

ПРОДУКЦИЯ МЕДИАТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА И СТРУКТУРА СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ В СЕРДЦЕ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Чумакова С.П.¹,
Уразова О.И.¹,
Шипулин В.М.²,
Суходоло И.В.¹,
Стельмашенко А.И.¹,
Денисенко О.А.¹,
Андреев С.Л.²,
Дёмин М.С.¹,
Чурина Е.Г.^{1,3}

¹ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (634050, г. Томск, Московский тракт, 2, Россия)

² Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а, Россия)

³ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (634050, г. Томск, просп. Ленина, 36, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Денисенко Ольга Анатольевна,
e-mail: olga-muraveinik@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. При ишемической кардиомиопатии (ИКМП) ангиогенез остаётся неизученным.

Цель исследования. Охарактеризовать сосудистую сеть сердца и дисбаланс медиаторов ангиогенеза в коронарном кровотоке в ассоциации с численностью эндотелиальных прогениторных клеток (ЭПК) и десквамированных эндотелиальных клеток (ДЭК) в крови у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией.

Методы. Обследованы 52 больных ИБС (30 пациентов с ИКМП, 22 пациента без ИКМП) и 15 здоровых доноров. В крови из кубитальной вены определяли содержание ЭПК (CD14⁺CD34⁺VEGFR2⁺), из коронарного синуса и кубитальной вены – ДЭК (CD45⁺CD146⁺) методом проточной цитофлуориметрии. В плазме крови регистрировали концентрацию фактора роста эндотелия сосудов А (VEGF-A, vascular endothelial growth factor A), фактора роста тромбоцитов (PDGF, platelet-derived growth factor), SDF-1 (stromal cell-derived factor 1) с помощью иммунофлуоресцентного анализа; ангиопоэтина-2, матриксной металлопротеиназы 9 (MMP-9, matrix metalloproteinase 9) – методом иммуноферментного анализа. В биоптатах миокарда определяли удельную площадь сосудов и экспрессию αSMA (smooth muscle alpha-actin) морфометрическим и иммуногистохимическим методами.

Результаты. В периферической крови у больных ИБС вне зависимости от наличия ИКМП содержание ДЭК превышало физиологический уровень, а содержание VEGF-A, PDGF, ангиопоэтина-2 и MMP-9 соответствовало норме. У больных ИБС без кардиомиопатии в крови из кубитальной вены отмечался избыток SDF-1 и ЭПК, а при ИКМП – их физиологическое значение. В коронарном кровотоке у больных ИБС без кардиомиопатии установлено повышение концентрации PDGF, чего не определялось у пациентов с ИКМП, у которых было увеличено содержание ДЭК, ангиопоэтина-2 и MMP-9. Удельная площадь сосудов у больных двух групп была сопоставимой, экспрессия αSMA при ИКМП была в 6,2 раза ниже, чем у больных ИБС без кардиомиопатии.

Заключение. Развитие ИКМП сопровождается нарушением созревания сосудов в миокарде, связанным с отсутствием компенсаторной реакции активации клеточных и гуморальных факторов ангиогенеза.

Ключевые слова: ангиогенез, факторы роста, эндотелиальные прогениторные клетки, миокард, ишемическая болезнь сердца

Статья поступила: 19.05.2023

Статья принята: 17.11.2023

Статья опубликована: 29.12.2023

Для цитирования: Чумакова С.П., Уразова О.И., Шипулин В.М., Суходоло И.В., Стельмашенко А.И., Денисенко О.А., Андреев С.Л., Дёмин М.С., Чурина Е.Г. Продукция медиаторов ангиогенеза и структура сосудистой стенки в сердце при ишемической кардиомиопатии. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(6): 81-90. doi: 10.29413/ABS.2023-8.6.7

PRODUCTION OF ANGIOGENESIS MEDIATORS AND THE STRUCTURE OF THE VASCULAR WALL IN THE HEART IN ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY

Chumakova S.P.¹,
 Urazova O.I.¹,
 Shipulin V.M.¹,
 Sukhodolo I.V.²,
 Stelmashenko A.I.¹,
 Denisenko O.A.¹,
 Andreev S.L.²,
 Demin M.S.¹,
 Churina E.G.^{1,3}

¹ Siberian State Medical University
 (Moskovsky Trakt 2, Tomsk 634050,
 Russian Federation)

² Cardiology Research Institute,
 Tomsk National Research Medical Center
 of the Russian Academy of Sciences
 (Kievskaya str. 111A, Tomsk 634012,
 Russian Federation)

³ National Research Tomsk State University
 (Lenina Ave. 36, Tomsk 634050,
 Russian Federation)

Corresponding author:

Olga A. Denisenko,

e-mail: olga-muraveinik@yandex.ru

ABSTRACT

Background. In the pathogenesis of ischemic cardiomyopathy (ICMP), angiopoiesis remains unexplored.

The aim. To describe the vasculature of the heart and the imbalance of angiogenesis mediators in the coronary circulation in association with the number of endothelial progenitor cells (EPC) and desquamated endothelial cells (DEC) in the blood of patients with coronary heart disease (CHD), suffering and not suffering from ICMP.

Methods. Fifty-two patients with CHD (30 patients with ICMP, 22 patients without ICMP), 15 healthy donors were examined. The content of EPC (CD14⁺CD34⁺VEGFR2⁺) in the blood from the cubital vein and DEC (CD45⁻CD146⁺) in the blood from the coronary sinus and the cubital vein was determined by flow cytometry. The concentrations of VEGF-A (vascular endothelial growth factor A), PDGF (platelet-derived growth factor), and SDF-1 (stromal cell-derived factor 1) in blood plasma were recorded using immunofluorescence assay; the angiotensin-2, MMP-9 (matrix metalloproteinase 9) were recorded using enzyme immunoassay. In myocardial biopsies the specific area of vessels and the expression of α SMA (smooth muscle alpha-actin) were determined by morphometric and immunohistochemical methods.

Results. In the peripheral blood of patients with CHD, regardless of the presence of ICMP, the DEC content exceeded the physiological level, and the VEGF-A, PDGF, angiotensin-2, and MMP-9 corresponded to the norm. In CHD patients without cardiomyopathy, there was an excess of SDF-1 and EPC in the blood from the cubital vein, and in ICMP, their physiological significance was noted. In the coronary blood flow in patients with CHD without cardiomyopathy, an increase in the concentration of PDGF was found, which was not determined in patients with ICMP, who had an increased content of DEC, angiotensin-2 and MMP-9. The specific area of the vessels in the patients of the two groups was comparable; the expression of α SMA in ICMP was 6.2 times lower than in patients with CHD without cardiomyopathy.

Conclusion. The development of ICMP is accompanied by impaired maturation of vessels in the myocardium, associated with the absence of a compensatory reaction of activation of cellular and humoral factors of angiogenesis.

Keywords: angiogenesis, growth factors, endothelial progenitor cells, myocardium, coronary heart disease

For citation: Chumakova S.P., Urazova O.I., Shipulin V.M., Sukhodolo I.V., Stelmashenko A.I., Denisenko O.A., Andreev S.L., Demin M.S., Churina E.G. Production of angiogenesis mediators and the structure of the vascular wall in the heart in ischemic cardiomyopathy. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(6): 81-90. doi: 10.29413/ABS.2023-8.6.7

Received: 19.05.2023

Accepted: 17.11.2023

Published: 29.12.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Ишемическая кардиомиопатия (ИКМП) является тяжёлым заболеванием, не имеющим на сегодняшний день специфической фармакотерапии и характеризующимся прогрессирующим течением болезни у части больных даже после хирургической коррекции коронарного русла и полости левого желудочка [1, 2]. Это демонстрирует недостаточную изученность патогенеза ИКМП, в котором на сегодняшний день активно обсуждается роль хронического воспаления, апоптоза кардиомиоцитов, нарушений гомеостаза Ca^{2+} и сократительной функции миокарда, синтеза различных типов коллагенов и дисфункции микрососудов [2–4]. При этом интерес учёных сосредоточен на вазомоторной форме эндотелиальной дисфункции [5, 6]. Однако ангиогенная форма эндотелиальной дисфункции при ИКМП, включающая нарушение ангиогенеза, баланса репаративных и деструктивных процессов в сосудах [7], не изучается.

Поскольку морфологическим субстратом ишемической болезни сердца (ИБС), осложнённой и не осложнённой ИКМП, служит атеросклероз венечных артерий, то обе формы хронической ИБС сопровождаются повреждением интимы сосудов. С одной стороны, макрофаги бляшки поддерживают хроническое воспаление, пролонгируют альтерацию сосудов и десквамацию эндотелия с помощью матриксных металлопротеиназ (MMP, matrix metalloproteinase) [1, 8, 9], но они же способствуют и васкуляризации атеромы, что увеличивает риск кровоизлияний в бляшку с последующей её дестабилизацией [5, 10]. С другой стороны, индукция ангиогенеза необходима для формирования коллатерального кровотока и репарации повреждённых сосудов, что имеет защитно-приспособительное значение при ИБС и ИКМП. Реализуют ангиогенез эндотелиальные прогениторные клетки (ЭПК), большая часть которых обладает моноцитарным иммунофенотипом и репаративным потенциалом в отношении эндотелия благодаря паракринной секреции факторов ангиогенеза [11].

В связи с этим изучение продукции в сердце таких медиаторов ангиогенеза, как фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF, vascular endothelial growth factor) A, тромбоцитарный фактор роста (PDGF, platelet-derived growth factor), фактор стромальных клеток (SDF, stromal cell-derived factor) 1, ангиопоэтин (Ang) 2 и MMP-9 [11, 12], может установить механизмы ангиогенеза и ангиопоэтической эндотелиальной дисфункции при ИБС, осложнённой и не осложнённой ИКМП. При этом сопоставление численности ЭПК моноцитарного иммунофенотипа и десквамированных эндотелиальных клеток (ДЭК) в крови, а также определение в миокарде удельного объёма сосудов и экспрессии альфа-гладкомышечного актина (α SMA, smooth muscle actin α), который синтезируется гладкомышечными клетками сосудов [13], позволит определить соответствие факторов ангиогенеза степени повреждения эндотелия коронарных сосудов при ИКМП относительно ИБС без кардиомиопатии.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявить особенности формирования сосудистой сети в сердце и дисбаланс медиаторов ангиогенеза в коронарном кровотоке в ассоциации с численностью эндотелиальных прогениторных и десквамированных клеток в крови у больных ишемической болезнью сердца, страдающих и не страдающих ишемической кардиомиопатией.

МЕТОДЫ

С февраля 2020 по май 2022 г проведено одномоментное контролируемое (случай-контроль) одноцентровое наблюдательное исследование. В исследование вошли 52 больных ИБС со стенокардией напряжения II–IV функционального класса и недостаточностью кровообращения, преимущественно II–III функционального класса по NYHA (New York Heart Association), имевших инфаркт миокарда в анамнезе и находившихся в стационаре Научно-исследовательского института кардиологии ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» с целью выполнения операции коронарного шунтирования. Пациенты с ИБС были распределены на две группы: с ИКМП – 30 человек (27 мужчин и 3 женщины; средний возраст – 61,0 [56,0; 64,0] год), без кардиомиопатии – 22 человека (18 мужчин и 4 женщины; средний возраст – 64,0 [59,5; 67,0] года). Признаками ИКМП, согласно критериям G.M. Felker и соавт. (2002), была низкая фракция выброса левого желудочка (менее 40 %), гемодинамически значимый стеноз двух или более эпикардальных сосудов либо ствола левой нисходящей артерии [14]. Больные ИБС без кардиомиопатии имели аналогичные изменения коронарного русла, но обладали сохранной фракцией выброса левого желудочка (более 40 %). Группу контроля составили 15 практически здоровых доноров (13 мужчин и 2 женщины; средний возраст – 57,63 ± 8,12 года), не имеющих каких-либо заболеваний сердечно-сосудистой системы и жалоб соответствующего характера.

Больные ИБС, страдающие и не страдающие ИКМП, были сопоставимыми по возрасту, полу, индексу массы тела, продолжительности ИБС, функциональному классу стенокардии и недостаточности кровообращения, частоте назначения статинов. Однако они статистически значимо различались по параметрам левого желудочка: у пациентов с ИКМП относительно больных ИБС без кардиомиопатии была выше масса миокарда (233,0 [221,7; 266,2] г против 184,0 [140,5; 214,5] г; $p < 0,001$), но ниже фракция выброса (30,00 [22,00; 36,00] % против 59,50 [50,25; 67,00] %; $p < 0,001$), поскольку снижение последней менее 40 % было критерием диагностики ИКМП и распределения больных на группы. Характер коморбидности в когортах пациентов также был сопоставимым, за исключением более частой встречаемости у больных ИБС без ИКМП сахарного диабета 2-го типа (31,82 % против 6,67 %; $p = 0,046$), а у пациентов с ИКМП –

хронических нарушений мозгового кровообращения (90,0 % против 59,1 %; $p = 0,023$).

Всем больным ИБС выполнялась операция коронарного шунтирования с применением сходного анестезиологического пособия (диазепама, кетамина, фентанила, промедола, пипекурония). На дооперационном этапе больные обеих групп получали лечение по общепринятым принципам терапии ИБС (нитраты пролонгированного действия и по требованию – блокаторы кальциевых каналов, β 1-адреноблокаторы, статины, антиагреганты). Терапия была аналогичной в группах пациентов с ИБС, кроме более частого использования блокаторов кальциевых каналов у больных ИБС без кардиомиопатии, относительно пациентов с ИКМП (63,6 % против 0 %; $p < 0,001$). Более частое назначение антикоагулянтов у больных ИБС без кардиомиопатии, возможно, связано с большей, чем при ИКМП, интенсивностью атерогенеза и вовлечённостью в этот процесс сосудов нижних конечностей.

Критериями исключения больных из исследования считали: возраст старше 70 лет; наличие аллергического заболевания в стадии обострения, аутоиммунных болезней, анемии, опухолевого процесса, сифилиса, ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов; наличие острых инфекционных заболеваний менее чем за 3 недели до операции; назначение эритропоэтиновой или иммуносупрессивной терапии; отказ пациента от исследования.

Исследования проводились в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1975 г.), и с разрешения локального этического комитета ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 7981 от 16.12.2019). У всех обследованных лиц было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Материалом исследования служили образцы крови из кубитальной вены (периферическая кровь) и крови из коронарного синуса (синусовая кровь), стабилизированные гепарином (25 МЕ/мл), а также биоптаты ушка правого предсердия. Периферическую кровь забирали в объёме 5 мл из кубитальной вены утром натощак как у здоровых доноров, так и у больных ИБС обеих групп исследования в день операции непосредственно перед индукцией в наркоз. Периферическую кровь использовали для иммунофенотипирования ЭПК и ДЭК, её плазму – для оценки концентрации изучаемых медиаторов. Кровь из коронарного синуса в объёме 5 мл получали только у пациентов с ИБС: интраоперационно, путём трансмиокардиальной пункции после осуществления хирургического доступа к сердцу, но перед подключением аппарата искусственного кровообращения и проведением основного этапа операции. В крови из коронарного синуса определяли содержание ДЭК, плазму крови из коронарного синуса использовали для исследования концентрации изучаемых медиаторов. Биоптаты миокарда ушка правого предсердия в объёме не более 10 мм³ получали интраоперационно на этапе его канюляции для подключения аппарата искусственного кровообращения, но до начала экстракорпоральной перфу-

зии. Биоптаты миокарда использовали для определения удельной площади сосудов морфометрическим методом и экспрессии α -SMA иммуногистохимическим методом.

Абсолютное количество ДЭК и относительное содержание ЭПК в крови определяли методом проточной цитофлуориметрии в венозной крови, полученной из кубитальной вены у здоровых доноров и у больных ИБС обеих групп (периферическая кровь). У пациентов содержание ДЭК оценивали также в крови из коронарного синуса. Цельную кровь лизировали путём добавления лизирующего раствора «FACS Lysingsolution» (BD Biosciences, США), далее клетки отмывали трижды 20-кратным объёмом буфера Cell-WASH-solution BD (Becton Dickinson, США). Для определения ЭПК с иммунофенотипом CD14⁺CD34⁺VEGFR2⁺ и ДЭК с иммунофенотипом CD45⁻CD146⁺ использовали моноклональные антитела Mouse Anti-Human CD14-FITC, CD34-PE, VEGFR2(KDR; CD309)-Alexa Fluor 647, CD45-FITC и CD146-Alexa Fluor 647, согласно инструкциям производителя (BD Biosciences, США). Измерения интенсивности флуоресценции проводили на проточном цитометре «Accuri C6» (BD Biosciences, США), анализ полученных данных осуществляли при помощи программного приложения BD Cell Quest for Mac OS[®] X (BD Biosciences, США). Долю ДЭК среди всех анализируемых клеток крови соотносили с общим количеством лейкоцитов, экспрессирующих CD45⁺ (CD45 – общий лейкоцитарный антиген), выражая в $\times 10^5$ /л. Общее количество лейкоцитов в крови оценивали методом проточной цитофлуориметрии с помощью гематологического анализатора XS-1000i (Sysmex Corporation, Япония).

Плазму периферической крови у больных ИБС обеих групп исследования и здоровых доноров, а также плазму крови из коронарного синуса у больных ИБС обеих групп алиquotировали и хранили при температуре -80°C не более 12 месяцев. Концентрацию VEGF-A, PDGF, SDF-1 определяли с помощью коммерческой тест-системы для мультиплексного анализа «Magnetic Luminescence Assay Kit for VEGFA, VEGFB, PDGF, SDF1, SCF, FGF1, GM-CSF, MCP1» (Cloud-Clone Corp., США) и автоматизированного анализатора Bio-Plex Protein Assay System (Bio-Rad, США). Концентрацию Ang-2 и протеиназы MMP-9 в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов «RayBio Human ANGPT2 ELISA Kit» (RayBiotech, США) и «Human MMP9 ELISA» (ThermoFisher Scientific, США), согласно инструкциям производителей.

Полученные образцы миокарда фиксировали в 10%-м нейтральном забуференном формалине, парафинизировали и изготавливали гистологические срезы толщиной 4–5 мкм при помощи автоматического ротационного микротомы HM 355 S (Thermo Scientific, США). Срезы окрашивались гематоксилином и эозином [15], заключались в монтирующую среду «BioMount» (BioOptica, Италия). Иммуногистохимическое окрашивание выполняли на парафиновых срезах толщиной 4 мкм, для которых проводили депарафинизацию, демаскировку антигенов, блокировку неспецифического связывания 3%-м бычьим сывороточным альбумином в растворе фосфатно-

солевого буфера (PBS, phosphate-buffered saline). Далее срезы инкубировали с первичными антителами к α SMA (Spring BioScience, США) в течение 60 мин во влажной камере с последующей 3-кратной отмывкой в PBS, затем инкубировали со вторичными HRP-мечеными антителами в течение 45 мин с последующей 3-кратной отмывкой в PBS. На последнем этапе добавляли DAB-хромоген субстрат (система визуализации HRP-DAB (пероксидаза хрена – диаминобензидин (horseradish peroxidase – diaminobenzidine)); DAKO, США), окрашивали гематоксилином. Все срезы заключались в монтирующую среду «BioMount» (BioOptica, Италия). Препараты изучали в проходящем свете на микроскопе «Axioskop 40» (Carl Zeiss, Германия), оцифровка изображений проводилась при помощи фотокамеры «Canon G 10» (Canon, Япония). Подсчёт тканевых маркеров производили при увеличении $\times 400$ в 10 случайно выбранных полях зрения, что соответствует 1 мм² ткани [16]. С помощью программы обработки графических изображений «AxioVision» (Carl Zeiss, ImageJ) оценивали удельную площадь сосудов и экспрессию α SMA как % от площади изученной ткани.

Статистический анализ данных был выполнен с помощью программы «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., США).

При статистическом описании результатов для количественных признаков вычисляли медиану, 25-й и 75-й перцентили; для качественных – выборочную долю. С целью сравнительного анализа выборочных данных применяли критерии Манна – Уитни (для независимых выборок) и Вилкоксона (для зависимых выборок), используя поправку Бенджамини – Хохберга на множественное сравнение. Для сравнения частот встречаемости признака в группах применяли критерий Хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность. Результаты статистического анализа считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Содержание ДЭК в периферической крови у больных ИБС вне зависимости от наличия ИКМП превышало показатель у здоровых доноров и не различалось между группами пациентов как в крови из кубитальной вены (табл. 1), так и в крови из коронарного синуса (табл. 2). При этом численность ЭПК в периферической крови у больных ИБС без кардиомиопатии была повышенной (табл. 1). У пациентов с ИКМП, напротив, данный пара-

ТАБЛИЦА 1
СОДЕРЖАНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ ПРОГЕНИТОРНЫХ И ДЕСКВАМИРОВАННЫХ КЛЕТОК, А ТАКЖЕ МЕДИАТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА В КРОВИ ИЗ КУБИТАЛЬНОЙ ВЕНЫ У БОЛЬНЫХ ИБС, СТРАДАЮЩИХ И НЕ СТРАДАЮЩИХ ИКМП, МЕ [Q1; Q3]

TABLE 1
THE CONTENT OF ENDOTHELIAL PROGENITOR AND DESQUAMATED CELLS AND ANGIOGENESIS MEDIATORS IN THE CUBITAL VEIN BLOOD IN CORONARY HEART DISEASE PATIENTS WITH AND WITHOUT ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY, ME [Q1; Q3]

Параметры	Группа обследуемых лиц		
	ИБС без ИКМП	ИБС с ИКМП	Здоровые доноры
Содержание ЭПК VEGFR2 ⁺ CD34 ⁺ CD14 ⁺ , %	0,74 [0,46; 1,23] $p_k < 0,001$	0,31 [0,15; 0,64] $p_k = 0,260$ $p = 0,038$	0,19 [0,13; 0,32]
Количество ДЭК CD45 ⁻ CD146 ⁺ , $\times 10^5$ /л	7,25 [6,80; 7,47] $p_k = 0,038$	7,26 [5,43; 17,94] $p_k = 0,037$ $p = 0,597$	5,12 [3,73; 5,84]
VEGF-A, пг/мл	4,50 [3,00; 8,00] $p_k = 0,314$	6,00 [3,00; 9,50] $p_k = 0,216$ $p = 0,502$	3,80 [1,00; 6,50]
SDF-1, пг/мл	60,00 [50,00; 80,00] $p_k = 0,042$	49,00 [37,00; 56,00] $p_k = 0,174$ $p = 0,115$	30,00 [5,00; 45,00]
PDGF, пг/мл	3,10 [2,10; 7,05] $p_k = 1,000$	4,85 [1,20; 9,10] $p_k = 1,000$ $p = 0,870$	2,68 [1,65; 7,10]
Angiopoetin-2, пг/мл	445,0 [137,5; 552,5] $p_k = 1,000$	540,0 [403,0; 670,0] $p_k = 0,612$ $p = 0,884$	388,0 [317,0; 460,0]
MMP-9, пг/мл	11,95 [7,00; 13,40] $p_k = 0,460$	13,65 [6,50; 19,60] $p_k = 0,848$ $p = 0,588$	13,20 [9,60; 19,00]

Примечание. p_k – уровень статистической значимости различий показателей по сравнению с содержанием цитокинов/клеток у здоровых доноров; p – уровень статистической значимости различий показателей по сравнению с содержанием цитокинов/клеток у больных ИБС без кардиомиопатии; полужирным выделены статистически значимые различия.

ТАБЛИЦА 2

СОДЕРЖАНИЕ ДЕСКВАМИРОВАННЫХ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК И МЕДИАТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА В КРОВИ ИЗ КОРОНАРНОГО СИНУСА В АССОЦИИ С ХАРАКТЕРИСТИКОЙ УДЕЛЬНОЙ ПЛОЩАДИ СОСУДОВ И ЭКСПРЕССИИ α SMA В МИОКАРДЕ У БОЛЬНЫХ ИБС, СТРАДАЮЩИХ И НЕ СТРАДАЮЩИХ ИКМП, МЕ [Q1; Q3]

TABLE 2

THE CONTENT OF DESQUAMATED ENDOTHELIAL CELLS AND ANGIOGENESIS MEDIATORS IN THE CORONARY SINUS BLOOD IN ASSOCIATION WITH THE CHARACTERISTICS OF THE SPECIFIC VESSEL AREA AND α SMA EXPRESSION IN THE MYOCARDIUM OF CORONARY HEART DISEASE PATIENTS WITH AND WITHOUT ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY, ME [Q1; Q3]

Параметры	Группа обследуемых лиц	
	ИБС без ИКМП	ИБС с ИКМП
Количество ДЭК CD45-CD146 ⁺ , $\times 10^5$ /л	10,17 [6,80; 18,83] $p_1 = 0,128$	17,98 [10,27; 22,97] $p_1 = 0,036$ $p = 0,156$
VEGF-A, пг/мл	7,80 [3,25; 9,75] $p_1 = 0,041$	6,89 [3,25; 15,60] $p_1 = 0,007$ $p = 0,918$
SDF-1, пг/мл	40,30 [26,00; 62,00] $p_1 = 0,086$	46,80 [32,50; 64,00] $p_1 = 0,286$ $p = 0,623$
PDGF, пг/мл	7,60 [3,70; 9,94] $p_1 = 0,036$	7,86 [2,92; 8,77] $p_1 = 0,674$ $p = 0,736$
Ангиопоэтин-2, пг/мл	767,0 [494,0; 988,0] $p_1 = 0,128$	1111,5 [845,0; 1235,0] $p_1 < 0,001$ $p = 0,002$
MMP-9, пг/мл	5,92 [5,07; 17,42] $p_1 = 0,972$	16,64 [6,63; 29,12] $p_1 = 0,649$ $p = 0,038$
Удельная площадь сосудов, %	5,70 [5,60; 6,70]	6,60 [4,60; 8,90] $p = 0,815$
Экспрессия α SMA, %	8,10 [7,60; 11,30]	1,30 [0,60; 2,80] $p = 0,007$

Примечание. p_1 – уровень статистической значимости различий показателей по сравнению с содержанием цитокинов/клеток в периферической крови; p – уровень статистической значимости различий показателей по сравнению с содержанием цитокинов/клеток у больных ИБС без кардиомиопатии; полужирным выделены статистически значимые различия.

метр общего кровотока варьировал в пределах физиологических значений (табл. 1), при том что в синусовой крови численность ДЭК была в 2,5 раза больше, чем в периферической, чего не отмечалось у больных ИБС без кардиомиопатии (табл. 1, 2).

Содержание факторов роста VEGF-A и PDGF в периферической крови у больных ИБС соответствовало значениям у здоровых доноров вне зависимости от наличия ИКМП и не отличалось между группами пациентов (табл. 1), однако анализ коронарного кровотока выявил существенные различия (табл. 2). Так, у больных ИБС без кардиомиопатии в синусовой крови уровень PDGF был выше, чем в периферической крови (табл. 1, 2). При этом содержание VEGF-A в крови из коронарного синуса преобладало над его уровнем в крови из кубитальной вены у больных ИБС обеих групп без отличий между когортами пациентов (табл. 1, 2). Концентрации SDF-1 в периферической крови превышала норму только у больных ИБС без кардиомиопатии (табл. 1), однако

вне зависимости от наличия ИКМП уровень данного медиатора соответствовал таковому в синусовой крови, и различия между группами пациентов не выявлялись в обоих образцах крови (табл. 1, 2).

Содержание Ang-2 и MMP-9 в периферической крови у больных ИБС, страдающих и не страдающих ИКМП, регистрировалось на уровне параметров здоровых доноров и не проявляло различий между группами пациентов (табл. 1). Между тем концентрация обоих медиаторов в крови из коронарного синуса у пациентов с ИКМП была выше, чем у больных ИБС без кардиомиопатии (табл. 2). При этом концентрация Ang-2 в синусовой крови преобладала над таковой в периферической только у пациентов с ИКМП, а содержание MMP-9 соответствовало его содержанию в периферической крови вне зависимости от наличия ИКМП (табл. 1, 2).

Изучение гистологических препаратов миокарда показало, что удельная площадь сосудов у больных ИБС обеих групп исследования определялась на сопо-

ставимом уровне, однако экспрессия α SMA у пациентов с ИКМП была в 6,2 раза ниже, чем у больных ИБС без кардиомиопатии (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные демонстрируют существенные различия в медиаторном профиле крови из коронарного синуса у больных ИБС, страдающих и не страдающих ИКМП, которое не соответствует характеру дисбаланса факторов ангиогенеза в периферической крови (табл. 1, 2), что указывает на вовлечение различных механизмов регуляции ангиогенеза в поражённом сердце и на системном уровне. Так, у пациентов с ИКМП содержание ДЭК в крови из коронарного синуса было выше, чем в периферической (табл. 1, 2), а уровень ЭПК в крови из кубитальной вены сохранялся в норме (табл. 2). У больных ИБС без кардиомиопатии, напротив, численность ДЭК в образцах крови была сопоставимой (табл. 1, 2) при высоком содержании ЭПК в системном кровотоке (табл. 2). Это свидетельствует об усиленном привлечении ЭПК с репаративным потенциалом из костного мозга в кровь у больных ИБС без кардиомиопатии, что является компенсаторной реакцией при атерогенезе и, очевидно, обеспечивает репаративный ангиогенез, адекватный деструкции эндотелия в сердце. У больных ИКМП данная компенсаторная реакция, по всей видимости, не реализуется: физиологический уровень ЭПК в крови недостаточен для репарации коронарных сосудов в условиях атеросклероза, поэтому ангиогенез не эффективен, и преобладает деструкция эндотелия, что доказывает наличие ангиопоэтической эндотелиальной дисфункции при ИКМП. Важно отметить, что по результатам измерения содержания ДЭК в крови из кубитальной вены усиленной деструкции эндотелия коронарных сосудов при ИКМП выявлено не было (табл. 1).

Центральным регулятором ангиогенеза является HIF-1 (hypoxia-inducible factor 1), поскольку он усиливает транскрипцию генов нескольких проангиогенных белков (SDF-1, VEGF, PDGFB, Ang-1, Ang-2) и их рецепторов [17], благодаря чему препятствует ишемическому повреждению миокарда [18]. Недостаточная репарация коронарных сосудов при ИКМП может быть обусловлена нарушением баланса медиаторов ангиогенеза, обеспечивающих мобилизацию ЭПК из костного мозга, их хоуминг и пролиферацию/дифференциацию/секреторную активность в коронарных сосудах. Среди исследованных медиаторов ангиогенеза в периферической крови у больных ИБС без кардиомиопатии, демонстрирующих избыток ЭПК, повышенной оказалась только концентрация SDF-1, а у пациентов с ИКМП оба параметра (содержание ЭПК и SDF-1) соответствовали норме (табл. 1). Накопление SDF-1 в плазме стимулирует мобилизацию из костного мозга CXCR4⁺-клеток, включая гемопоэтические стволовые клетки и ЭПК, которые экспрессируют CXCR4 как рецептор к SDF-1. Взаимодействие SDF-1 и CXCR4 также стимулирует привлечение и удержание стволовых клеток в ишемизированных областях [12, 19].

Содержание другого активатора ангиогенеза VEGF-A в крови из коронарного синуса превышало таковое в периферической крови у больных ИБС обеих групп (табл. 1, 2), отражая, очевидно, индукцию ангиогенеза в условиях ишемии. VEGF-A связывается с VEGFR1 и VEGFR2, стимулируя пролиферацию и дифференциацию ЭПК в эндотелиальные клетки, образование тубулярных структур и повышение проницаемости сосудистой стенки, ингибирует апоптоз кардиомиоцитов [12, 20–22]. Учитывая, что при гипоксии повышается экспрессия VEGFR1 [21], который является рецептором-ловушкой для VEGF-A и может ингибировать ангиогенез [22], активировать секрецию MMP-9 из миоцитов сосудов [23], то у пациентов с ИКМП ввиду распространённой ишемии миокарда взаимодействие VEGF-A с VEGFR1 может быть усиленным, объясняя отсутствие роста его концентрации в крови. При этом, помимо семейства проангиогенных VEGF-A_{xxx}, существует и семейство изоформ VEGF-A_{xxx}b, ингибирующих ангиогенез [23]. Синтез последних возрастает под действием трансформирующего фактора роста (TGF, transforming growth factor) β [23], который активно секретируется в миокарде больных ИКМП [24]. Кроме того, VEGF-A обладает проатерогенными свойствами (аккумулирует триацилглицеролы, ингибирует липопротеиновую липазу), в отличие от VEGF-B, которому свойственны гиполипидемические эффекты [22].

При этом увеличение концентрации PDGF в синусовой крови относительно периферической крови у больных ИБС без кардиомиопатии (табл. 1, 2) свидетельствует о стабилизации вновь образованных с участием VEGF-A сосудов в сердце, которой у пациентов с ИКМП, вероятно, не происходит. Известно, что PDGF способствует не только дифференцировке, мобилизации ЭПК из костного мозга и их миграции [25], но и созреванию сосудов, поскольку, в отличие от VEGF, привлекает перicytes [26], гладкомышечные клетки сосудов и стимулирует эндотелиально-мезенхимальный переход [27]. Он реализуется в сосудистой стенке и представляет собой процесс утраты эндотелиального фенотипа ЭПК и трансдифференцировки их в гладкомышечные клетки, но при дилатационной кардиомиопатии он ещё и сопровождается переходом ЭПК в миофибробласты [28]. Добавление PDGF в культуру гладкомышечных клеток *in vitro* увеличивает их выживаемость посредством активации сигнального пути с участием Notch3, а стимуляция Notch1-сигналинга поддерживает их контрактильный фенотип [13]. Это объясняет более высокую экспрессию α SMA в миокарде у больных ИБС без кардиомиопатии по сравнению с пациентами, страдающими ИКМП (табл. 2). Белок α SMA синтезируется гладкомышечными клетками сосудов, которые являются самыми многочисленными в сосудистой стенке, обеспечивая поддержание тонуса сосудов [13, 28]. Учитывая, что удельная площадь сосудов у больных ИБС без ИКМП и с ИКМП была сопоставимой, а экспрессия α SMA была ниже у пациентов с ИКМП (табл. 2), можно заключить, что при ИКМП объём сосудистого русла не изменён, но, очевидно, нарушается структура сосудистой стенки. То есть при ИКМП вновь образованные сосуды являются незрелыми, а имеющиеся, ве-

роятно, теряют тонус, что усугубляет ишемию и вызывает сократительную дисфункцию миокарда и прогрессирующее сердечной недостаточности.

Ang-2 является негативным регулятором ангиогенеза, поскольку блокирует связывание проангиогенного Ang-1 с их общим рецептором Tie-2, дестабилизирует ранние сосуды, увеличивает их проницаемость [29]. Однако Ang-2 в условиях избытка VEGF-A может быть агонистом Tie-2 и активировать ангиогенез, а в отсутствие избытка VEGF-A аккумуляция Ang-2 ассоциирована с регрессией сосудов [23]. Поэтому увеличение концентрации Ang-2 в синусовой крови у пациентов с ИКМП относительно больных ИБС без кардиомиопатии при сопоставимом между ними уровне VEGF-A в коронарном кровотоке (табл. 2) можно рассматривать как признак нарушения ангиогенеза при ИКМП. Ang-2 и MMP-9 относят к маркерам сердечно-сосудистых заболеваний, атеросклероза и эндотелиальной дисфункции [6]. MMP-9 разрушает компоненты экстрацеллюлярного матрикса, включая фибронектин [24, 30], входящий в состав базолатеральной мембраны сосудов [31]. Это может способствовать как ангиогенезу, так и повреждению сосудов [6, 30]. Учитывая, что у пациентов с ИКМП содержание MMP-9 и ДЭК в синусовой крови оказалось выше, чем в периферической, а у больных ИБС без кардиомиопатии было одинаковым (табл. 1, 2), то гиперсекреция MMP-9 в миокарде, вероятно, свидетельствует о его ангиодеструктивном эффекте.

Результаты исследования могут быть ограничены клиническим статусом больных, поскольку полученные данные справедливы для больных ИБС с гемодинамически значимым многососудистым поражением магистральных коронарных артерий. Поэтому у пациентов в начальной стадии формирования ИКМП установленные закономерности могут ещё не обнаруживаться, что требует дальнейших исследований. Результаты получены для лиц европеоидного происхождения, проживающих преимущественно в Сибирском федеральном округе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённые на сегодняшний день исследования механизмов ИКМП рассматривают в качестве её патогенетических факторов дисбаланс различных типов коллагена, апоптоз кардиомиоцитов, нарушение гомеостаза Ca^{2+} и сократительной функции миокарда, вазомоторную дисфункцию микрососудов. При этом изучения механизмов ангиогенеза у больных ИКМП ранее не проводилось. Настоящее исследование показало, что при ИБС, осложнённой и не осложнённой ИКМП, реализуются два различных варианта её патогенеза: с нарушением ангиогенеза и без такового. Развитие ИБС без кардиомиопатии сопровождается компенсаторным усилением мобилизации ЭПК из костного мозга в ответ на атерогенез под действием избытка SDF-1 в крови. ЭПК активно привлекаются в сердце с помощью VEGF-A и PDGF. В миокарде образуются зрелые, содержащие достаточ-

ное количество гладкомышечных клеток сосуда (экспрессируют α SMA), что происходит благодаря секреции PDGF, поэтому активация ангиогенеза ограничивает прогрессирующее ишемии, и десквамация эндотелия сохраняется умеренной. Формирование ИКМП ассоциировано с отсутствием повышенной мобилизации ЭПК, которые привлекаются в миокард под действием только VEGF-A, где без участия PDGF образуются незрелые сосуды, легко подвергающиеся деструкции с участием Ang-2 и MMP-9. Такой ангиогенез, очевидно, неадекватен степени повреждения сосудов и формирует порочный круг ишемии миокарда при ИКМП. Полученные знания о механизмах дисрегуляции ангиогенеза при ИКМП определяют мишени для её ангиогенной терапии, разработка которой позволит замедлить прогрессирование этого тяжёлого заболевания.

Финансирование

Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 22-25-00821 (<https://rscf.ru/project/22-25-00821>).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Del Buono MG, Moroni F, Montone RA, Azzalini L, Sanna T, Abbate A. Ischemic cardiomyopathy and heart failure after acute myocardial infarction. *Curr Cardiol Rep.* 2022; 24(10): 1505-1515. doi: 10.1007/s11886-022-01766-6
2. Шипулин В.М., Пряхин А.С., Андреев С.Л., Шипулин В.В., Чумакова С.П., Рябова Т.Р., и др. Современные клинико-фундаментальные аспекты в диагностике и лечении пациентов с ишемической кардиомиопатией (обзор). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2021; 36(1): 20-29. [Shipulin VM, Pryakhin AS, Andreev SL, Shipulin VV, Chumakova SP, Ryabova TR, et al. Modern clinical and fundamental aspects in the diagnosis and treatment of patients with ischemic cardiomyopathy (review). *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2021; 36(1): 20-29. (In Russ.)]. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-1-20-29
3. Gyöngyösi M, Winkler J, Ramos I, Do QT, Firat H, McDonald K, et al. Myocardial fibrosis: Biomedical research from bench to bedside. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19(2): 177-191. doi: 10.1002/ejhf.696
4. 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
5. Poston RN. Atherosclerosis: Integration of its pathogenesis as a self-perpetuating propagating inflammation: A review. *Cardiovasc Endocrinol Metab.* 2019; 8(2): 51-61. doi: 10.1097/XCE.0000000000000172
6. Zhang J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. *Rev Cardiovasc Med.* 2022; 23(2): 73. doi: 10.31083/j.rcm2302073

7. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал*. 2015; 96(4): 659-665. [Melnikova YS, Makarova TP. Endothelial dysfunction as the key link of chronic diseases pathogenesis. *Kazan Medical Journal*. 2015; 96(4): 659-665. (In Russ.)]. doi: 10.17750/KMJ2015-659
8. Eligini S, Cosentino N, Fiorelli S, Fabbiochi F, Niccoli G, Refaat H. Biological profile of monocyte-derived macrophages in coronary heart disease patients: implications for plaque morphology. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 8680. doi: 10.1038/s41598-019-44847-3
9. Xu H, Jiang J, Chen W, Li W, Chen Z. Vascular macrophages in atherosclerosis. *J Immunol Res*. 2019: 4354786. doi: 10.1155/2019/4354786
10. Moroni F, Ammirati E, Norata GD, Magnoni M, Camici PG. The role of monocytes and macrophages in human atherosclerosis, plaque neoangiogenesis, and atherothrombosis. *Mediators Inflamm*. 2019; 2019: e7434376. doi: 10.1155/2019/7434376
11. Chopra H, Hung MK, Kwong DL, Zhang CF, Pow EHN. Insights into endothelial progenitor cells: Origin, classification, potentials, and prospects. *Stem Cells Int*. 2018; 2018: 9847015. doi: 10.1155/2018/9847015
12. Денисенко О.А., Чумакова С.П., Уразова О.И. Эндотелиальные прогениторные клетки: происхождение и роль в ангиогенезе при сердечно-сосудистой патологии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021; 36(2): 23-29. [Denisenko OA, Chumakova SP, Urazova OI. Endothelial progenitor cells: Origin and role of angiogenesis in cardiovascular diseases. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021; 36(2): 23-29. (In Russ.)]. doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-2-23-29
13. Cao G, Xuan X, Hu J, Zhang R, Jin H, Dong H. How vascular smooth muscle cell phenotype switching contributes to vascular disease. *Cell Commun Signal*. 2022; 20: 180. doi: 10.1186/s12964-022-00993-2
14. Felker GM, Shaw GM, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39(2): 208-210. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01738-7
15. Саркисов Д.С., Перов Ю.Л. *Микроскопическая техника*. М.: Медицина; 1996. [Sarkisov DS, Perov YuL. *Microscopy technique*. Moscow: Meditsina; 1996. (In Russ.)].
16. Автандилов Г.Г. *Медицинская морфометрия*. М.: Медицина, 1990. [Avtandilov GG. *Medical morphometry*. Moscow: Meditsina; 1990. (In Russ.)].
17. Zimna A, Kurpisz M. Hypoxia-inducible factor-1 in physiological and pathophysiological angiogenesis: Applications and therapies. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 549412. doi: 10.1155/2015/549412
18. Sun J, Shen H, Shao L, Teng X, Chen Y, Liu X, et al. HIF-1 α overexpression in mesenchymal stem cell-derived exosomes mediates cardioprotection in myocardial infarction by enhanced angiogenesis. *Stem Cell Res Ther*. 2020; 11: 373. doi: 10.1186/s13287-020-01881-7
19. Wang X, Jiang H, Guo L, Wang S, Cheng W, Wan L, et al. SDF-1 secreted by mesenchymal stem cells promotes the migration of endothelial progenitor cells via CXCR4/PI3K/AKT pathway. *J Mol Histol*. 2021; 52: 1155-1164. doi: 10.1007/s10735-021-10008-y
20. Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: Beyond discovery and development. *Cell*. 2019; 176(6): 1248-1264. doi: 10.1016/j.cell.2019.01.021
21. Laakkonen JP, Lähteenvujo J, Jauhainen S, Heikura T, Ylä-Herttuala S. Beyond endothelial cells: Vascular endothelial growth factors in heart, vascular anomalies and placenta. *Vasc Pharmacol*. 2019; 112: 91-101. doi: 10.1016/j.vph.2018.10.005
22. Zhou Y, Zhu X, Cui H, Shi J, Yuan G, Shi S, et al. The role of the VEGF family in coronary heart disease. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 24(8): 738325. doi: 10.3389/fcvm.2021.738325
23. Bowler E, Oltean S. Alternative splicing in angiogenesis. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(9): 2067. doi: 10.3390/ijms20092067
24. Chumakova S, Urazova O, Shipulin V, Vins M, Pryakhin A, Sukhodolo I, et al. Galectin 3 and non-classical monocytes of blood as myocardial remodeling factors at ischemic cardiomyopathy. *IJC Heart Vasculat*. 2021, 33: 100766. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100766
25. Sil S, Periyasamy P, Thangaraj A, Chivero ET, Buch S. PDGF/PDGF α axis in the neural systems. *Mol Aspects Med*. 2018; 62: 63-74. doi: 10.1016/j.mam.2018.01.006
26. Marushima A, Nieminen M, Kremenetskaia I, Gianni-Barrera R, Woitzik J, von Degenfeld G, et al. Balanced single-vector co-delivery of VEGF/PDGF-BB improves functional collateralization in chronic cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020; 40(2): 404-419. doi: 10.1177/0271678X18818298
27. Zhou J, Shao L, Yu J, Huang J, Fengcorresponding Q. PDGF-BB promotes vascular smooth muscle cell migration by enhancing Pim-1 expression via inhibiting miR-214. *Ann Transl Med*. 2021; 9(23): 1728. doi: 10.21037/atm-21-5638
28. Xie Y, Liao J, Yu Y, Guo Q, Yang Y, Ge J, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition in human idiopathic dilated cardiomyopathy. *Mol Med Rep*. 2018; 17(1): 961-969. doi: 10.3892/mmr.2017.8013
29. Ha JM, Jin SY, Lee HS, Kum HJ, Vafaenik F, Ha HK, et al. Akt1-dependent expression of angiopoietin 1 and 2 in vascular smooth muscle cells leads to vascular stabilization. *Exp Mol Med*. 2022; 54(8): 1133-1145. doi: 10.1038/s12276-022-00819-8
30. Zhang X, Chen CT, Bhargava M, Torzilli PA. A comparative study of fibronectin cleavage by MMP-1, -3, -13, and -14. *Cartilage*. 2012; 3(3): 267-277. doi: 10.1177/1947603511435273
31. Hamidi H, Ivaska J. Vascular morphogenesis: An integrin and fibronectin highway. *Curr Biol*. 2017; 27(4): R158-R161. doi: 10.1016/j.cub.2016.12.036

Сведения об авторах

Чумакова Светлана Петровна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патофизиологии, научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: chumakova_s@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3468-6154>

Уразова Ольга Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой патофизиологии, научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: urazova72@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9457-8879>

Шипулин Владимир Митрофанович – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник, Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», e-mail: shipulin@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1956-0692>

Суходоло Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры морфологии и общей патологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: suhodolo.iv@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9848-2068>

Степьмашенко Ангелина Игоревна – ассистент кафедры морфологии и общей патологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: staranie@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8284-6864>

Денисенко Ольга Анатольевна – соискатель кафедры патофизиологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: olga-muraveinik@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4524-8491>

Андреев Сергей Леонидович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник, сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 1, Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», e-mail: anselen@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4049-8715>

Демин Максим Сергеевич – аспирант кафедры патофизиологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: maksimd25111996@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-0951-3158>

Чурина Елена Георгиевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; профессор кафедры органической химии, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», e-mail: Lena1236@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8509-9921>

Information about the authors

Svetlana P. Chumakova – Dr. Sc. (Med.), Docent, Professor at the Department of Pathophysiology, Research Officer at the Central Research Laboratory, Siberian State Medical University, e-mail: chumakova_s@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3468-6154>

Olga I. Urazova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Head of the Department of Pathophysiology, Researcher at the Central Research Laboratory, Siberian State Medical University, e-mail: urazova72@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9457-8879>

Vladimir M. Shipulin – Dr. Sc. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Research Officer, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, e-mail: shipulin@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1956-0692>

Irina V. Sukhodolo – Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor at the Department of Morphology and General Pathology, Siberian State Medical University, e-mail: suhodolo.iv@ssmu.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9848-2068>

Angelina I. Stelmashenko – Teaching Assistant at the Department of Morphology and General Pathology, Siberian State Medical University, e-mail: staranie@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8284-6864>

Olga A. Denisenko – External Doctorate Student at the Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University, e-mail: olga-muraveinik@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4524-8491>

Sergey L. Andreev – Cand. Sc. (Med.), Research Officer, Cardiovascular Surgeon at the Cardiosurgical Department No. 1, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, e-mail: anselen@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4049-8715>

Maksim S. Demin – Postgraduate at the Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University, e-mail: maksimd25111996@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-0951-3158>

Elena G. Churina – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University; Professor at the Department of Organic Chemistry, National Research Tomsk State University, e-mail: Lena1236@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8509-9921>