalli A, Ragogna F, Garancini MP, Ruotolo G, Luzi L, Perseghin G. Association between plasma monocyte chemoattractant protein-1 concentration and cardiovascular disease mortality in middle-aged diabetic and nondiabetic individuals. *Diabetes Care*. 2009 Nov;32(11):2105–2110. doi: 10.2337/dc09-0763.
 49. Dragomir E, Simionescu M. Monocyte chemoattractant protein-1—a major contributor to the inflammatory process associated with diabetes. *Arch Physiol Biochem*. 2006 Oct–Dec;112(4–5):239–244.
 50. Niu J, Kolattukudy PE. Role of MCP-1 in cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications. *Clin Sci (Lond)*. 2009 Jul 2;117(3):95–109. doi: 10.1042/CS20080581.
 51. van Golde JM, Ruiter MS, Schaper NC, Voo S, Waltenberger J, Backes WH, Post MJ, Huijberts MS. Impaired collateral recruitment and outward remodeling in experimental diabetes. *Diabetes*. 2008 Oct;57(10):2818–2823. doi: 10.2337/db08-0229.
 52. Borgers M, Schaper J, Schaper W. Acute vascular lesions in developing coronary collaterals. *Virchows Arch A Pathol Pathol Anat*. 1970;351(1):1–11.
 53. Wolf C, Cai WJ, Vosschulte R, Koltai S, Mousavipour D, Scholz D, Afsah-Hedjri A, Schaper W, Schaper J. Vascular remodeling and altered protein expression during growth of coronary collateral arteries. *J Mol Cell Cardiol*. 1998 Nov;30(11):2291–2305.
 54. Schaper J, Borgers M, Xhonneux R, Schaper W. Cortisone influences developing collaterals. 1: a morphologic study. *Virchows Arch A Pathol Pathol Anat*. 1973 Dec 14;361(4):263–282.
 55. Hanzu FA, Palomo M, Kalko SG, Parrizas M, Garaulet M, Escolar G, Gomis R, Diaz-Ricart M. Translational evidence of endothelial damage in obese individuals: inflammatory and prothrombotic responses. *J Thromb Haemost*. 2011 Jun;9(6):1236–1245. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04285.x.
 56. Gao X, Belmadani S, Picchi A, Xu X, Potter BJ, Tewari-Singh N, Capobianco S, Chilian WM, Zhang C. Tumor necrosis factor- α induces endothelial dysfunction in Lepr(db) mice. *Circulation*. 2007 Jan 16;115(2):245–254.
 57. Yang J, Park Y, Zhang H, Gao X, Wilson E, Zimmer W, Abbott L, Zhang C. Role of MCP-1 in tumor necrosis factor- α -induced endothelial dysfunction in type 2 diabetic mice. *American journal of physiology. Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009 Oct;297(4):H1208–216. doi: 10.1152/ajpheart.00396.2009.
 58. Ding H, Triggle CR. Endothelial cell dysfunction and the vascular complications associated with type 2 diabetes: assessing the health of the endothelium. *Vasc Health Risk Manag*. 2005;1(1):55–71.
 59. Guerci B, Böhme P, Kearney-Schwartz A, Zannad F, Drouin P. Endothelial dysfunction and type 2 diabetes. Part 2: altered endothelial function and the effects of treatments in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2001 Sep;27(4 Pt 1):436–447.
 60. Angulo J, Rodriguez-Manas L, Peiro C, Neira M, Marin J, Sanchez-Ferrer CF. Impairment of nitric oxide-mediated relaxations in anaesthetized autoperfused streptozotocin-induced diabetic rats. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 1998 Nov;358(5):529–537.

61. Crijns FR, Struijker Boudier HA, Wolffenbuttel BH. Arteriolar reactivity in conscious diabetic rats: influence of aminoguanidine treatment. *Diabetes*. 1998 Jun;47(6):918–923.
62. Rissanen TT, Markkanen JE, Arve K, Rutanen J, Kettunen MI, Vajanto I, Jauhainen S, Cashion L, Gruchala M, Närvänen O, Taipale P, Kauppinen RA, Rubanyi GM, Ylä-Herttuala S. Fibroblast growth factor 4 induces vascular permeability, angiogenesis and arteriogenesis in a rabbit hindlimb ischemia model. *FASEB J*. 2003 Jan;17(1):100–102.
63. Carr CL, Qi Y, Davidson B, Chadderdon S, Jayaweera AR, Belcik JT, Benner C, Xie A, Lindner JR. Dysregulated selectin expression and monocyte recruitment during ischemia-related vascular remodeling in diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011 Nov;31(11):2526–2533. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.230177.
64. Kocaman SA, Sahinarslan A, Akyel A, Timurkaynak T, Boyaci B, Cengel A. The association of circulating monocyte count with coronary collateral growth in patients with diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2010 Mar;47(1):49–54. doi: 10.1007/s00592-009-0097-4.
65. Cai WJ, Kocsis E, Wu X, Rodríguez M, Luo X, Schaper W, Schaper J. Remodeling of the vascular tunica media is essential for development of collateral vessels in the canine heart. *Mol Cell Biochem*. 2004 Sep;264(1–2):201–210.
66. Reed R, Potter B, Smith E, Jadhav R, Villalta P, Jo H, Rocic P. Redox-sensitive Akt and Src regulate coronary collateral growth in metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009 Jun;296(6):H1811–1821. doi: 10.1152/ajpheart.00920.2008.
67. Kadoglou NP, Daskalopoulou SS, Perrea D, Liapis CD. Matrix metalloproteinases and diabetic vascular complications. *Angiology*. 2005 Mar–Apr;56(2):173–189.
68. Death AK, Fisher EJ, McGrath KC, Yue DK. High glucose alters matrix metalloproteinase expression in two key vascular cells: potential impact on atherosclerosis in diabetes. *Atherosclerosis*. 2003 Jun;168(2):263–269.
69. Taniyama Y, Morishita R, Hiraoka K, Aoki M, Nakagami H, Yamasaki K, Matsumoto K, Nakamura T, Kaneda Y, Ogihara T. Therapeutic angiogenesis induced by human hepatocyte growth factor gene in rat diabetic hind limb ischemia model: molecular mechanisms of delayed angiogenesis in diabetes. *Circulation*. 2001 Nov 6;104(19):2344–2350.
70. Howard EW, Benton R, Ahern-Moore J, Tomasek JJ. Cellular contraction of collagen lattices is inhibited by nonenzymatic glycation. *Exp Cell Res*. 1996 Oct 10;228(1):132–137.
71. Dodd T, Jadhav R, Wiggins L, Stewart J, Smith E, Russell JC, Rocic P. MMPs 2 and 9 are essential for coronary collateral growth and are prominently regulated by p38 MAPK. *J Mol Cell Cardiol*. 2011 Dec;51(6):1015–1025. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.08.012.
72. Sodha NR, Clements RT, Boodhwani M, Xu SH, Laham RJ, Bianchi C, Sellke FW. Endostatin and angiostatin are increased in diabetic patients with coronary artery disease and associated with impaired coronary collateral formation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009 Feb;296(2):H428–434. doi: 10.1152/ajpheart.00283.2008.
73. Mukhopadhyay CK, Chatterjee IB. Free metal ion-independent oxidative damage of collagen. Protection by ascorbic acid. *J Biol Chem*. 1994 Dec 2;269(48):30200–30205.
74. Bir SC, Fujita M, Marui A, Hirose K, Arai Y, Sakaguchi H, Huang Y, Esaki J, Ikeda T, Tabata Y, Komeda M. New therapeutic approach for impaired arteriogenesis in diabetic mouse hindlimb ischemia. *Circ J*. 2008 Apr;72(4):633–640.
75. Huang Y, Marui A, Sakaguchi H, Esaki J, Arai Y, Hirose K, Bir SC, Horiuchi H, Maruyama T, Ikeda T, Tabata Y, Komeda M. Sustained release of prostaglandin E1 potentiates the impaired therapeutic angiogenesis by basic fibroblast growth factor in diabetic murine hindlimb ischemia. *Circ J*. 2008 Oct;72(10):1693–1699.
76. Chen JX, Stinnett A. Disruption of Ang-1/Tie-2 signaling contributes to the impaired myocardial vascular maturation and angiogenesis in type II diabetic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Sep;28(9):1606–1613. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.169235.
77. Panchatcharam M, Miriyala S, Yang F, Leitges M, Chrzastowska-Wodnicka M, Quilliam LA, Anaya P, Morris AJ, Smyth SS. Enhanced proliferation and migration of vascular smooth muscle cells in response to vascular injury under hyperglycemic conditions is controlled by beta3 integrin signaling. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010 Jun;42(6):965–974. doi: 10.1016/j.biocel.2010.02.009.
78. Madi HA, Riches K, Warburton P, O'Regan DJ, Turner NA, Porter KE. Inherent differences in morphology, proliferation and migration in saphenous vein smooth muscle cells cultured from nondiabetic and Type 2 diabetic patients. *American journal of physiology*. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2009 Nov;297(5):C1307–1317. doi: 10.1152/ajpcell.00608.2008.
79. Cai W, Schaper W. Mechanisms of arteriogenesis. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2008 Aug;40(8):681–692.
80. Takehara K. Growth regulation of skin fibroblasts. *J Dermatol Sci*. 2000 Dec;24 Suppl 1:S70–77.
81. Mansbridge JN, Liu K, Pinney RE, Patch R, Ratcliffe A, Naughton GK. Growth factors secreted by fibroblasts: role in healing diabetic foot ulcers. *Diabetes Obes Metab*. 1999 Sep;1(5):265–279.
82. Lerman OZ, Galiano RD, Armour M, Levine JP, Gurtner GC. Cellular dysfunction in the diabetic fibroblast: impairment in migration, vascular endothelial growth factor production, and response to hypoxia. *Am J Pathol*. 2003 Jan;162(1):303–312.
83. Meisner JK, Price RJ. Spatial and temporal coordination of bone marrow-derived cell activity during arteriogenesis: regulation of the endogenous response and therapeutic implications. *Microcirculation*. 2010 Nov;17(8):583–599. doi: 10.1111/j.1549-8719.2010.00051.x.
84. Isalan M. Systems biology: A cell in a computer. *Nature*. 2012 Aug 2;488(7409):40–41. doi: 10.1038/488040a.

Булкина Ольга Самуиловна

Талицкий Константин Александрович

Старостин Иван Васильевич

Карпов Юрий Александрович

к.м.н., ст.н.с. отдела ангиологии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва
 сотрудник отдела ангиологии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва
 асп. отдела ангиологии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва
E-mail: ivs_01@bk.ru

д.м.н., проф., 1-й заместитель генерального директора, ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва