

УДК 616-092

DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-4-120-132

## ПРОДУКЦИЯ ФАКТОРОВ РОСТА И ДЕСКВАМАЦИЯ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ В СЕРДЦЕ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

О.А. Денисенко<sup>1,2</sup>, С.П. Чумакова<sup>1</sup>, О.И. Уразова<sup>1,3</sup>, М.В. Гладковская<sup>1</sup>, В.М. Шипулин<sup>1,4</sup>, С.Л. Андреев<sup>4</sup>, К.В. Невская<sup>1</sup>, А.Г. Гуломженов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Московский тракт, 2, Томск, Российская Федерация, 634050; <sup>2</sup> Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Томский региональный центр крови», ул. Вершинина, 45, Томск, Российская Федерация, 634045; <sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники», просп. Ленина, 40, Томск, Российская Федерация, 634050; <sup>4</sup> Научно-исследовательский институт кардиологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», ул. Киевская, 11А, Томск, Российская Федерация, 634012

### Основные положения

- Патогенетическим фактором ишемической кардиомиопатии может быть нарушение регуляции ангиогенеза.

#### Цель

Определить содержание факторов роста и десквамированных эндотелиальных клеток (ДЭК) в крови из коронарного синуса и локтевой вены в ассоциации с численностью прогениторных эндотелиальных клеток (ПЭК) в крови из локтевой вены у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией (ИКМП).

#### Материалы и методы

В исследование включили 30 пациентов с ИБС и ИКМП, 22 больных ИБС без ИКМП, 18 здоровых доноров. Содержание ДЭК (CD45<sup>+</sup>CD146<sup>+</sup>) определяли в крови из локтевой вены (периферическая) и коронарного синуса (синусовая), а содержание ПЭК (CD14<sup>+</sup>CD34<sup>+</sup>VEGFR2<sup>+</sup>) – в периферической крови методом проточной цитофлуориметрии (антитела BD Biosciences, США). В плазме обоих образцов крови оценивали концентрацию VEGF-A, VEGF-B, PDGF, SDF-1, SCF, FGF-1, TGF-β1 методом мультиплексного анализа (набор Cloud-Clone Corp., США).

#### Результаты

Содержание ДЭК в периферической крови было повышенным у больных ИБС обеих групп, а в синусовой крови у пациентов с ИКМП было выше, чем в периферической. У больных ИБС без ИКМП установлен избыток ПЭК и SDF-1 в крови из локтевой вены в сочетании с увеличением концентрации PDGF и снижением содержания VEGF-B в крови из коронарного синуса относительно параметров системного кровотока. У пациентов с ИКМП данные изменения не выявлены, но отмечен рост концентрации TGF-β1 в синусовой крови по сравнению с периферической. Вне зависимости от ИКМП концентрация SCF, FGF-1, VEGF-A в крови из локтевой вены соответствовала норме и таковой в синусовой крови; содержание VEGF-A в коронарном кровотоке превышало системный уровень.

#### Заключение

При ИКМП усилена десквамация эндотелия коронарных сосудов на фоне нарушений его репарации за счет недостаточной (относительно ИБС без ИКМП) мобилизации ПЭК из костного мозга ввиду отсутствия избытка SDF-1 в крови и недостаточного их хоминга в миокард вследствие слабой продукции PDGF в сердце.

#### Ключевые слова

Ишемическая болезнь сердца • Ишемическая кардиомиопатия • Десквамированные эндотелиальные клетки • Прогениторные эндотелиальные клетки • Факторы роста

Поступила в редакцию: 14.07.2023; поступила после доработки: 28.08.2023; принята к печати: 18.09.2023

Для корреспонденции: Ольга Анатольевна Денисенко, olga-muraveinik@yandex.ru; адрес: Московский тракт, 2, Томск, Российская Федерация, 634050

Corresponding author: Olga A. Denisenko, olga-muraveinik@yandex.ru; address: Moskovsky Tract, 2, Tomsk, Russian Federation, 634050

## PRODUCTION OF GROWTH FACTORS AND DESQUAMATION OF ENDOTHELIOCYTES IN THE HEART IN ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY

O.A. Denisenko<sup>1,2</sup>, S.P. Chumakova<sup>1</sup>, O.I. Urazova<sup>1,3</sup>, M.V. Gladkovskaya<sup>1</sup>, V.M. Shipulin<sup>1,4</sup>, S.L. Andreev<sup>4</sup>, K.V. Nevskaya<sup>1</sup>, A.G. Gulomzhenov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberia State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moskovsky Tract, 2, Tomsk, Russian Federation, 634050;

<sup>2</sup> Regional State Budgetary Healthcare Institution “Tomsk Regional Blood Center”, 45, Vershinina St., Tomsk, Russian Federation, 634045; <sup>3</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics», 40, prospect Lenina, Tomsk, Russian Federation, 634050; <sup>4</sup> Research Institute of Cardiology - Branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, 111A, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012

### Highlights

- Dysregulation of angiogenesis may be the pathogenetic factor of ischemic cardiomyopathy (ICMP).

### Aim

To determine the content of growth factors and desquamated endothelial cells (DEC) in the blood from the coronary sinus and ulnar vein in association with the number of progenitor endothelial cells (PEC) in the blood from the ulnar vein in patients with coronary heart disease (CHD), suffering and not suffering from ICMP.

### Methods

The study included 30 patients with ICMP and 22 patients with CHD, and 18 healthy donors. The content of DEC (CD45<sup>+</sup>CD146<sup>+</sup>) was determined in blood from the cubital vein (peripheral) and coronary sinus, and the content of DEC (CD14<sup>+</sup>CD34<sup>+</sup>VEGFR2<sup>+</sup>) was determined in peripheral blood by flow cytometry (antibodies “BD Biosciences”, USA). The concentrations of VEGF-A, VEGF-B, PDGF, SDF-1, SCF, FGF-1, TGF-β1 in blood plasma from both locations were evaluated by multiplex analysis (set “Cloud-Clone Corp.”, USA).

### Results

The content of DEC in peripheral blood was elevated in patients with CHD of both groups, and in patients with ICMP in sinus blood was higher than in peripheral. At the same time, in patients with CHD without cardiomyopathy, an excess of PEC and SDF-1 in the blood from the ulnar vein was established in combination with an increase in the concentration of PDGF and a decrease in the content of VEGF-B in the blood from the coronary sinus relative to the parameters of systemic blood flow. In patients with ICMP, these changes were not detected, but there was an increase in the concentration of TGF-β1 in sinus blood compared with peripheral blood. Regardless of the presence of ICMP, the concentration of SCF, FGF-1, VEGF-A in the blood from the ulnar vein corresponded to the norm and that in sinus blood; the content of VEGF-A in the coronary bloodstream exceeded its systemic level.

### Conclusion

In patients with ICMP, desquamation of the coronary vascular endothelium is enhanced against the background of violations of its repair processes due to insufficient (relative to CHD without cardiomyopathy) mobilization of PEC from the bone marrow due to the absence of an excess of SDF-1 in the blood and their insufficient homing into the myocardium due to weak PDGF production in the heart.

### Keywords

Ischemic heart disease • Ischemic cardiomyopathy • Desquamated endothelial cells • Progenitor endothelial cells • Growth factors

Received: 14.07.2023; received in revised form: 28.08.2023; accepted: 18.09.2023

### Список сокращений

ДЭК	– десквамированные эндотелиальные клетки	PDGF	– тромбоцитарный фактор роста
ИБС	– ишемическая болезнь сердца	SDF	– фактор стромальных клеток
ИКМП	– ишемическая кардиомиопатия	SCF	– фактор стволовых клеток
ПЭК	– прогениторные эндотелиальные клетки	FGF	– фактор роста фибробластов
VEGF	– фактор роста эндотелия сосудов	TGF	– трансформирующий фактор роста

## Введение

Ишемическая кардиомиопатия (ИКМП) – заболевание, характеризующееся систолической дисфункцией левого желудочка на фоне ишемической болезни сердца (ИБС), и одна из наиболее частых причин смертности во всем мире [1, 2]. Ежегодно только в США регистрируют более 40 тыс. новых случаев ИКМП, а также до 200 тыс. летальных исходов от данной патологии [3]. Несмотря на широкий спектр медикаментозной терапии и хирургических методов лечения, не удалось снизить частоту заболеваемости ИКМП и ее прогрессирование [2, 4], поэтому поиск новых подходов к диагностике и лечению ИКМП до сих пор актуален.

Как и другие многофакторные заболевания, ИКМП формируется на фоне метаболических, нейрогуморальных и воспалительных изменений, которые приводят к неблагоприятному ремоделированию, гипертрофии сердца, дилатации желудочков, фиброзу и сердечной недостаточности [1, 2]. Наряду с этим эндотелиальная дисфункция может играть ключевую роль в развитии атеросклероза и ишемии миокарда при всех клинических формах ИБС, а также выступать как независимый предиктор сердечно-сосудистых заболеваний [5, 6]. Во многих научных работах эндотелиальная дисфункция оценена с точки зрения нарушения эндотелий-зависимой релаксации сосудов в результате дисбаланса между вазоконстрикторами и вазодилататорами [7, 8], в то время как механизмы нарушения репарации сосудов и ангиогенеза при атеросклерозе и ИБС в литературе описаны [9], однако при ИКМП не изучены.

Общеизвестно, что процессы репарации эндотелия – центральный механизм для сохранения его целостности и функционирования. Репарация индуцирована десквамацией эндотелиоцитов и реализуется усилением пролиферации и предотвращением апоптоза созревающих эндотелиальных клеток в зоне повреждения, а также стимуляцией миграции и пролиферации прогениторных эндотелиальных клеток (ПЭК) из костного мозга [10]. Десквамированные эндотелиальные клетки (ДЭК) – зрелые эндотелиальные клетки размером 10–50 мкм, которые отделяются от базальной мембраны в местах повреждения и поступают в кровоток [8]. ДЭК экспрессируют на своей поверхности E-селектин, молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и адгезии сосудистого эндотелия-1 (VCAM-1), а также фактор фон Виллебранда (vWF). Это подтверждает их эндотелиальное происхождение и позволяет рассматривать в качестве маркеров эндотелиальной дисфункции [8, 11]. Наиболее точный и распространенный метод подсчета численности ДЭК – проточная цитофлуориметрия с использованием моноклональных антител CD146 и CD45 [10]. Клетками, способными к репарации поврежденных

сосудов, являются ПЭК – гетерогенная популяция клеток (включая CD14<sup>+</sup>CD34<sup>+</sup>VEGFR2<sup>+</sup>), дифференцирующихся в эндотелиальные клетки и/или синтезирующих различные факторы роста и цитокины с проангиогенными свойствами. В качестве ПЭК могут рассматриваться клетки моноцитарного происхождения CD14<sup>+</sup>VEGFR<sup>+</sup>, которые улучшают репарацию эндотелия после повреждения [5, 12]. Эти клетки экспрессируют маркеры эндотелиальных клеток (эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS), фактор фон Виллебранда, VE-кадгерин), а также секретируют фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), колониестимулирующие факторы гранулоцитов (G-CSF) и макрофагов и гранулоцитов (GM-CSF), что может указывать на паракринную роль в ангиогенезе [13, 14]. Кроме данных цитокинов, проангиогенными являются тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор стромальных клеток-1 (SDF-1), фактор роста фибробластов (FGF), фактор стволовых клеток (SCF), трансформирующий фактор роста-β1 (TGF-β1) [14, 15].

Фактор роста эндотелия сосудов индуцирует пролиферацию, миграцию ПЭК, а также участвует в активации синтазы оксида азота [14, 16]. Аналогичными эффектами обладает PDGF, который также способствует выживанию эндотелиальных клеток и стабилизации ранних сосудов [7, 17]. Фактор стромальных клеток-1 – хемокин, стимулирующий миграцию и адгезию ПЭК, их хоуминг в ишемизированные ткани. В моделях острого инфаркта миокарда продемонстрировано, что взаимодействие SDF-1 с рецептором CXCR4 способствует ангиогенезу [14, 18]. Трансформирующий фактор роста-β1 также участвует в регуляции клеточной дифференцировки и пролиферации, ангиогенезе и заживлении ран путем воздействия на различные типы клеток, в том числе ПЭК [19]. При этом в литературе практически отсутствуют сведения о роли FGF и SCF в ангиогенезе при сердечно-сосудистых заболеваниях. Таким образом, разобщение между десквамацией и репарацией (с участием CD14<sup>+</sup>CD34<sup>+</sup>VEGFR2<sup>+</sup>-клеток, VEGF-A, PDGF, SDF, FGF, SCF, TGF-β1) эндотелия может быть важным фактором патогенеза ишемической кардиомиопатии.

**Цель исследования** – определить содержание факторов роста и ДЭК в крови из коронарного синуса и локтевой вены в ассоциации с численностью ПЭК в крови из локтевой вены у больных ИБС, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией.

## Материалы и методы

В исследование включили 52 больных ИБС со стенокардией напряжения II–IV функционального класса и недостаточностью кровообращения II–III класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, страдающих (30 человек) и не страдающих ИКМП (22 человека), и 18 относитель-

но здоровых доноров (14 мужчин и 4 женщины, возраст 54,5 [47,5; 68,0] года), сопоставимых по полу и возрасту с группами пациентов. Все пациенты имели инфаркт миокарда в анамнезе и были госпитализированы в отделение сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института кардиологии – филиала ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ) для выполнения коронарного шунтирования с реконструкцией полости левого желудочка в условиях искусственного кровообращения.

Критерии диагностики ИКМП: фракция выброса левого желудочка  $\leq 40\%$ , острый инфаркт миокарда или реваскуляризация в анамнезе, стеноз  $\geq 75\%$  левой основной или проксимальной части левой нисходящей артерии или  $\geq 75\%$  стеноз двух и более эпикардиальных сосудов [20].

Все пациенты и здоровые доноры дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено

этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол № 8512/1 от 21.12.2020).

Больные ИБС, страдающие и не страдающие ИКМП, были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, доле курящих лиц, функциональному классу стенокардии и недостаточности кровообращения (табл. 1). Однако они значительно различались по конечному систолическому индексу, массе миокарда и фракции выброса левого желудочка, поскольку уровень последней ниже 40% и другие перечисленные параметры были критериями диагностики ИКМП и распределения больных на группы. Доля пациентов, имевших заболевания легких (пневмофиброз, хроническая обструктивная болезнь легких), была сопоставима между группами. Сахарный диабет 2-го типа чаще отмечен у больных ИБС без ИКМП, а хронические нарушения мозгового кровообращения – у пациентов с ишемической кардиомиопатией.

Больные ИБС, страдающие и не страдающие ИКМП, получали бета-адреноблокаторы (бисопролол,

**Таблица 1.** Клиническая характеристика больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией

**Table 1.** Clinical characteristics of the patients with coronary heart disease, suffering and not suffering from ischemic cardiomyopathy

Показатель / Indicator		Больные ИБС без ИКМП / Patients with CHD without ICMP	Больные ИБС с ИКМП / Patients with CHD and ICMP	p
Пациенты / Patients, n		22	30	–
мужчины / men, n (%)		18 (81,82)	27 (90,00)	0,658
женщины / women, n (%)		4 (18,18)	3 (10,00)	0,658
Возраст, лет / Age, years, Me [Q1; Q3]		64,0 [59,5; 67,0]	61,0 [56,0; 64,0]	0,110
Курение / Smoking, n (%)		15 (68,18)	12 (40,00)	0,084
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> / Body mass index, kg/m <sup>2</sup> , Me [Q1; Q3]		29,65 [26,25; 32,75]	28,00 [26,75; 31,25]	0,530
ФК стенокардии / FC of angina pectoris, n (%)	II	4 (18,18)	7 (23,33)	0,916
	III	16 (72,73)	20 (66,67)	0,870
	IV	2 (9,09)	3 (10,00)	0,714
ФК недостаточности кровообращения (по NYHA) / FC of circulatory failure (according to NYHA), n (%)	I	2 (9,09)	2 (6,67)	0,840
	II	9 (40,91)	19 (63,33)	0,187
	III	11 (50,00)	9 (30,00)	0,240
ФВ ЛЖ / LV EF, %, Me [Q1; Q3]		59,50 [50,25; 67,00]	30,00 [22,00; 36,00]	<0,001
КСИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup> / ESI of LV, mL/m <sup>2</sup> , Me [Q1; Q3]		52,90 [50,20; 56,90]	75,30 [64,30; 82,30]	0,004
Масса миокарда ЛЖ, г / Mass of LV myocardium, g, Me [Q1; Q3]		187,5 [142,8; 215,0]	233,5 [222,3; 265,3]	0,001
Гипертоническая болезнь / Hypertension, n (%)	I	0 (0)	1 (3,3)	0,875
	II	3 (13,6)	5 (16,7)	0,929
	III	18 (81,81)	21 (70,00)	0,517
Дислипидемия / Dyslipidemia, n (%)		20 (90,9)	23 (76,7)	0,332
	Концентрация холестерина в крови (достигнута медикаментозно), ммоль/л / The concentration of cholesterol in the blood (achieved with medication), mmol/L, Me [Q1; Q3]		3,29 [3,00; 3,70]	4,00 [3,60; 4,80]
ХНМК / CDCC, n (%)		13 (59,1)	27 (90,0)	0,023
Сахарный диабет 2-го типа / Type 2 diabetes, n (%)		7 (31,82)	2 (6,67)	0,046
Легочные заболевания / Pulmonary diseases, n (%)		3 (13,67)	5 (16,67)	0,929

**Примечание:** p – уровень статистической значимости различий между группами больных; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИКМП – ишемическая кардиомиопатия; КСИ – конечный систолический индекс; ЛЖ – левый желудочек; ФВ – фракция выброса; ФК – функциональный класс; ХНМК – хронические нарушения мозгового кровообращения; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов.

**Note:** p – level of statistical significance of differences between the groups of patients; CDCC – chronic disorders of cerebral circulation; CHD – coronary heart disease; EF – ejection fraction; ESI – end systolic index; FC – functional class; ICMP – ischemic cardiomyopathy; LV – left ventricular; NYHA – New-York Heart Association.

метопролол, небиволол), блокаторы кальциевых каналов (амлодипин, лерканидипин), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл, квадроприл, периндоприл), нитраты (изосорбида-5 мононитрат), петлевые и калийсберегающие диуретики (фуросемид, торасемид, спиронолактон), антикоагулянты (фраксипарин, ривароксабан, апиксабан), антиагреганты (клопидогрел, ацетилсалициловая кислота), статины (аторвастатин, розувастатин); часть пациентов – антигипоксанты (триметазидин), сердечные гликозиды (дигоксин), противоаритмические средства (амиодарон), гипогликемические средства (метформин) (табл. 2).

Фармакотерапия в группах с ИБС была сходна и проведена в сопоставимых дозах, за исключением блокаторов кальциевых каналов у больных без ИКМП, в отличие от пациентов с ИКМП, которым не назначали их (табл. 2). Подобный терапевтический подход продиктован опасностью применения блокаторов кальциевых каналов при ИКМП – сократительной дисфункцией миокарда и низкой (менее 40%) фракцией выброса левого желудочка. Более частое назначение антикоагулянтов у больных ИБС без ИКМП, возможно, связано с большей, чем при ИКМП, интенсивностью атерогенеза и вовлеченностью сосудов нижних конечностей в этот процесс.

Критерии исключения: аутоиммунные заболевания, обострение аллергического процесса, опухолевый процесс, гипопластическая, В<sub>12</sub>- или фолиеводефицитная анемия, лейкоз и другие гематологические заболевания и синдромы, хронические инфекции (вирусные гепатиты, сифилис, ВИЧ-инфекция), лечение железосодержащими препаратами до операции, эритропоэтиновая или иммуносу-

прессивная терапия и острые инфекционные заболевания менее чем за 3 недели до операции, отказ пациента от исследования.

До операции у всех больных ИБС, страдающих и не страдающих ИКМП, а также здоровых доноров утром натощак провели забор периферической крови из локтевой вены в объеме 5 мл. Кровь из коронарного синуса получали у больных обеих групп путем пункции во время операции коронарного шунтирования после обеспечения доступа к сердцу до подключения аппарата искусственного кровообращения. В образцах цельной крови (как из локтевой вены, так и коронарного синуса), стабилизированной гепарином в дозе 25 ед./мл, у всех больных ИБС, а также в периферической крови здоровых доноров определяли количество ДЭК (CD45-CD146<sup>+</sup>) методом проточной цитофлуориметрии с помощью цитофлуориметра Accuri C6 (BD Biosciences, США), соотнося их долю с общим количеством лейкоцитов, экспрессирующих CD45<sup>+</sup> (CD45 – общий лейкоцитарный антиген), и выражая в  $\times 10^5/\text{л}$  (рисунок, А). Общее количество лейкоцитов (для расчета количества ДЭК) в крови оценивали методом проточной цитофлуориметрии с помощью гематологического анализатора XS-1000i (Sysmex Corporation, Япония). Численность ПЭК моноцитарного иммунофенотипа (CD14<sup>+</sup>CD34<sup>+</sup>VEGFR2<sup>+</sup>) определяли только в периферической крови у всех больных ИБС и здоровых доноров также методом проточной цитофлуориметрии, принимая за 100% все клетки, положительные по VEGFR2<sup>+</sup> (рисунок, В). Для исключения погибших клеток использовали окрашивание с помощью 7-AAD ReadIDrop™ (Bio-Rad Laboratories, Inc., США). Для идентификации исследуемых клеток крови использовали мо-

**Таблица 2.** Фармакотерапия больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией

**Table 2.** Pharmacotherapy of the patients with coronary heart disease, suffering and not suffering from ischemic cardiomyopathy

Показатель / Indicator, n (%)	Больные ИБС без ИКМП / Patients with CHD without ICMP	Больные ИБС с ИКМП / Patients with CHD and ICMP	p
β-адреноблокаторы / β-blockers	20 (90,9)	24 (80,0)	0,491
Блокаторы Ca <sup>2+</sup> -каналов / Ca <sup>2+</sup> channel blockers	14 (63,6)	0 (0)	<b>&lt;0,001</b>
Ингибиторы АПФ / ACE inhibitors	6 (27,3)	15 (50)	0,173
Антиаритмики / Antiarrhythmics	1 (4,6)	6 (20,0)	0,229
Сердечные гликозиды / Cardiac glycosides	2 (9,1)	2 (6,7)	0,840
Диуретики / Diuretics	9 (40,9)	17 (56,7)	0,399
Антиагреганты / Antiplatelet agents	15 (68,2)	24 (80,0)	0,517
Антикоагулянты / Anticoagulants	13 (59,1)	7 (23,3)	<b>0,020</b>
Статины / Statins	18 (81,8)	29 (96,7)	0,187
Гипогликемические средства / Hypoglycemic agents	5 (22,70)	1 (3,33)	0,085
Антигипоксанты / Antihypoxants	3 (13,6)	2 (6,7)	0,714

**Примечание:** p – уровень статистической значимости различий между группами больных; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИКМП – ишемическая кардиомиопатия.

**Note:** p – level of statistical significance of differences between groups of patients; ACE – angiotensin converting enzyme; CHD – coronary heart disease; ICMP – ischemic cardiomyopathy.

ноклональные антитела CD45 FITC и Alexa Fluor 647 Mouse Anti-Human CD146; CD14 FITC, CD34 PE и Alexa Fluor 647 Anti-Human CD309 (VEGFR-2) (BD Biosciences, США), а также лизирующий раствор (BD Biosciences, США) согласно методике по инструкции производителя.

Плазму крови больных и здоровых доноров получали путем центрифугирования при 200 g, консервировали и хранили при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$ . Концентрацию VEGF-A, VEGF-B, PDGF, SDF-1, SCF, FGF-1, TGF- $\beta$ 1 определяли с помощью коммерческой тест-системы для мультиплексного анализа Magnetic Luminescence Assay Kit for VEGF-A, VEGF-B, PDGF, SDF-1, SCF, FGF-1, MCP-1, TGF- $\beta$ 1 (Cloud-Clone Corp., США) и автоматизированного анализатора Bio-Plex Suspension Array System (Bio-Rad Laboratories, Inc., США).

### Статистический анализ

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США). Для статистического описания результатов исследования вычисляли медиану (Me), 25-й и 75-й процентиля ([Q1; Q3]). Качественные данные описывали частотой встречаемости (n) или ее процентом (%). Ввиду малочисленности выборок и несоответствия распределения выборочных данных нормальному закону, определяемому с использованием теста Шапиро – Уилка, применяли непараметрические методы статистического анализа. Сравнительный анализ нескольких независимых выборок проводили с помощью рангового критерия Краскела – Уоллиса; для про-

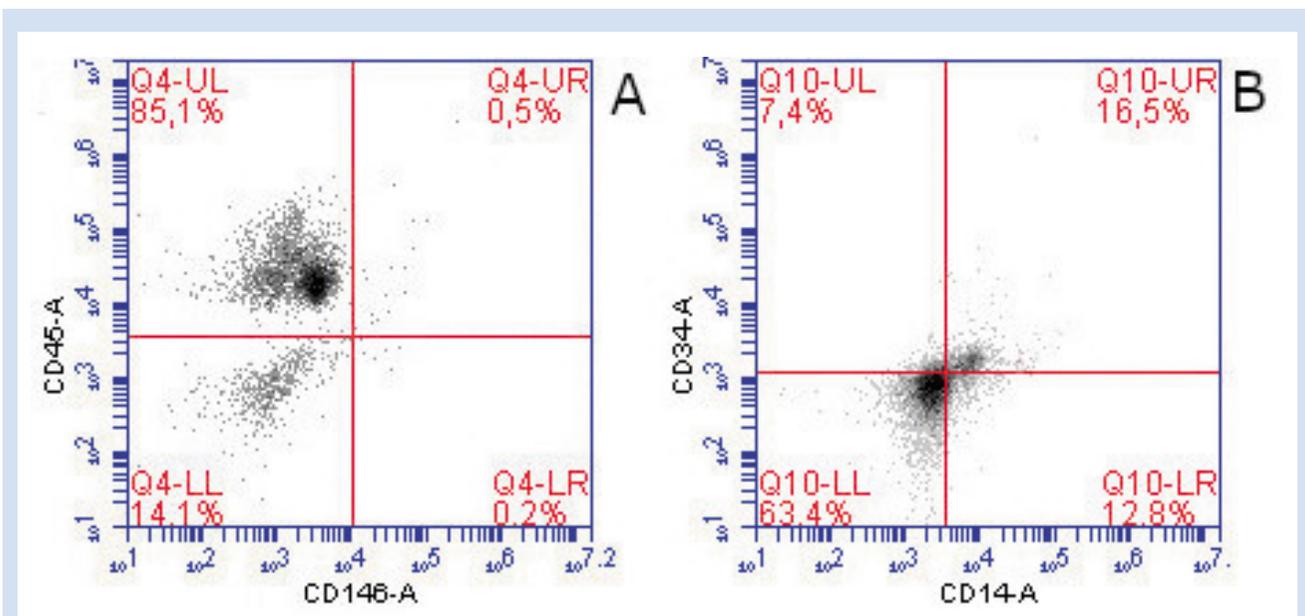
верки нулевой гипотезы при попарном сравнении несвязанных выборок использовали U-критерий Манна – Уитни с введением поправки Бенджамини – Хохберга на множественные сравнения; для сравнительного анализа связанных выборок применяли критерий Уилкоксона. Результаты считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты

Содержание ДЭК ( $\text{CD45}^-\text{CD146}^+$ ) в периферической крови у больных ИБС было достоверно выше, чем у здоровых доноров, и не различалось между группами пациентов (табл. 3). Однако у больных ИКМП численность  $\text{CD45}^-\text{CD146}^+$ -клеток в крови из коронарного синуса была больше, чем в периферической крови. Содержание ПЭК  $\text{CD14}^+\text{CD34}^+\text{VEGFR2}^+$  моноцитарного происхождения в периферической крови превышало норму только у больных без ИКМП, а у пациентов с ИКМП соответствовало референсным значениям.

В крови из локтевой вены концентрация VEGF-A, VEGF-B, PDGF, SCF, FGF, TGF у всех пациентов и здоровых доноров была сопоставимой и не различалась между группами больных. Вместе с тем, установлен избыток SDF-1 в периферической крови у пациентов с ИБС без ИКМП, по сравнению со здоровыми донорами, что не отмечено у больных ИКМП. У пациентов с ИКМП уровень TGF- $\beta$  в периферической крови был ниже, чем у здоровых доноров (табл. 4).

В крови из коронарного синуса концентрация факторов роста VEGF-A, VEGF-B, SDF-1, SCF, FGF, TGF- $\beta$  не различалась между группами боль-



Десквамированные и прогениторные эндотелиальные клетки в крови у больных ишемической болезнью сердца: *A* – содержание десквамированных эндотелиальных клеток  $\text{CD45}^-\text{CD146}^+$ ; *B* – распределение прогениторных эндотелиальных клеток моноцитарного ( $\text{CD14}^+\text{CD34}^+\text{VEGFR2}^+$ ) и немонацитарного ( $\text{CD14}^-\text{CD34}^+\text{VEGFR2}^+$ ) иммунофенотипа среди общего числа  $\text{VEGFR2}^+$ -клеток крови

Desquamated and progenitor endothelial cells in the blood of patients with coronary heart disease. *A* – content of desquamated  $\text{CD45}^-\text{CD146}^+$  endothelial cells; *B* – distribution of progenitor endothelial cells of monocytic ( $\text{CD14}^+\text{CD34}^+\text{VEGFR2}^+$ ) and non-monocytic ( $\text{CD14}^-\text{CD34}^+\text{VEGFR2}^+$ ) immunophenotype among the total number of  $\text{VEGFR2}^+$  cells of blood

ных ИБС, а для SDF-1, SCF, FGF была сопоставимой с аналогичными параметрами периферической крови. При этом содержание VEGF-A в коронарном кровотоке было выше, чем в системном, вне зависимости от ИКМП. Между тем, особенностью состава крови из коронарного синуса относительно периферического кровотока у больных без ИКМП было превышение содержания PDGF при снижении концентрации VEGF-B, а у пациентов с ИКМП – превышение уровня TGF- $\beta$  в синусовой крови относительно периферической (табл. 4).

### Обсуждение

Результаты настоящего исследования продемонстрировали увеличение численности ДЭК (CD45<sup>+</sup>CD146<sup>+</sup>) в крови из локтевой вены у больных ИБС вне зависимости от ИКМП относительно числа указанных клеток у здоровых доноров, что согласуется с данными литературы. В качестве основного патогенетического фактора ИБС и атеросклероза в целом выступает эндотелиальная дисфункция, которая сопровождается усиленным апоптозом эндотелиальных клеток, их слущиванием с сосудистой стенки и выходом в периферический кровоток [21]. Поскольку количество ДЭК отражает степень повреждения эндотелия, а у больных ИКМП отмечено увеличение численности CD45<sup>+</sup>CD146<sup>+</sup>-клеток в крови из коронарного синуса, по сравнению с таковой в венозной крови, возможны более тяжелое повреждение коронарных сосудов и расширение зоны воспаления при ИКМП. Примечательно, что при ИКМП коронарные страдают в большей степени, чем другие сосуды, при ИБС без ИКМП – в сопоставимой степени. Между тем, при оценке численности ДЭК в периферической крови нельзя выявить усиленное, по сравнению с другими органами, поражение эндотелия в сердце при ишемической кардиомиопатии.

Как в физиологических, так и патологических условиях в эндотелиальном слое постоянно происходит репарация с участием ПЭК (CD14<sup>+</sup>CD34<sup>+</sup>VEGFR2<sup>+</sup>) [10]. Избыток CD14<sup>+</sup>CD34<sup>+</sup>VEGFR2<sup>+</sup>-клеток в периферической крови наблюдался лишь у больных ИБС без ИКМП, что представляет собой компенсаторную реакцию в виде усиления мобилизации ПЭК из костного мозга в ответ на повреждение эндотелия и ишемию на фоне атеросклеротического поражения сосудов. Однако у пациентов с ИКМП численность ПЭК в крови соответствовала норме, что может указывать на недостаточную в условиях атерогенеза репарацию сосудов, усугубление ишемии и вероятность прогрессирования заболевания. Ишемия и хроническое воспаление на фоне дисфункции левого желудочка могут оказывать миелосупрессорные эффекты, что приводит к снижению мобилизации ПЭК в кровоток. Наши результаты согласуются с данными M. Valgimigli и соавт., которые продемонстрировали повышение уровня ПЭК на начальных стадиях сердечной недостаточности и снижение их количества по мере ее прогрессирования [22]. Известно, что мобилизация ПЭК из костного мозга в кровоток происходит в ответ на повреждение эндотелия и гипоксию, а затем ПЭК мигрируют в область ишемии, где участвуют в репарации эндотелиального слоя, формировании новых кровеносных сосудов и восстановлении поврежденных тканей посредством пара- и аутокринной секреции множества цитокинов, в том числе VEGF-A, VEGF-B SDF-1, PDGF, SCF, TGF- $\beta$ 1 [4, 14, 19, 23].

Содержание VEGF-A в крови из коронарного синуса было значительно повышено по сравнению с концентрацией данного фактора в периферической крови. Согласно данным литературы, именно поврежденные клетки (эндотелиальные клетки, перициты, макрофаги) являются основными источни-

**Таблица 3.** Содержание прогениторных и десквамированных эндотелиальных клеток в крови у больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией

**Table 3.** The content of subpopulations of progenitor and desquamated endothelial cells in the blood of CHD patients suffering and not suffering from ICMP

Параметр / Parameter, Me [Q1; Q3]	Больные ИБС без ИКМП / Patients CHD without ICMP		Больные ИБС с ИКМП / Patients CHD with ICMP		Здоровые доноры / Healthy donors
	кровь из локтевой вены / blood from the cubital vein	кровь из коронарного синуса / blood from the coronary sinus	кровь из локтевой вены / blood from the cubital vein	кровь из коронарного синуса / blood from the coronary sinus	
ДЭК, $\times 10^5$ /л / DEC, $\times 10^5$ /L	7,25 [6,80; 7,47] $p_k = 0,038$	10,17 [6,80; 18,83] $p_1 = 0,128$	7,26 [5,43; 17,94] $p_k = 0,037$ $p_2 = 0,597$	17,98 [10,27; 22,97] $p_1 = 0,038$ $p_2 = 0,227$	5,12 [3,73; 5,84]
ПЭК / EPC, %	6,63 [4,70; 13,00] $p_k = 0,042$	–	4,93 [2,20; 7,30] $p_k = 0,369$ $p_2 = 0,678$	–	4,10 [2,70; 5,00]

**Примечание:**  $p_k$  – уровень статистической значимости различий показателей по сравнению с содержанием цитокинов / клеток у здоровых доноров;  $p_1$  – относительно параметра крови у той же группы больных;  $p_2$  – относительно больных ишемической болезнью сердца; ДЭК – десквамированные эндотелиальные клетки; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИКМП – ишемическая кардиомиопатия; ПЭК – прогениторные эндотелиальные клетки.

**Note:**  $p_k$  – the level of statistical significance of the differences in indicators compared with the cytokine/cells content in healthy donors;  $p_1$  – in the blood of the same group of patients;  $p_2$  – in patients with coronary artery disease; CHD – coronary heart disease; DEC – desquamated endotheliocytes; EPC – endothelial progenitor cells; ICMP – ischemic cardiomyopathy.

ками VEGF-A. Секретия VEGF-A и его взаимодействие с рецепторами VEGFR1/R2 регулируют активность киназ, усиливают пролиферацию, выживаемость эндотелиальных клеток, проницаемость сосудов и участвуют в рекрутировании лейкоцитов и ПЭК в очаг повреждения [16, 24]. В периферической крови концентрация VEGF-A у больных ИБС была повышена, по сравнению со здоровыми донорами, вне зависимости от ИКМП. Избыток VEGF-A при ИБС может свидетельствовать как об индукции ангиогенеза, так и воспалительных реакциях. Полученные результаты согласуются с данными других исследований, в которых уровень VEGF-A в крови у пациентов с ИБС также был повышенным [14, 16].

Концентрация VEGF-B в крови из коронарного синуса у больных ИБС без ИКМП была значимо ниже, чем в периферической крови. Аналогичная тенденция наблюдалась у пациентов с ишемической кардиомиопатией.

В литературе данные о содержании VEGF-B в крови и его роли неоднозначны. С одной стороны, VEGF-B вовлечен в выживание эндотелиальных и

гладкомышечных клеток, перицитов и др., но не в ангиогенез [24]. С другой стороны, он может принимать участие в рекрутировании ПЭК для формирования новых сосудов за счет активации эндотелиоцитов, секретирующих G-CSF и GM-CSF [4]. VEGF-B способствует ремоделированию сердца после инфаркта миокарда, однако по мере прогрессирования повреждения миокарда и формирования сердечной недостаточности уровень VEGF-B снижается [4]. Если учесть, что VEGF-B синтезируется в миокарде, миоцитах и эндотелии коронарных артерий, поджелудочной железе, легких, почках, желчном пузыре, жировой ткани [24, 25], снижение концентрации VEGF-B в коронарном кровотоке у больных ИБС без ИКМП может быть связано не с его пониженным синтезом, а усиленным потреблением в миокарде.

У больных ИБС обеих групп отмечена повышенная концентрация PDGF в периферической крови, по сравнению со здоровыми донорами, однако только у больных ИБС без ИКМП концентрация PDGF увеличена в коронарном кровотоке относительно системного. Наши результаты согласуются

**Таблица 4.** Содержание факторов роста в крови у больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией

**Table 4.** The content of growth factors in the blood of CHD patients, suffering and not suffering from ICMP

Параметр / Parameter, Me [Q1; Q3]	Больные ИБС без ИКМП / Patients CHD without ICMP		Больные ИБС с ИКМП / Patients CHD with ICMP		Здоровые доноры / Healthy donors
	кровь из локтевой вены / blood from the cubital vein	кровь из коронарного синуса / blood from the coronary sinus	кровь из локтевой вены / blood from the cubital vein	кровь из коронарного синуса / blood from the coronary sinus	
VEGF-A, пг/ мл / pg/mL	4,50 [3,00; 8,00] $p_k = 0,314$	7,80 [3,25; 9,75] $p_1 = 0,041$	6,00 [3,00; 9,50] $p_k = 0,216$ $p_2 = 0,502$	6,89 [3,25; 15,60] $p_1 = 0,007$ $p_2 = 0,918$	3,80 [1,00; 6,50]
VEGF-B, пг/ мл / pg/mL	1,60 [1,27; 2,20] $p_k = 0,772$	1,00 [0,85; 1,36] $p_1 = 0,011$	1,30 [1,00; 1,45] $p_k = 1,000$ $p_2 = 0,570$	1,02 [0,89; 1,08] $p_1 = 0,285$ $p_2 = 0,762$	1,32 [1,00; 3,10]
PDGF, пг/мл / pg/mL	3,10 [2,10; 7,05] $p_k = 1,000$	7,60 [3,70; 9,94] $p_1 = 0,036$	4,85 [1,20; 9,10] $p_k = 1,000$ $p_2 = 0,870$	7,86 [2,92; 8,77] $p_1 = 0,674$ $p_2 = 0,736$	2,68 [1,65; 7,10]
SDF-1, пг/мл / pg/mL	60,00 [50,00; 80,00] $p_k = 0,042$	40,30 [26,00; 62,00] $p_1 = 0,086$	49,00 [37,00; 56,00] $p_k = 0,174$ $p_2 = 0,115$	46,80 [32,50; 64,00] $p_1 = 0,286$ $p_2 = 0,623$	30,00 [5,00; 45,00]
SCF, пг/мл / pg/mL	1,00 [0,90; 3,20] $p_k = 0,054$	1,30 [0,0; 1,72] $p_1 = 0,441$	1,15 [1,00; 2,30] $p_k = 0,052$ $p_2 = 0,732$	1,30 [0,00; 1,95] $p_1 = 0,575$ $p_2 = 0,963$	0,06 [0,00; 1,90]
FGF, пг/мл / pg/mL	0,65 [0,32; 1,50] $p_k = 0,998$	0,65 [0,00; 1,30] $p_1 = 0,515$	0,50 [0,50; 0,90] $p_k = 1,000$ $p_2 = 1,000$	0,65 [0,52; 0,91] $p_1 = 0,859$ $p_2 = 0,858$	1,10 [0,00; 2,00]
TGF- $\beta$ , пг/мл / pg/mL	3,75 [3,05; 4,53] $p_k = 0,076$	4,23 [2,60; 5,66] $p_1 = 0,581$	3,29 [2,75; 4,29] $p_k = 0,059$ $p_2 = 0,300$	4,42 [3,38; 5,69] $p_1 = 0,022$ $p_2 = 0,563$	3,96 [3,40; 9,00]

**Примечание:**  $p_k$  – уровень статистической значимости различий показателей по сравнению с содержанием цитокинов/клеток у здоровых доноров;  $p_1$  – в крови у той же группы больных;  $p_2$  – у больных ишемической болезнью сердца; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИКМП – ишемическая кардиомиопатия; FGF – фактор роста фибробластов; PDGF – тромбоцитарный фактор роста; SCF – фактор стволовых клеток; SDF – фактор стромальных клеток; TGF – трансформирующий фактор роста; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.

**Note:**  $p_k$  – the level of statistical significance of differences in indicators compared to the content of cytokines/cells in healthy donors;  $p_1$  – in the blood of the same group of patients;  $p_2$  – in patients with coronary artery disease; CHD – coronary heart disease; FGF – fibroblast growth factor; ICMP – ischemic cardiomyopathy; PDGF – platelet-derived growth factor; SCF – stem cell factor; SDF – stromal cell factor; TGF – transforming growth factor; VEGF – vascular endothelial growth factor.

ся с данными литературы, где отмечено повышение экспрессии всех типов PDGF в атеросклеротически пораженной стенке сосудов. При этом в зоне инфаркта миокарда наблюдается избыточная экспрессия PDGF-A и PDGF-D, а в неинфарктной области – снижение экспрессии PDGF-B и PDGF-C. Ангиогенный эффект PDGF-C описан в экспериментах *in vitro* как прямое действие на ПЭК, в исследованиях *in vivo* – в качестве дополнительной активации синтеза VEGF [17]. PDGF также способствует созреванию сосудов, поскольку, в отличие от VEGF, привлекает перициты [24], гладкомышечные клетки сосудов и стимулирует эндотелиально-мезенхимальный переход [17]. Высокая продукция PDGF в сердце у больных ИБС без ИКМП должна способствовать формированию зрелых сосудов, что при ИКМП не происходит.

Концентрация TGF- $\beta$ 1 в периферической крови снижена у больных ИБС вне зависимости от ИКМП по сравнению со здоровыми донорами. TGF- $\beta$ 1, как противовоспалительный цитокин, секретируется моноцитами/макрофагами, фибробластами, эндотелиоцитами, гладкомышечными клетками и др., и его снижение в крови может свидетельствовать об усилении системного воспалительного ответа и жесткости артериальной стенки [19]. И.В. Сергеенко и соавт. продемонстрировали снижение концентрации TGF- $\beta$ 1 в сыворотке крови на фоне ишемии миокарда, в то время как А.В. Прасолов и соавт. показали увеличение концентрации TGF- $\beta$ 1 в сыворотке крови у больных ИБС по сравнению со здоровыми донорами [26, 27]. Мы отмечали у пациентов с ИКМП избыток TGF- $\beta$  в крови из коронарного синуса, по сравнению с периферической кровью, что свидетельствует о фиброзировании в стенке сердца и сосудов и способствует прогрессированию диастолической недостаточности. Это обусловлено тем, что TGF- $\beta$ 1 ингибирует активность матриксных металлопротеиназ и индуцирует синтез их тканевых ингибиторов [19]. TGF- $\beta$ 1 оказывает плейотропное действие на эндотелиальные клетки и может как активировать, так ингибировать ангиогенез в зависимости от происхождения эндотелиальных клеток, концентрации лиганда, комбинации рецепторов, расположенных на клетках. Помимо этого, он стимулирует продукцию белков внутриклеточного матрикса, регулирует дифференцировку перицитов и гладкомышечных клеток, а также стабилизирует зрелую сосудистую сеть и способствует артериовенозной спецификации [28]. Несмотря на то, что секреция FGF активируется проангиогенными моноцитами, он регулирует ангио- и артериогенез, а также способен стимулировать экспрессию VEGF в эндотелиальные клетки [12, 29], его роль в репарации сосудов при ИБС, осложненной и не осложненной ИКМП, очевидно, незначительна: концентрация FGF не различалась ни между группами

пациентов, ни между типами биоматериала, ни относительно здоровых доноров.

Установленная нами анергия секреции SDF-1, вероятно, имеет важное значение в патогенезе ИКМП: концентрация SDF-1 в периферической крови у больных ИБС без ИКМП превышала значения у здоровых доноров, что у пациентов с ИКМП не отмечено. Это согласуется с более высоким количеством ПЭК в периферической крови у больных ИБС без ИКМП и свидетельствует об активном участии SDF-1 в миграции ПЭК из костного мозга в кровь. Взаимодействие SDF-1 с рецептором CXCR4 способствует ПЭК-опосредованной репарации и регенерации эндотелия посредством мобилизации и привлечения ПЭК к местам неоваскуляризации [14, 30]. Поскольку у пациентов с ИКМП содержание SDF-1 и численность ПЭК варьировали в пределах нормы, закономерно предположить недостаточность SDF-1-зависимой стимуляции миграции ПЭК из костного мозга при ишемической кардиомиопатии.

#### Ограничение исследования

Ограничением исследования является применимость его результатов для лиц европеоидной расы, проживающих в Западно-Сибирском и Дальневосточном регионах, и для больных, которым показано коронарное шунтирование. Для пациентов, получающих консервативное лечение и не нуждающихся в оперативном вмешательстве, изучаемые закономерности могут отличаться от установленных в настоящей работе, что требует дальнейшего изучения.

#### Заключение

Развитие ИКМП сопровождается усиленной деструкцией эндотелия коронарных сосудов на фоне нарушения его репарации, которая обусловлена недостаточной (относительно ИБС без ИКМП) мобилизацией ПЭК из костного мозга в кровь ввиду отсутствия избытка SDF-1 и их недостаточного хоминга в ишемизированный миокард вследствие слабой продукции PDGF в сердце. При этом VEGF-A активно синтезируется в миокарде при ИБС вне зависимости от ИКМП; FGF и SCF не участвуют в патогенезе ИБС, осложненной и не осложненной ИКМП. Особенность ангиогенного ответа миокарда при ИКМП – гиперпродукция TGF- $\beta$ 1 в сердце, а при ИБС без ИКМП – потребление/гипопродукция VEGF-B в миокарде. Знание характера дисбаланса факторов роста и ангиогенеза при ИКМП может стать залогом разработки патогенетически обоснованной терапии этого заболевания, индукции репаративного ангиогенеза и улучшения насосной функции сердца.

#### Конфликт интересов

О.А. Денисенко заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.П. Чумакова входит в ре-

дакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». О.И. Уразова заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.В. Гладковская заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.М. Шипулин заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.Л. Андреев заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.В. Невская заявляет об отсутствии конфликта ин-

тересов. А.Г. Гуломженов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

### Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-25-00821, <https://rscf.ru/project/22-25-00821/>.

### Информация об авторах

*Денисенко Ольга Анатольевна*, соискатель кафедры патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация; врач клинической лабораторной диагностики областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Томский региональный центр крови», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4524-8491

*Чумакова Светлана Петровна*, доктор медицинских наук, доцент профессор кафедры патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3468-6154

*Уразова Ольга Ивановна*, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН заведующая кафедрой патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация; профессор кафедры комплексной информационной безопасности электронно-вычислительных систем федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Томский государственный университет систем управления и радиоэлектроники», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9457-8879

*Гладковская Маргарита Владимировна*, аспирант и лаборант-исследователь кафедры патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1163-3439

*Шипулин Владимир Митрофанович*, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация; главный научный сотрудник Научно-исследовательского института кардиологии – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1956-0692

*Андреев Сергей Леонидович*, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института

### Author Information Form

*Denisenko Olga A.*, External PhD Student at the Department of Pathophysiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation; Clinical Laboratory Specialist, Regional State Budgetary Healthcare Institution “Tomsk Regional Blood Center”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4524-8491

*Chumakova Svetlana P.*, PhD, Associate Professor, Professor at the Department of Pathophysiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3468-6154

*Urazova Olga I.*, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pathophysiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation; Professor at the Department of Integrated Information Security of Electronic Computing Systems, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9457-8879

*Gladkovskaya Margarita V.*, Post-graduate Student and Laboratory Researcher at the Department of Pathophysiology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1163-3439

*Shipulin Vladimir M.*, PhD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Professor at the Department of Inpatient General Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation; Leading Researcher at the Research Institute of Cardiology – Branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1956-0692

*Andreev Sergey L.*, PhD, Senior Researcher at the Department of Cardiovascular Surgery, Research Institute of Cardiology - Branch of the Federal State Budgetary Scientific

кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4049-8715

*Невская Ксения Владимировна*, кандидат медицинских наук младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1659-8812

*Гуломженов Аббосхон Гайрат угли*, студент 5-го курса лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0004-1089-0868

Institution “Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4049-8715

*Nevskaya Ksenia V.*, PhD, Junior Researcher at the Central Research Laboratory, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1659-8812

*Gulomzhenov Abboshon Gayrat ugli*, 5th-year Student at the Medical Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Siberian State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0009-0004-1089-0868

#### Вклад авторов в статью

*ДОА* – получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*ЧСП* – вклад в дизайн исследования, анализ и интерпретация данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*УОИ* – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*ГМВ* – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*ШВМ* – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*АСЛ* – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*НКВ* – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

*ГАГ* – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

#### Author Contribution Statement

*DOA* – data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

*ChSP* – contribution to the design of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*UOI* – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*GMV* – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*ShVM* – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*ASL* – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*NKV* – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

*GAG* – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Dang H., Ye Y., Zhao X., Zeng Y. Identification of candidate genes in ischemic cardiomyopathy by gene expression omnibus database. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020; 20(1): 320. doi: 10.1186/s12872-020-01596-w
- Cabac-Pogorevici I., Muk B., Rustamova Y., Kalogeropoulos A., Tzeis S., Vardas P. Ischaemic cardiomyopathy. Pathophysiological insights, diagnostic management and the roles of revascularisation and device treatment. Gaps and dilemmas in the era of advanced technology *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(5): 789-799. doi: 10.1002/ejhf.1747
- Ali H.R., Michel C.R., Lin Y.H., McKinsey T.A., Jeong M.Y., Ambardekar A.V., et al. Defining decreased protein succinylation of failing human cardiac myofibrils in ischemic cardiomyopathy. *Mol Cell Cardiol.* 2020; 138: 304-317. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.11.159

- Mallick R., Ylä-Herttua S. Therapeutic Potential of VEGF-B in Coronary heart disease and heart failure: dream or vision? *Cells.* 2022; 11(24): 4134. doi: 10.3390/cells11244134
- Cavalcante S.L., Lopes S., Bohn L., Cavero-Redondo I., Álvarez-Bueno C., Viamonte S., Santos M., Oliveira J., Ribeiro F. Effects of exercise on endothelial progenitor cells in patients with cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Meta-Analysis Rev Port Cardiol (Engl Ed).* 2019; 38(11): 817-827. doi: 10.1016/j.repc.2019.02.016
- Botts S.R., Fish J.E., Howe K.L. Dysfunctional vascular endothelium as a driver of atherosclerosis: emerging insights into pathogenesis and treatment. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 787541. doi: 10.3389/fphar.2021.787541
- Ungvari Z., Tarantini S., Kiss T., Wren J.D., Giles C.B.,

Griffin C.T., Murfee W.L., Pacher P., Csiszar A. Endothelial dysfunction and angiogenesis impairment in the ageing vasculature. *Nat Rev Cardiol.* 2018; 15(9): 555–565. doi: 10.1038/s41569-018-0030-z

8. Zhang J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. *Rev Cardiovasc Med.* 2022; 23(2): 73. doi: 10.31083/j.rcm2302073

9. Gimbrone M.A., García-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ Res.* 2016; 118(4): 620–636. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301

10. Топузова М.П., Алексеева Т.М., Вавилова Т.В., Сироткина О.В., Ключева Е.Г. Циркулирующие эндотелиоциты и их предшественники как маркер дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией, перенесших ишемический инсульт (Обзор). *Артериальная гипертензия.* 2018; 24(1): 57–64. doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-1-57-64

11. Lopes J., Teixeira M., Cavalcante S., Gouveia M., Duarte A., Ferreira M., et al. Reduced levels of circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Arch Med Res.* 2022; 53(3): 289–295. doi: 10.1016/j.arcmed.2022.02.001

12. Jaipersad A.S., Lip G.Y.H., Silverman S., Shantsila E. The role of monocytes in angiogenesis and atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(1): 1–11. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.019

13. Elsheikh E., Uzunel M., He Z., Holgersson J., Nowak G., Sumitran-Holgersson S. Only a specific subset of human peripheral-blood monocytes has endothelial-like functional capacity. *Blood.* 2005; 106(7): 2347–55. doi: 10.1182/blood-2005-04-1407

14. Yan F., Liu X., Ding H., Zhang W. Paracrine mechanisms of endothelial progenitor cells in vascular repair. *Acta Histochem.* 2022; 124(1): 151833. doi: 10.1016/j.acthis.2021.151833

15. Куртукова М.О., Бугаева И.О., Иванов А.Н. Факторы, регулирующие ангиогенез. Современные проблемы науки и образования. 2015; 5: 246.

16. Braile M., Marcella S., Cristinziano L., Galdiero M.R., Modestino L., Ferrara A.L., Varricchi G., Marone G., Loffredo S. VEGF-A in Cardiomyocytes and Heart Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(15): 5294. doi: 10.3390/ijms21155294

17. Grismaldo A., Sobrevia L., Morales L. Role of platelet-derived growth factor c on endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2022; 1866(10): 130188. doi: 10.1016/j.bbagen.2022.130188

18. Oprescu N., Micheu M.M., Scafa-Udriste A., Popa-Fotea N-M., Dorobantu M. Inflammatory markers in acute myocardial infarction and the correlation with the severity of coronary heart disease. *Ann Med.* 2021; 53(1): 1040–1046. doi: 10.1080/07853890.2021.1916070

19. Гордеева К., Каде А.Х. Изменение цитокинового статуса при стабильной стенокардии напряжения напряжения. *Медицинский вестник Юга России. Обзоры.* 2016; 1:

15–21. doi: 10.21886/2219-8075-2016-1-15-21

20. Felker G.M., Shaw G.M., O'Connor C.M. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *Journal of the American College of Cardiology.* 2002; 39(2): 208–210. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01738-7

21. Shantsila E., Blann A.D., Lip G.Y.H. Circulating endothelial cells: from bench to clinical practice. *J Thromb Haemost.* 2008; 6(5): 865–868. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.02918.x

22. Valgimigli M., Rigolin G.M., Fucili A., Porta M.D., Soukhomovskaia O., Malagutti P., Bugli A.M., Bragotti L.Z., Francolini G., Mauro E., Castoldi G., Ferrari R. CD34+ and endothelial progenitor cells in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation.* 2004; 110: 1209–1212. doi: 10.1161/01.CIR.0000136813.89036.21

23. Morrone D., Picoi M.E.L., Felice F., Martino A.D., Scatena C., Spontoni P., Naccarato A.G., Di Stefano R., Bortolotti U., Dal Monte M., Pini S., Abelli M., Balbarini A. Endothelial progenitor cells: an appraisal of relevant data from bench to bedside. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 12874. doi: 10.3390/ijms222312874

24. Melincovici C.S., Boşca A.B., Şuşman S., Mărginean M., Mişu C., Istrate M., Moldovan I.M., Roman A.L., Mişu C.M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol.* 2018; 59(2): 455–467

25. Zhou Y., Zhu X., Cui H., Shi J., Yuan G., Shi S., Hu Y. The Role of the VEGF Family in Coronary Heart Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 738325. doi: 10.3389/fcvm.2021.738325.

26. Сергеев И.В., Семенова А.Е., Масенко В.П., Хабибуллина Л.И., Габрусенко С.А., Кухарчук В.В., Беленков Ю.Н. Влияние ревазуляризации миокарда на динамику сосудистого эндотелиального и трансформирующего факторов роста у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2007; 6(5): 12–17.

27. Прасолов А.В., Князева Л.А., Князева Л.И., Жукова Л.А. Изменение показателей цитокинового статуса у больных ИБС: стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса в зависимости от терапии. *Вестник новых медицинских технологий.* 2009; 14(2): 146–147.

28. Goumans M-J., Dijke P.T. TGF- $\beta$  Signaling in Control of Cardiovascular Function. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018; 10(2): a022210. doi: 10.1101/cshperspect.a022210

29. Rajendran S., Shen X., Glawe J., Kolluru G.K., Kevel C.G. Nitric oxide and hydrogen sulfide regulation of ischemic vascular growth and remodeling. *Compr Physiol.* 2019; 9(3): 1213–1247. doi: 10.1002/cphy.c180026

30. Li J-H., Li Y., Huang D., Yao M. Role of stromal cell-derived factor-1 in endothelial progenitor cell-mediated vascular repair and regeneration. *Tissue Eng Regen Med.* 2021; 18(5): 747–758. doi: 10.1007/s13770-021-00366-9

## REFERENCES

1. Dang H., Ye Y., Zhao X., Zeng Y. Identification of candidate genes in ischemic cardiomyopathy by gene expression omnibus database. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020; 20(1): 320. doi: 10.1186/s12872-020-01596-w

2. Cabac-Pogorevici I., Muk B., Rustamova Y., Kalogeropoulos A., Tzeis S., Vardas P. Ischaemic cardiomyopathy. Pathophysiological insights, diagnostic management and the roles of revascularisation and device treatment. Gaps and dilemmas in the era of advanced technology *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(5): 789–799. doi: 10.1002/ejhf.1747

3. Ali H.R., Michel C.R., Lin Y.H., McKinsey T.A., Jeong M.Y., Ambardekar A.V., et al. Defining decreased protein succinylation of failing human cardiac myofibrils in ischemic cardiomyopathy. *Mol Cell Cardiol.* 2020; 138: 304–317. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.11.159

4. Mallick R., Ylä-Herttua S. Therapeutic Potential of VEGF-B in Coronary heart disease and heart failure: dream or vision? *Cells.* 2022; 11(24): 4134. doi: 10.3390/cells11244134

5. Cavalcante S.L., Lopes S., Bohn L., Caverro-Redondo I., Álvarez-Bueno C., Viamonte S., Santos M., Oliveira J., Ribeiro F. Effects of exercise on endothelial progenitor cells in patients with cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Meta-Analysis Rev Port Cardiol (Engl Ed).* 2019; 38(11): 817–827. doi: 10.1016/j.repc.2019.02.016

6. Botts S.R., Fish J.E., Howe K.L. Dysfunctional vascular endothelium as a driver of atherosclerosis: emerging insights into pathogenesis and treatment. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 787541. doi: 10.3389/fphar.2021.787541

7. Ungvari Z., Tarantini S., Kiss T., Wren J.D., Giles C.B.,

- Griffin C.T., Murfee W.L., Pacher P., Csiszar A. Endothelial dysfunction and angiogenesis impairment in the ageing vasculature. *Nat Rev Cardiol.* 2018; 15(9): 555–565. doi: 10.1038/s41569-018-0030-z
8. Zhang J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. *Rev Cardiovasc Med.* 2022; 23(2): 73. doi: 10.31083/j.rcm2302073
9. Gimbrone M.A., García-Cardeña G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ Res.* 2016; 118(4): 620–636. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301
10. Topuzova M.P., Alekseeva T.M., Vavilova T.V., Sirotkina O.V., Klocheva E.G. Circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells as a marker of endothelial dysfunction in hypertensive patients survived after ischemic stroke (Review). *Arterial Hypertension.* 2018; 24(1): 57–64. doi: 10.18705/1607-419X-2018-24-1-57-64 (In Russian)
11. Lopes J., Teixeira M., Cavalcante S., Gouveia M., Duarte A., Ferreira M., et al. Reduced levels of circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Arch Med Res.* 2022; 53(3): 289–295. doi: 10.1016/j.arcmed.2022.02.001
12. Jaipersad A.S., Lip G.Y.H., Silverman S., Shantsila E. The role of monocytes in angiogenesis and atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(1): 1–11. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.019
13. Elsheikh E., Uzunel M., He Z., Holgersson J., Nowak G., Sumitran-Holgersson S. Only a specific subset of human peripheral-blood monocytes has endothelial-like functional capacity. *Blood.* 2005; 106(7): 2347–55. doi: 10.1182/blood-2005-04-1407
14. Yan F., Liu X., Ding H., Zhang W. Paracrine mechanisms of endothelial progenitor cells in vascular repair. *Acta Histochem.* 2022; 124(1): 151833. doi: 10.1016/j.acthis.2021.151833
15. Kurtukova M.O., Bugaeva I.O., Ivanov A.N. Faktory, regulirujushhie angiogene-nez. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2015; 5: 246. [In Russian]
16. Braile M., Marcella S., Cristinziano L., Galdiero M.R., Modestino L., Ferrara A.L., Varricchi G., Marone G., Loffredo S. VEGF-A in Cardiomyocytes and Heart Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(15): 5294. doi: 10.3390/ijms21155294
17. Grismaldo A., Sobrevia L., Morales L. Role of platelet-derived growth factor c on endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2022; 1866(10): 130188. doi: 10.1016/j.bbagen.2022.130188
18. Oprescu N., Micheu M.M., Scafa-Udriste A., Popa-Fotea N-M., Dorobantu M. Inflammatory markers in acute myocardial infarction and the correlation with the severity of coronary heart disease. *Ann Med.* 2021; 53(1): 1040–1046. doi: 10.1080/07853890.2021.1916070
19. Gordeeva E.K., Kade A.H. Changes in the cytokine status with stable angina. *Medical Herald of the South of Russia.* 2016; (1): 15–21. doi: 10.21886/2219-8075-2016-1-15-21. (In Russian)
20. Felker G.M., Shaw G.M., O'Connor C.M. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *Journal of the American College of Cardiology.* 2002; 39(2): 208–210. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01738-7
21. Shantsila E., Blann A.D., Lip G.Y.H. Circulating endothelial cells: from bench to clinical practice. *J Thromb Haemost.* 2008; 6(5): 865–868. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.02918.x
22. Valgimigli M., Rigolin G.M., Fucili A., Porta M.D., Soukhomovskaia O., Malagutti P., Bugli A.M., Bragotti L.Z., Francolini G., Mauro E., Castoldi G., Ferrari R. CD34+ and endothelial progenitor cells in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation.* 2004; 110: 1209–1212. doi: 10.1161/01.CIR.0000136813.89036.21
23. Morrone D., Picoi M.E.L., Felice F., Martino A.D., Scatena C., Spontoni P., Naccarato A.G., Di Stefano R., Bortolotti U., Dal Monte M., Pini S., Abelli M., Balbarini A. Endothelial progenitor cells: an appraisal of relevant data from bench to bedside. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 12874. doi: 10.3390/ijms222312874
24. Melincovici C.S., Boşca A.B., Şuşman S., Mărginean M., Mişu C., Istrate M., Moldovan I.M., Roman A.L., Mişu C.M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol.* 2018; 59(2): 455–467
25. Zhou Y., Zhu X., Cui H., Shi J., Yuan G., Shi S., Hu Y. The Role of the VEGF Family in Coronary Heart Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 738325. doi: 10.3389/fcvm.2021.738325.
26. Sergienko I.V., Semenova A.E., Masenko V.P., Habibullina L.I., Gabrusenko S.A., Kukharchuk V.V., Belenkov Yu.N. Myocardial revascularization effects on vascular endothelial growth factor and transforming growth factor  $\beta$ -1 in coronary heart disease patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2007; 6(5): 12–17. (In Russian)
27. Prasolov A.V., Knyazeva L.A., Knyazeva L.I., Zhukova L.A. Izmeneniye pokazateley tsitokinovogo statusa u bol'nykh IBS: stabil'noy stenokardiyey napryazheniya II-III funktsional'nogo klassa v zavisimosti ot terapii. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2009; 6(2): 146–147. (In Russian)
28. Goumans M-J., Dijke P.T. TGF- $\beta$  Signaling in Control of Cardiovascular Function. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018; 10(2): a022210. doi: 10.1101/cshperspect.a022210
29. Rajendran S., Shen X., Glawe J., Kolluru G.K., Kevel C.G. Nitric oxide and hydrogen sulfide regulation of ischemic vascular growth and remodeling. *Compr Physiol.* 2019; 9(3): 1213–1247. doi: 10.1002/cphy.c180026
30. Li J-H., Li Y., Huang D., Yao M. Role of stromal cell-derived factor-1 in endothelial progenitor cell-mediated vascular repair and regeneration. *Tissue Eng Regen Med.* 2021; 18(5): 747–758. doi: 10.1007/s13770-021-00366-9

**Для цитирования:** Денисенко О.А., Чумакова С.П., Уразова О.И., Гладковская М.В., Шипулин В.М., Андреев С.Л., Невская К.В., Гуломженов А.Г. Продукция факторов роста и десквамация эндотелиоцитов в сердце при ишемической кардиомиопатии. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2023;12(4): 120–132. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4-120-132

**To cite:** Denisenko O.A., Chumakova S.P., Urazova O.I., Gladkovskaya M.V., Shipulin V.M., Andreev S.L., Nevskaya K.V., Gulomzhenov A.G. Production of growth factors and desquamation of endotheliocytes in the heart in ischemic cardiomyopathy. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2023;12(4): 120–132. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-4-120-132