

# Состояние микроциркуляторного русла у пациентов с острым инфарктом миокарда на госпитальном и амбулаторном этапах

Л. А. Ханшева, С. В. Шлык, А. С. Самакаев, И. Н. Заковряшина, В. В. Суроедов

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

## Абстракт

*Проведена оценка микроциркуляторного русла у здоровых добровольцев и у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, в зависимости от проведения тромболитической терапии. Оценена динамика изучаемых показателей через 6 месяцев после инфаркта миокарда. У пациентов с острым инфарктом миокарда имелся повышенный тонус сосудов микроциркуляторного русла и нарушенный ответ микроциркуляторного русла в ответ на раздражители (холодовая проба и проба с реактивной гиперемией). Через 6 месяцев наблюдалась стойкая положительная динамика, наиболее отчетливо прослеживаемая в группе пациентов, которым была проведена тромболитическая терапия.*

**Ключевые слова.** *Острый инфаркт миокарда, микроциркуляторное русло.*

## Study of the microvasculature in patients with acute myocardial infarction in the hospital and ambulatory clinic

L. A. Khaisheva, S. V. Shlyk, A. S. Samakaev, I. N. Zakovryashina, V. V. Suroedov  
Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

## Abstract

*The assessment of microcirculation in healthy volunteers and in patients after acute myocardial infarction, depending on the use of thrombolysis. Evaluated the dynamics of the studied parameters after 6 months after myocardial infarction. In patients with acute myocardial infarction had an increased tonus of vessels of microvasculature and impaired response of the microvasculature in response to stimuli (cold test and the test with reactive hyperemia). After 6 months showed persistent positive trend, most clearly evident in the group of patients who underwent thrombolytic therapy.*

**Keywords.** *Acute myocardial infarction, microvasculature.*

## Введение

По данным ВОЗ, одной из ведущих причин смертности населения в экономически развитых странах мира являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). В официальной статистике России эти заболевания обозначаются как болезни системы кровообращения (БСК). Несмотря на снижение показателей смертности от БСК начиная с 2003 г., смертность от этих заболеваний в стране остается на высоком уровне, составляя в 2015 г. 631,8 случая смерти на 100 тыс. населения [1–3].

## Актуальность и обоснование

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) – тяжелое осложнение ИБС, ухудшающее прогноз жизни больных [4]. Реперфузионная терапия – одна из составляющих в стратегии восстановления кровотока ОИМ. Тромболитическая терапия остается наиболее доступным способом лечения, обязательным при отсутствии противопоказаний или недоступности чрескожного коронарного вмешательства [3–5].

В последние годы активно обсуждаются вопросы патологии микроциркуляторного русла

(МЦР), что является фундаментальной проблемой экспериментальной и клинической медицины. Актуальность этой проблемы обусловлена тем, что МЦР является местом, где в конечном счете формируется транспортная функция сердечно-сосудистой системы и поддерживается трансапиллярный обмен, создающий необходимый для жизнедеятельности тканевый гемостаз. Изменения в МЦР способствуют формированию сосудистой резистентности, при этом имеющаяся эндотелиальная дисфункция (ЭД) усугубляет возникшие нарушения [6, 7]. МЦР реагирует на воздействие различных патологических факторов, в силу этого изменения в нем являются наиболее ранними, стойкими и зачастую единственными признаками заболевания. Однако еще недостаточно изучено, какие изменения микроциркуляторного русла возникают при остром инфаркте миокарда и каково влияние тромболитической терапии на вышеуказанные процессы.

**Цель исследования** – изучить показатели микроциркуляторного русла у пациентов с острым инфарктом миокарда в зависимости от выполнения тромболитической терапии, оценить эффективность ответа микроциркуляторного русла на функциональные пробы, проанализировать динамику через 6 месяцев после индексного события.

## Материалы и методы

После получения одобрения этического комитета в исследование было включено 106 пациентов, 61,5% – мужчин, 78 больных (48 мужчин и 30 женщин) с ОИМ и 28 относительно здоровых добровольцев. Включались больные с ОИМ передней стенки ЛЖ с подъемом сегмента ST, поступившие в стационар в первые сутки от момента развития ИМ, диагноз установлен согласно критериям «Диагностики и лечения больных ОИМ с подъемом сегмента ST ЭКГ» (ОСНК, 2013). Средний возраст мужчин составил 60,42 ± 7,81 года, средний возраст женщин – 64,82 ± 6,45 года.

Исходя из целей и задач исследования, все пациенты были разделены на следующие группы:

1 группа – больные с ОИМ (39 человек), которым восстановление кровотока не проводилось в связи с поздними сроками поступления в отделение кардиореанимации через 14,37 ± 4,26 часа от момента развития ангинозного приступа; других противопоказаний для проведения ТЛТ не было;

2 группа – больные с ОИМ, которым была проведена тромболитическая терапия (39 человек), поступившие в отделение кардиореанимации, через 6,02 ± 3,51 часа от момента развития ангинозного приступа;

3 группа – группа контроля – 28 практически здоровых лиц (17 женщин и 11 мужчин) в возрасте 45–69 лет, средний возраст 57,82 ± 5,19 года.

Критериями исключения из исследования явились: симптоматические гипертензии; ХСН

по NYHA III–IV ФК с фракцией выброса менее 40%; нарушения ритма, такие как синдром слабости синусового узла, миграция водителя ритма, частая наджелудочковая или желудочковая экстрасистолия; фибрилляция предсердий, любая форма; сахарный диабет I или II типа; хронические заболевания внутренних органов в стадии субкомпенсации или декомпенсации; онкологические заболевания; критерием отказа от включения было отсутствие формирования инфаркта миокарда к первым суткам наблюдения.

Исследование проводилось в 2 этапа:

госпитальный этап – от момента поступления в стационар по поводу ОИМ до выписки из стационара; все исследования проводились в первые двое суток от момента поступления;

амбулаторный этап – пациенты приглашались на повторный визит через 6 месяцев после выписки из стационара, прошли 73 пациента.

Для определения исходных показателей микроциркуляции использовали доплерограф ультразвуковой компьютеризированный для исследования кровотока ММ-Д-К (Минимакс-доплер-К), ООО СП «Минимакс», г. Санкт-Петербург. Определяли следующие количественные показатели.

Линейные скорости кровотока (см/сек): VS – максимальная систолическая скорость по кривой максимальной скорости (огигающей); VAS – максимальная систолическая скорость по кривой средней скорости; VM – средняя скорость по кривой максимальной скорости; VAM – средняя скорость по кривой средней скорости; VD – конечная диастолическая скорость по кривой максимальной скорости; Vdkd – конечная диастолическая скорость по кривой огигающей средней скорости.

Объемные скорости кровотока (мл/сек): Q<sub>ам</sub> – средняя скорость по кривой средней скорости; QAS – максимальная систолическая скорость по кривой средней скорости; QS – максимальная систолическая скорость по кривой максимальной скорости.

PI – индекс пульсации (Гослинга), отражает упруго-эластические свойства артерий;

RI – индекс сопротивления кровотоку дистальнее места измерения (Пурсело).

Холодовую пробу проводили с полным погружением кисти на одну минуту в холодную воду с температурой 2–4°C (плавающий лед) и регистрацией изменений кровотока. Процент редуции кожного кровотока (Q%) выражали как  $Q\%_{\text{сниж}} = \frac{Q_{\text{исх}} - Q_{\text{мин}}}{Q_{\text{исх}}} \times 100$ , где Q<sub>исх</sub> – исходный кровоток в коже, Q<sub>мин</sub> – минимальный кровоток в коже.

Окклюзионную (манжеточную) пробу проводили по методике, предложенной D. Celermajer (1992).

Типы реакций: 1. Адекватная – повышение линейных скоростных показателей кровотока на 20% от исходного. 2. Неадекватная: а) недостаточная (прирост линейных скоростных показателей менее 20%); б) гиперреактивная (прирост

линейных скоростных показателей более 20%).  
3. Парадоксальная – вазоконстрикция.

**Статистический анализ** проводился при помощи прикладного пакета программ Statistica 9.0 и MatLab. Вычисляли: среднее ( $M$ ), ошибку среднего ( $m$ ) и стандартное отклонение ( $SD$ ), данные в виде  $M \pm m$ . Для всех переменных проводилось тестирование с использованием критериев нормальности Шапиро–Уилка. При непараметрическом распределении использовали критерий Краскела–Уоллиса. Достоверность различий между группами по количественным признакам оценивалась при помощи  $t$ -критерия Стьюдента (в случае нормального распределения) и критерия Вилкоксона–Манна–Уитни (в случае ненормального). При непараметрическом распределении данных рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия средних величин и корреляционные связи считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$  [8].

## Результаты исследования и их обсуждение

Исходно показатели, характеризующие кровоток в микроциркуляторном русле у больных с ОИМ, отличались от здоровых добровольцев (табл. 1). При ОИМ имелись более высокие линейные скорости кровотока, особенно явно отличия регистрировались по максимальной ( $V_s$ ) и средней систолическим скоростям ( $V_{as}$ ), максимальные нарушения выявлялись при остром инфаркте миокарда и отсутствии ТЛТ.

Одним из важнейших показателей функционирования МЦР является линейная скорость кровотока. С уменьшением диаметра сосуда снижается вязкость крови, поэтому в МЦР реологическими свойствами крови обусловлены линейные скорости (т.е. возможность деформирования эритроцитов и агрегации) [9].  $V_s$  – максимальная систолическая скорость, имеет максимальные значения по сравнению с другими линейными скоростями, являясь наибольшей линейной скоростью движения частиц крови. Этот показатель существенно изменяется в зависимости от диаметра сосуда [9].

Учитывая, что линейная скорость зависит от реологических свойств крови и общего периферического сопротивления, можно выдвинуть предположение, что у обследованных пациентов с ОИМ имеются изменения сосудистой стенки, которые влияют на МЦР и приводят к изменению скоростей кровотока, максимально проявляющемуся при отсутствии ТЛТ, так как восстановление кровотока и улучшение реологии крови ведет к нормализации функции эндотелия и к меньшим изменениям в МЦР (2 группа).

Через 6 месяцев после выписки из стационара пациенты приглашались на визит для повторного изучения показателей в МЦР. Измерение было проведено у 73 больных, в силу смерти двух пациентов

на госпитальном этапе и четырех пациентов – после выписки (табл. 2). По показателям линейных скоростей кровотока по кривой максимальной скорости выявлено, что через 6 месяцев после индексного события произошло статистически значимое снижение  $V_s$  в обеих группах пациентов с ОИМ (в среднем на 28%), у пациентов 2 группы данный показатель сопоставим с относительно здоровыми добровольцами.

Сравнение скоростей по кривой средней скорости показало, что по  $V_{as}$  произошло статистически значимое снижение, которое у пациентов с ТЛТ достигло нормальных значений и было ниже ( $p < 0,05$ ) по сравнению с больными, которым ТЛТ не проводилась; при сопоставимых уровнях  $V_{am}$  и  $V_{akd}$  при поступлении их значения на амбулаторном этапе сильно отличались: в группе без ТЛТ средний уровень  $V_{am}$  немного вырос, однако практически не изменился, тогда как в группе с ТЛТ он снизился в 19 раз, опустившись ниже среднего уровня для здоровых добровольцев (0,001 против 0,08 у здоровых). Таким образом, нормализация функции эндотелия и сосудистого тонуса, связанная с восстановлением коронарного кровотока, на фоне дальнейшей медикаментозной терапии оказывает благоприятное влияние на кровоток и функционирование сосудов МЦР у пациентов с ОИМ.

Для изучения резервных возможностей МЦР, определения механизмов регуляции тканевого кровотока, выявления адаптационных резервов применяли функциональные пробы. Многие авторы расценивают холодовую вазодилатацию как адаптационно-защитную реакцию к холодному стрессу. Установлено, что при органическом поражении стенки сосуда эта реакция утрачивается [9, 10].

Ответ МЦР на холодовую пробу представлен на рис. 1. У здоровых пациентов наблюдается адекватная реакция – вазодилатация (-13%) с последующей вазоконстрикцией (+14%) и возвращение исходного кровотока к 5-й минуте (+2%).

В остром периоде ИМ пациенты отсроченно реагируют на холодовое воздействие, скорость реакции не зависит от проведенной ТЛТ, и, вероятно, наблюдающаяся ситуация обусловлена серьезными нарушениями в МЦР в связи с развитием коронарной катастрофы. Через 6 месяцев МЦР пациентов, которым было проведено восстановление коронарного кровотока на госпитальном этапе, в ответ на холодовое воздействие повторяет динамику здоровых добровольцев, имея незначительные отклонения, а у пациентов, которым ТЛТ на госпитальном этапе не проводилась, реакция МЦР замедленная и создает впечатление, что капилляры не реагируют на воздействие извне.

Окклюзионная проба в МЦР реализуется при помощи нейронального NO, который биосинтезируется афферентными ноцицептивными C-волоками,

**Таблица 1.** Исходные значения изучаемых показателей микроциркуляторного русла у пациентов с острым инфарктом миокарда и у относительно здоровых добровольцев

Показатель	ОИМ без ТЛТ, 1 группа		ОИМ с ТЛТ, 2 группа		Относительно здоровые, 3 группа		Сравнение групп, p	
							1 и 2	(1 + 2) и 3
Линейные скорости по кривой максимальной скорости								
Vs, см/с	<b>12,75±0,49</b>	<b>9,58±0,13</b>	<b>6,38±1,32</b>				<b>0,03</b>	<b>0,04</b>
Vm, см/с	1,80±0,76	1,62±0,68	2,24±1,46				0,26	0,20
Vd, см/с	0,28±0,31	0,28±0,35	0,54±0,80				0,56	0,91
Линейные скорости по кривой средней скорости								
Vas, см/с	<b>0,83±0,12</b>	<b>0,43±0,14</b>	<b>0,48±0,16</b>				<b>0,04</b>	<b>0,02</b>
Vam, см/с	<b>0,020±0,02</b>	<b>0,019±0,04</b>	<b>0,008±0,02</b>				<b>0,33</b>	<b>0,03</b>
Vakd, см/с	0,053±0,22	0,051±0,23	0,011±0,07				0,94	0,80
Объемные скорости кровотока								
Qas, мл/с/см <sup>3</sup>	0,35±0,24	0,30±0,20	0,23±0,17				0,42	0,07
Qam, мл/с/см <sup>3</sup>	0,008±0,01	0,009±0,02	0,003±0,01				0,31	<b>0,04</b>
Qs, мл/с/см <sup>3</sup>	4,60±3,06	4,01±2,90	3,48±2,04				0,49	0,93
Индексы								
PI	0,92±3,71	0,11±5,15	6,55±8,96				0,52	<b>0,0001</b>
RI	0,18±0,58	0,12±0,74	0,91±0,23				0,91	<b>&lt;0,0001</b>

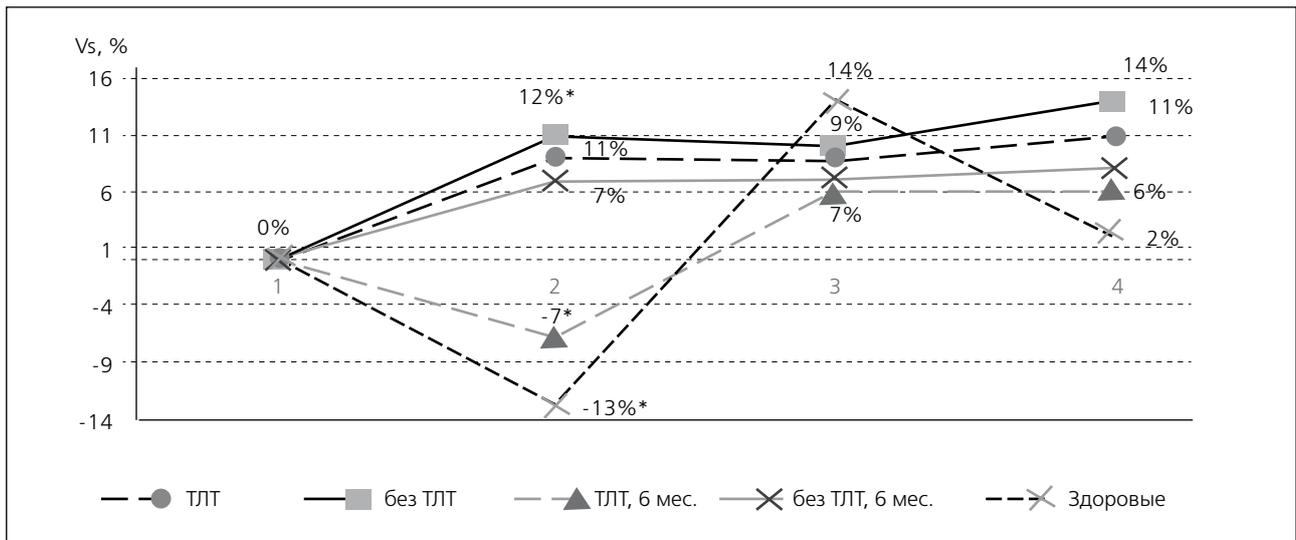
Примечание: ОИМ – острый инфаркт миокарда; ТЛТ – тромболитическая терапия; сравнения групп по значениям количественных характеристик МЦР осуществлялись с помощью теста Краскела – Уоллиса.

**Таблица 2.** Динамика изучаемых показателей микроциркуляторного русла у пациентов с острым инфарктом миокарда на амбулаторном этапе (через 6 месяцев после выписки)

Показатель	ОИМ без ТЛТ, 1 группа		ОИМ с ТЛТ, 2 группа		Сравнение повторных измерений, p	
	При поступлении	Через 6 месяцев	При поступлении	Через 6 месяцев	без ТЛТ	с ТЛТ
Линейные скорости по кривой максимальной скорости						
Vs, см/с	<b>12,75±0,49</b>	<b>8,76±0,21</b>	<b>9,58±0,13</b>	<b>6,66±0,18</b>	<b>0,022</b>	<b>0,04</b>
Vm, см/с	1,80±0,76	2,20±0,68	1,62±0,68	2,14±0,75	0,07	<b>0,011</b>
Vd, см/с	0,28±0,31	0,50±0,37	0,28±0,35	0,53±0,32	<b>0,046</b>	<b>0,011</b>
Линейные скорости по кривой средней скорости						
Vas, см/с	<b>0,83±0,12</b>	<b>0,67±0,08</b>	<b>0,63±0,14</b>	<b>0,42±0,13</b>	<b>0,04</b>	<b>0,012</b>
Vam, см/с	0,021±0,02	<b>0,022±0,02</b>	0,019±0,04	<b>0,001±0,04</b>	0,92	<b>0,058</b>
Vakd, см/с	0,05±0,22	<b>0,01±0,12</b>	0,05±0,23	<b>0,03±0,09</b>	<b>0,073</b>	0,63
Объемные скорости кровотока						
Qas, мл/с/см <sup>3</sup>	0,35±0,24	0,31±0,21	0,30±0,20	0,40±0,35	0,51	0,81
Qam, мл/с/см <sup>3</sup>	0,0098±0,01	<b>0,0102±0,01</b>	0,0088±0,02	<b>0,0005±0,01</b>	0,88	<b>0,067</b>
Qs, мл/с/см <sup>3</sup>	4,60±3,06	3,19±0,57	4,01±2,90	2,14±0,56	<b>0,022</b>	<b>0,015</b>
Индексы						
PI	0,92±3,71	3,04±0,75	0,11±5,15	3,24±1,27	<b>0,0002</b>	<b>0,0001</b>
RI	0,18±0,58	0,93±0,05	0,12±0,74	0,93±0,04	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>

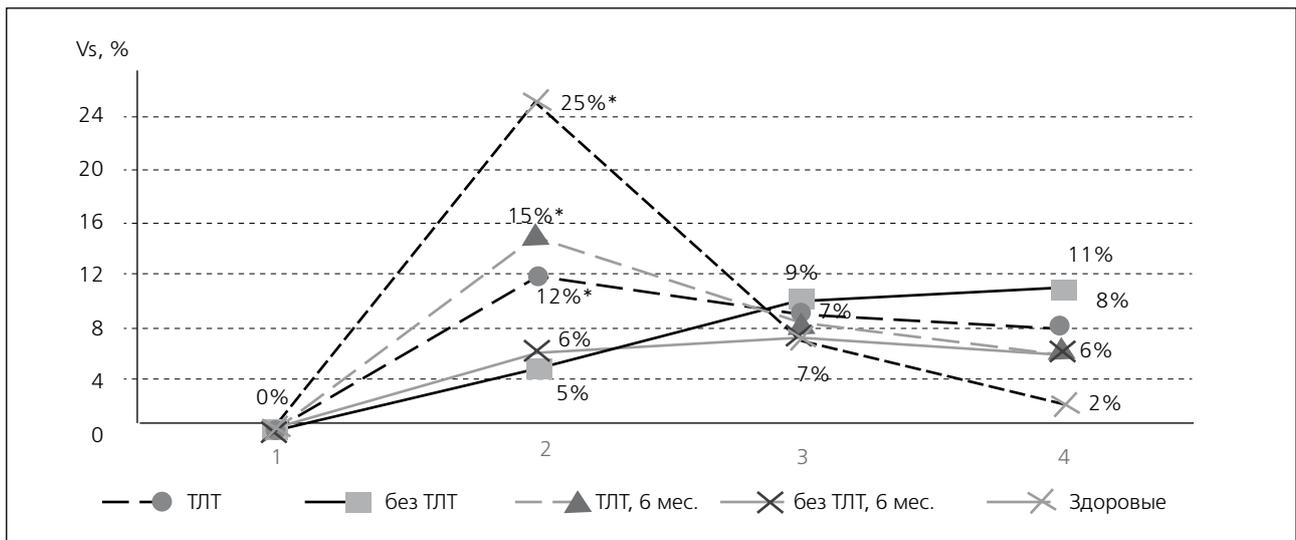
Примечание: ОИМ – острый инфаркт миокарда; ТЛТ – тромболитическая терапия; сравнения повторных измерений для характеристик микроциркуляции осуществлялись с помощью теста Уилкоксона.

**Рис. 1.** Динамика  $V_s$  в ответ на проведение холодной пробы у пациентов с ОИМ на госпитальном и амбулаторном этапах и у здоровых добровольцев



Примечание: \*  $p < 0,05$  значимость различий между пациентами с ОИМ и относительно здоровыми добровольцами (тест Уилкоксона).

**Рис. 2.** Динамика  $V_s$  в ответ на проведение пробы с реактивной гиперемией у пациентов с ОИМ на госпитальном и амбулаторном этапах и у здоровых добровольцев



Примечание: \*  $p < 0,05$  значимость различий между пациентами с ОИМ и относительно здоровыми добровольцами (тест Уилкоксона).

это индуцирует синтез оксида азота эндотелием, который и вызывает вазодилатацию, действуя на гладкую мускулатуру сосудов [11]. В норме реакция МЦР на сдавление проявляется вазоконстрикцией на первой минуте с дальнейшей вазодилатацией на третьей и возврату к нормальному кровотоку на пятой минуте после прекращения воздействия [10]. Данную динамику мы наблюдали у здоровых добровольцев (рис. 2).

Пациенты с ОИМ имели нарушенную реакцию на пробу с РГ, максимальные отклонения в группе больных, которым восстановление кровотока не про-

водилось. Пациенты после ТЛТ имели значимо больший прирост кровотока +12%, который к 5-й минуте имел динамику к снижению, т.е. кровотока стремился вернуться к исходным значениям. Вероятно, это вызвано улучшением реологических свойств крови и уменьшением вазоспастических процессов в сосудистом русле этих пациентов вследствие устранения причины вазоспазма путем лизирования тромба в процессе тромболизиса (Robbins Basic Pathology, 2013). Установлено, что «спонтанный» тромбоз, коронарный вазоспазм, воспаление, ЭД и ангиогенез способны форсировать



развитие ишемии миокарда [12–14]. При изучении реакции МЦР в динамике на амбулаторном ФЭ в группе без ТЛТ практически не изменилась за 6 месяцев – прирост кровотока +6,3% – статистически значимо не отличается от острого периода ИМ, однако уменьшение пациентов, имеющих вазоконстрикцию в ответ на пробу, с 9 человек до 2 человек (5,1%) говорит о благоприятном воздействии медикаментозной терапии на эндотелий. Таким образом, МЦР у пациентов, которым не предпринимались попытки восстановления кровотока, практически нечувствительно к реакциям на пробы в остром периоде ИМ, причем эта же тенденция наблюдается и через 6 месяцев, т.е. адаптационный резерв МЦР снижен настолько, что не реагирует на внешние раздражители.

Иная ситуация в МЦР наблюдается при проведении ТЛТ, которая в большей степени способствует нормализации ФЭ (о чем можно судить по приросту кровотока в пробе с РГ), в динамике мы видим недостаточную, но правильную реакцию МЦР в ответ на функциональные пробы. Изменение геометрии сосуда, уровень стенозирования, баланс коагуляционной и фибринолитической системы крови, степень ДЭ, активность системного воспалительного ответа – все это влияет на конечный вариант тромбообразования [11–13]. При этом тонус коронарных артерий (КА) служит важным фактором, который влияет на коронарный

кровоток при ИБС. Можно допустить, что состояние сосудистого тонуса определяется соотношением активности вазодилататоров и вазоконстрикторов, а также реологическими свойствами крови [15].

### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

### Заключение

1. На госпитальном этапе у пациентов с ОИМ имелся повышенный тонус сосудов микроциркуляторного русла, характеризующийся повышенными исходными показателями кровотока в микроциркуляторном русле на 30%. Через 6 месяцев кровоток в микроциркуляторном русле сопоставим со здоровыми.

2. Пациенты с ОИМ имеют нарушенный ответ микроциркуляторного русла в ответ на раздражители. После проведения тромболитической терапии сохраняется правильная динамика проб, однако прирост кровотока недостаточный; через 6 месяцев наблюдается статистически значимая положительная динамика. У пациентов, которым тромболитическая терапия не проводилась, в МЦР регистрируется парадоксальная реакция, которая сохраняется и через 6 месяцев после индексного события.

### Список литературы

1. Boytsov SA, Samorodskaya IV, Tretyakov VV. The Gradient of mortality of the population aged 40–59 years in the subjects of the Russian Federation // *Herald of the Russian Academy of medical Sciences*. 2014;69(78):106–11. Russian (Бойцов СА, Самородская ИВ, Третьяков ВВ. Градиент смертности населения в возрасте 40–59 лет в субъектах Российской Федерации // *Вестник российской академии медицинских наук*. 2014;69(78):106–11).
2. Oganov RG, Kontsevaya AV, Kalinina AM. Economic burden of cardiovascular diseases in the Russian Federation // *Cardiovascular therapy and prevention*. 2011;4:4–9. Russian (Оганов РГ, Концевая АВ, Калинина АМ. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;4:4–9).
3. Dynamics of basic demographic indicators for 2013–2015 // *The statistical compilation*. Moscow: MZ RF, 2015. 186. Russian (Динамика основных демографических показателей за 2013–2015 годы // *Статистический сборник*. М.: МЗ РФ, 2015. 186).
4. Chazova IE, Oschepkova EV. The Struggle with cardiovascular disease: problems and ways of their solution at the present stage // *Journal of Roszdravnadzor* 2015;5:6–10. Russian (Чазова ИЕ, Ощепкова ЕВ. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями: проблемы и пути их решения на современном этапе // *Вестник Росздравнадзора*. 2015;5:6–10).
5. Boytsov SA, Kalinina AM, Ipatov PV. Examination as the mechanism for identifying cardiovascular disease // *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2015;5:11–5. Russian (Бойцов СА, Калинина АМ, Ипатов ПВ. Диспансеризация как механизм выявления сердечно-сосудистых заболеваний // *Вестник Росздравнадзора*. 2015;5:11–5).
6. Tektova SA, Goloviznin MV, Stryuk R. And Characteristics of microcirculation in patients with myocardial infarction at different stages of the disease // *Bulletin of the Russian state medical University*. 2011; No. 2: 68–71. Russian (Тектова АС, Головизнин МВ, Стрюк РИ. Особенности микроциркуляции у пациентов с инфарктом миокарда в различные сроки заболевания // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2011;2:68–71).

7. Dombrovsky AL, Sergienko IV, Rvacheva AV, Ansheles AA, Kukharchuk VV. The content of endothelial progenitor cells of the phenotype CD 34 + / CD 133 + / CD 309+, as well as angiogenesis factors in the blood in patients with ischemic heart disease // *Therapeutist*. 2015;7:23-9. Russian (Домбровский АЛ, Сергиенко ИВ, Рвачева АВ, Аниелес АА, Кухарчук ВВ. Содержание эндотелиальных прогениторных клеток фенотипа CD 34+/CD 133+/CD 309+, а также факторов ангиогенеза в крови у больных ИБС // *Терапевт*. 2015;7:23-9).
8. Gerasimov AN, Serdyukova MY. Parametric statistics aplicability to bio-medical data analysis // *Sechenovskiy Gazette* 2016; 1(23):19-24. Russian (Герасимов АН, Сердюкова МЮ. Проверка применимости методов параметрической статистики для анализа медикобиологических данных // *Сеченовский вестник*. 2016;1(23):19-24).
9. Mchedeshille, GI. *Blood Microcirculation* // Leningrad: Nauka: 1989;98. Russian (Мчедешвили ГИ. *Микроциркуляция крови* // Л: Наука: 1989;98).
10. Petrishchev NN, Vlasov TD. Physiology and pathophysiology of endothelial / endothelial Dysfunction. The causes, mechanisms, pharmacological correction. SPb.: Medical University:2003;4-38. Russian (Петрищев НН, Власов ТД. Физиология и патофизиология эндотелия // *Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция*. СПб.: СПбГМУ:2003;4-38).
11. Krupatkin AI, Sidorov VV, Kucherik AO. Modern possibilities to analyse the behavior of microhemocirculation as nonlinear dynamic system // *Regional circulation and microcirculation*. 2010;1(33):61-7. Russian (Крупаткин АИ, Сидоров ВВ, Кучерик АО. Современные возможности анализа поведения микроциркуляции крови как нелинейной динамической системы // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2010;1(33):61-7).
12. Reriani MK, Lerman IO, & Lerman A. Endothelial function as a functional expression of cardiovascular risk factors // *Biomarkers in medicine*. 2010; 4(3):351-60.
13. Semenza GL. Oxygen sensing, homeostasis, and disease // *New England Journal of Medicine*. 2011;365(6):537-47.
14. Golikova AA, Stryuk RI, Kozhubovskaya OL, Sergienko IV. Metabolic disorders as a risk factor for complicated course and adverse outcomes of acute myocardial infarction with ST segment elevation // *Eurasian Cardiology Journal*. 2017; 3: 28-9. Russian (Голикова АА, Стрюк РИ, Кожуховская ОЛ, Сергиенко ИВ. Метаболические нарушения как фактор риска осложненного течения и неблагоприятных исходов острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST // *Евразийский кардиологический журнал*. 2017;3:28-9).
15. Mitsos Sofoclis, Konstantinos Katsanos, Efstratios Koletsis, George C. Kagadis, Nikolaos Anastasiou, Athanasios Diamantopoulos, Dimitris Karnabatidis, Dimitris Dougenis. Therapeutic angiogenesis for myocardial ischemia revisited: basic biological concepts and focus on latest clinical trials // *Angiogenesis*. 2012;15(1):1-22.