

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.13

DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-94-98

## Роль гликозаминогликанов в развитии интимальной гиперплазии при шунтировании коронарных артерий

С.С. Тодоров, Р.В. Сидоров, Е.П. Талалаев, И.Ф. Шлык

*Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия*

Работа посвящена изучению роли гликозаминогликанов (ГАГ) (гиалуроновая кислота, производные гепаран-сульфата, дерматан-сульфата) в генезе интимальной гиперплазии артерий. Показано, что данные вещества играют немаловажное значение в структурной перестройке сосудов, в том числе при развитии интимальной гиперплазии артерий. Научные работы, посвященные роли ГАГ в генезе интимальной гиперплазии, основаны на экспериментальных данных. Авторы обращают внимание на участие ГАГ в клеточно-межклеточных взаимодействиях стенок артерий, включающих процессы пролиферации, миграции, сигнальной трансдукции гладкомышечных клеток, эндотелиоцитов, тромбоцитов. Несомненно, предпринимаемые попытки создания шунта 3D с гиалуронатом, аторвастатином могут быть использованы в клинике для полноценного и длительного их использования, что может предотвратить вероятность развития рестенозирования артерий.

**Ключевые слова:** интимальная гиперплазия, артерии, гликозаминогликаны, пролиферация гладкомышечных клеток, шунты.

**Для цитирования:** Тодоров С.С., Сидоров Р.В., Талалаев Е.П., Шлык И.Ф. Роль гликозаминогликанов в развитии интимальной гиперплазии при шунтировании коронарных артерий. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(3):94-98. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-94-98

**Контакты:** Сергей Сергеевич Тодоров, sertodorov@gmail.com.

## The role of glycosaminoglycans in the development of intimal hyperplasia in the shunting of coronary arteries

S.S. Todorov, R.V. Sidorov, E.P. Talalaev, I.F. Shlyk

*Rostov state medical university, Rostov-on-Don, Russia*

The article is devoted to the study of the role of glycosaminoglycans (hyaluronic acid, heparan sulfate derivatives, dermatan sulfate) in the genesis of intimal arterial hyperplasia. It is shown that these substances play important role in the structural reorganization of vessels, including the development of intimal hyperplasia of the arteries. Scientific works on the role of GAG in the genesis of intimal hyperplasia are based on experimental data. The authors draw attention to GAG involvement in cell-intercell interactions of artery walls, including proliferation, migration, signal transduction of smooth muscle cells, endotheliocytes, platelets. Undoubtedly, attempts to create a 3D shunt with hyaluronate, atorvastatin can be used in the clinic for full and long-term use, which can prevent the development of restenosis of the arteries.

**Key words:** intimal hyperplasia, arteries, glycosaminoglycans, proliferation of smooth muscle cells, shunts.

**For citation:** Todorov S.S., Sidorov R.V., Talalaev E.P., Shlyk I.F. The role of glycosaminoglycans in the development of intimal hyperplasia in the shunting of coronary arteries. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(3):94-98. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-94-98

**Corresponding author:** Sergej Sergeevich Todorov, sertodorov@gmail.com.

В течение последних лет отмечается неуклонный рост использования аутоартериальных шунтов для полноценного восстановления кровотока в сосудах сердца. Наиболее предпочтительным представляется использование внутренней грудной артерии в качестве аутошунта, показывающее ее преимущества перед другими шунтами [1]. Кроме важности выбора адекватного трансплантата для проведения адекватного шунтирования, немаловажное значение имеет проблема воз-

никновения, развития и прогрессирования интимальной гиперплазии артерий (ИГ) [2,3].

По мнению многих авторов, наиболее современным и перспективным направлением развития коронарной хирургии представляется внедрение множественного маммарокоронарного шунтирования с применением микрохирургической техники с использованием внутренней грудной артерии как на ножке, так и в качестве свободных трансплантатов, путем создания Y-образных конструкций [4,5].

Однако даже при корректно выбранном типе шунтирующей артерии, адекватном и полноценном исследовании коронарных артерий (коронарография, эхокардиографическое исследование сердца, аорты и ее ветвей), мониторинге состояния сердца и сосудов после операций, остаются не вполне изученными вопросы рецидивов интимальной гиперплазии с развитием стенозов в области анастомозов.

В этой связи становится вполне понятным, что без использования морфологических методов исследования артерий в зонах шунтов и вокруг них невозможно высказать суждение о состоянии интимы, меди, адвентиции, степени сужения просветов сосудов и клеточно-межклеточных взаимоотношениях [6,7]. Важно отметить, что использование гистохимических, иммуногистохимических методик позволит оценить наличие и степень выраженности коллагеновых, эластических волокон, гликозаминогликанов (ГАГ), клеток эндотелия, гладких миоцитов, участвующих в пролиферации и миграции, что позволит уточнить пато- и морфогенез ИГ [4,8].

Согласно современным представлениям, ИГ при шунтировании коронарных сосудов представляет собой болезнь сосудистого трансплантата. Некоторые авторы полагают, что в основе данного процесса лежит несколько взаимосвязанных этапов, связанных с повреждением эндотелия при выполнении операции [9].

К ним можно отнести миоинтимальную гиперплазию, синтез экстрацеллюлярного матрикса и накопление протеогликанов, липидов с последующей ретенцией данных веществ в сосудистой стенке вначале субэндотелиально, а затем в мышечной оболочке артерии.

Принципиальное значение в этих процессах принимают ГАГ (гиалуроновая кислота), а также производные гепаран-сульфата и дерматан-сульфата.

Гиалуроновая кислота (гиалуронат) — ключевая молекула экстрацеллюлярного матрикса, которая принимает участие в патогенезе атеросклероза, ИГ, рестенозирования сосудов. Гиалуронат взаимодействует с клетками стенки артерий эндотелиоцитами, гладкими миоцитами, а также с тромбоцитами, лейкоцитами, создает условия для «роллинга» и трансмиграции лейкоцитов в сосудистую стенку [10].

В экспериментах на мышцах и кроликах показано, что продукты циклооксигеназного пути (ЦОГ) простагландин, простагландин E<sub>2</sub>, индуцируют синтез гиалуроната *in vivo* с участием факторов транскрипции гиалуронат-синтазы 2 (HAS-1) и гиалуронат-синтазы 1 (HAS-1). Авторы показали, что в группах животных, имевших апо-Е дефицит и подвергнутых лигированию сонной артерии, отмечалось избыточное накопление гиалуроната [11].

Однако применение ингибиторов ЦОГ индометацина и рофекоксиба вызывало стойкое ингибирование HAS-1, HAS-2 и, как следствие, снижение продукции гиалуроната. Можно полагать, что изменение содержания гиалуроната в стенках артерий может способствовать накоплению ингибиторов ЦОГ, что крайне важно при прогрессировании ИГ и атеросклероза [11].

В литературе есть указания на применение аппликаций вокруг сосудов гиалуроновой кислоты карбок-

симетилцеллюлозы, атростастина в экспериментах на животных, которые позволяют снизить риск возникновения ИГ [12,13]. Авторы полагают, что комплексное действие гиалуроната на гладкие миоциты, эндотелиоциты, тромбоциты обусловлено активацией секреции данными клетками хемокинов и цитокинов, которые, с одной стороны, усиливают проницаемость стенок сосудов, а с другой стороны, способствуют развитию репаративных процессов в интимае, что не всегда благополучно отражается на степени восстановления кровотока.

В других исследованиях было показано, что гиалуронат и версикан могут способствовать пролиферации, миграции гладкомышечных клеток, адгезии макрофагов стенок артерий [14]. При этом важная роль в этих взаимодействиях отводится, как полагают, CD44 (рецептору гиалуроната), который может регулировать пролиферативную или миграционную активность гладкомышечных клеток, прежде всего, за счет тромбоцитарного фактора роста (PDGF). Применение рапамицина, препарата, используемого для профилактики рестенозирования сосудов, ингибирует синтез гиалуроната гладкими миоцитами. В то же время, блокирование рецепторов версикана данным фармакологическим препаратом позволяет притормозить пролиферацию гладкомышечных клеток стенок сосудов. Авторы делают вывод о том, что синтез гиалуроновой кислоты и версикана являются взаимосвязанными процессами, обусловленными действием провоспалительных ростовых факторов, таких как PDGF и трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta$ ) [14].

Крайне интересной представляется экспериментальная научно-исследовательская работа группы авторов, посвященная использованию технологии сосудисто-тканевой инженерии, с формированием полноценной модели артерии, полноценной для использования в качестве шунта. В этой связи авторы предлагают использовать шунт, обогащенный гиалуроновой кислотой, приготовленный по технологии 3D-матрицы [15]. Основная задача, которая стоит при изготовлении данных высококачественных шунтов, состоит в возможной биодеградации экстрацеллюлярного матрикса с ремоделированием матрицы шунта и формированием эластического каркаса.

В эксперименте на животных (свиньях) было показано, что такие шунты, установленные по типу «конец-в-конец» в общей сонной артерии, были функциональны, проходимы. Для уточнения развития возможного сужения просвета сосуда после операций проводилось duplexное сканирование через 15 дней, 5 месяцев, которое не выявило признаков стенозирования, аневризматического выпячивания стенки артерии. В 3 наблюдениях наблюдалось развитие тромбоза шунта с неполным сужением просветов артерий, что было подтверждено при морфологическом исследовании сосудов.

Спустя 5 месяцев после операций биоматериал в зоне шунта был замещен сформированной неоартерией, представленной зрелыми гладкомышечными клетками, коллагеновыми и эластическими волокнами, с разграничением сосудистых слоев. Авторы данного экспериментального исследования считают, что использование шунтов, обработанных гиалуроновой кислотой, может

позволить эффективно восстановить сосудистый кровоток за счет формирования неоартериальной стенки в области анастомоза [15].

Как известно, пролиферация и миграция гладкомышечных клеток представляют собой два основных процесса в развитии ИГ, которые в свою очередь приводят к недостаточности функции шунта.

Есть литературные данные, свидетельствующие о том, что низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, дальтепарин) ингибируют процессы пролиферации и миграции гладкомышечных клеток в экспериментах на животных, но не у человека [16]. Авторы провели сравнительное исследование, посвященное влиянию низкомолекулярных гепаринов и нефракционированного гепарина на развитие ИГ и установили, что действие последнего является более значимым для профилактики пролиферативного потенциала гладкомышечных клеток.

По их мнению, низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, дальтепарин) не оказывают выраженного воздействия на процессы пролиферации гладкомышечных клеток. Важно отметить, что сигнальная трансдукция с участием механизма МАРК-ЕРК также была подвержена слабым изменениям. Что же касается процесса миграции гладкомышечных клеток, то было отмечено, что наблюдалось его слабое снижение, что было подтверждено использованием методов проточной цитометрии и ПЦР «real time» (в реальном времени) [16].

В то же время нефракционированный гепарин во всех случаях подавлял процессы пролиферации, миграции и сигнальной трансдукции гладкомышечных клеток с участием механизма МАРК-ЕРК [16].

Кроме гиалуроновой кислоты, в стенке артерий существуют другие производные ГАГ — бигликаны, основная роль которых заключается в пространственной организации молекул экстрацеллюлярного матрикса, препятствующих накоплению проатерогенных веществ, таких как аполипопротеин В (липопротеины). В этой связи обсуждается дефицит бигликана в развитии прогрессирования атеросклероза и аневризм стенок артерий [17]. Однако до настоящего времени остаются неясными механизмы поражения эластических и коллагеновых волокон. Возможно, это обусловлено участием различных

типов гладкомышечных клеток (секреторного, контрактного типов) в продукции бигликана в стенках сосудов. Поэтому эти вопросы требуют своего дальнейшего исследования.

Таким образом, обзор современной литературы, посвященной изучению роли гликозаминогликанов в генезе интимальной гиперплазии артерий, показал, что данные вещества играют немаловажное значение в структурной перестройке сосудов. ГАГ — это гетерогенное семейство протеогликанов, представленных гиалуроновой кислотой, производными гепаран-сульфата и дерматан-сульфата. Научные работы, посвященные роли ГАГ в генезе интимальной гиперплазии, основаны на экспериментальных данных. В то же время результатов проведенных сравнительных клинко-морфологических данных в доступной литературе не приведено [18,19].

В этой связи следует обратить особое внимание на участие ГАГ в клеточно-межклеточных взаимодействиях стенок артерий, включающих процессы пролиферации, миграции, сигнальной трансдукции гладкомышечных клеток, эндотелиоцитов, тромбоцитов. Несомненно, предпринимаемые попытки создания шунта 3D с гиалуронатом, аторвастатином могут быть использованы в клинике для полноценного и долговременного их использования, что может предотвратить вероятность развития рестенозирования артерий.

Теоретическое обоснование применения ингибиторов гликозаминогликанов в клинической практике врачей-кардиологов, кардиохирургов, с одной стороны, могут позволить сократить вероятность возникновения ранних тромбозов артериального шунта, а с другой снизить риск пролиферативных процессов гладкомышечных клеток в интимальной оболочке артерий, позволяющих рационально прогнозировать риск возникновения рестенозирования пораженных сосудов, лежащих в основе возникновения интимальной гиперплазии.

Настоящее исследование является теоретической платформой для дальнейшего изучения интимальной гиперплазии, что может найти практическое применение у пациентов с ишемической болезнью сердца высокого хирургического риска.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Григорян Г.Р., Белов Ю.В. Поражение венозных аортокоронарных шунтов и преимущества аутоартериальной реваскуляризации. // *Кардиология*. – 2005. – No 10. – С. 97–100.
2. Kinoshita T, Asai T, Suzuki T, Van Phung D. Histomorphology of right versus left internal thoracic artery and risk factors for intimal hyperplasia. // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2014. – V.45(4). – P. 726-731. Doi:10.1093/ejcts/ezt430
3. Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Бранд Я.Б. Хирургия коронарных артерий – крайности и алгоритмы реваскуляризации. // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2001. – No. 2. – С. 13–17.
4. Тодоров С.С., Сидоров Р.В., Щетко В.Н., Шлык И.Ф., Поспелов Д.Ю. Роль клеточно-межклеточных взаимоотношений в развитии интимальной гиперплазии вну-

## REFERENCES

1. Belov YuV, Grigoryan GR. Diseases of Aortocoronary Grafts and Benefits of Autoarterial Revascularization. *Cardiology*. 2005;(10):97–100. (in Russ.)
2. Kinoshita T, Asai T, Suzuki T, Van Phung D. Histomorphology of right versus left internal thoracic artery and risk factors for intimal hyperplasia. *Europ.J.of Cardio-Thoracic Surgery*. 2014;45(4):726-731. Doi:10.1093/ejcts/ezt430
3. Akchurin RS, Shiryayev AA, Brand YaB. Surgery of the coronary arteries – the extremes and algorithms revascularization. *Thoracic and cardiovascular surgery*. 2001;(2):13–17. (in Russ.)
4. Todorov SS, Sidorov RV, Schetko VN, Shlyk IF. The role of cell-intercellular relations in the development of intimal hyperplasia in the internal thoracic artery. *Bulletin of*

- тренней грудной артерии. // *Вестник национального медико-хирургического центра им.Н.И.Пирогова*. - 2017. - т.12. №3. - С.70-72.
5. Chardigny C., Jebara V.A., Acar C., Descombes J.J., Verbeuren T.J., et al. Vasoreactivity of the radial artery: comparison with the internal mammary and gastroepiploic arteries with implications for coronary artery surgery. // *Circulation*. - 1993 - V.88. - P. 115-127.
  6. Raddy S., Kumar P., Prasad K. Histomorphometric and sympathetic innervation of the human internal thoracic artery // *Clinics (SanPaulo)*. - 2011. - V.66(1). - P.131-6.
  7. Ribairo M.F., Kneubil M.C., Aquino G.N., Gomes G.N., Mazzilli P., et al. Histomorphometric differences between the left and right internal thoracic arteries in humans. // *Rev Bras Cir Cardiovasc*. - 2008. - V.23(1). - P. 1-6
  8. Bely M., Apathy A. Monckebergssclerosis - crystal-induced angiopathy. // *Orv Hetil*. - 2013. - V.154(23). - P.908-13. doi: 10.1556/OH.2013.29628.
  9. Rahmani M., McDonald P.C., Wong B.W., McManus B.M. Transplant vascular disease: role of lipids and proteoglycans. // *Can J Cardiol*. - 2004. - V.20, Suppl B. - P.58B-65B.
  10. Sadowitz B., Seymour K., Gahtan V., Maier K.G. The role of hyaluronic acid in atherosclerosis and intimal hyperplasia. // *J Surg Res*. - 2012. - V.173(2). - P.e63-72. doi: 10.1016/j.jss.2011.09.025
  11. Marzoll A., Nagy N., Wördehoff L., Dai G., Fries S., et al. Cyclooxygenase inhibitors repress vascular hyaluronan-synthesis in murine atherosclerosis and neointimal thickening. // *J Cell Mol Med*. - 2009. - V.13(9B). - P.3713-9. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00736
  12. Bahcivan M., Yucel S., Kefeli M., Gol M.K., Can B., Kecerligil H.T. Inhibition of vein graft intimal hyperplasia by periaortical application of hyaluronic acid-carboxymethyl cellulose: an experimental study. // *Scand Cardiovasc J*. - 2008. - V.42(2). - P.161-5. doi: 10.1080/14017430701747108
  13. Mylonaki I., Strano F., Deglise S., Allémann E., Alonso F., et al. Perivascular sustained release of atorvastatin from a hydrogel-microparticle delivery system decreases intimal hyperplasia. // *J Control Release*. - V.232. - P.93-102. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.04.023
  14. Wight T.N. Arterial remodeling in vascular disease: a key role for hyaluronan and versican. // *Front Biosci*. - 2008. - V.13. - P.4933-7.
  15. Ellensen V.S., Abrahamsen I., Lorens J., Jonung T. Effects of enoxaparin and dalteparin on proliferation and migration of patient-derived vascular smooth muscle cells. // *Vasa*. - 2014. - V.43(2). - P.124-31. doi: 10.1024/0301-1526/a000338.
  16. Tang T., Thompson J.C., Wilson P.G., Yoder M.H., Müller J., et al. Biglycan deficiency: increased aortic aneurysm formation and lack of atheroprotection. // *J.Mol.Cell Cardiol*. - 2014. - V.75. - P.174-180. Doi:10.1016/j.yjmcc2014.07.014
  17. Che H.L., Bae I.H., Lim K.S., Song I.T., Lee H., et al. Therapeutic Effect of Akt1 siRNA Nanoparticle Eluting Coronary Stent on Suppression of Post-Angioplasty Restenosis. // *J Biomed Nanotechnol*. - 2016. - V.12(6). - P.1211-22.
  18. Oberkersch R., Maccari F., Bravo A.I., Volpi N., Gazzaniga S., Calabrese G.C. Atheroprotective remodelling of vascular dermatan sulphate proteoglycans in response to hypercholesterolaemia in a rat model. // *Int J Exp Pathol*. - 2014. - V.95(3). - P.181-90. doi: 10.1111/iep.12072
  19. Pirogov National Medical & Surgical Center. 2017;12(3):70-72. (in Russ.)
  20. Chardigny C., Jebara V.A., Acar C., Descombes J.J., Verbeuren T.J., et al. Vasoreactivity of the radial artery: comparison with the internal mammary and gastroepiploic arteries with implications for coronary artery surgery. *Circulation*. 1993;88:115-127.
  21. Raddy S., Kumar P., Prasad K. Histomorphometric and sympathetic innervation of the human internal thoracic artery. *Clinics (SanPaulo)*. 2011;66(1):131-6.
  22. Ribeiro M.F., Kneubil M.C., Aquino M.S., Gomes G.N., Mazzilli P., et al. Histomorphometric differences between the left and right internal thoracic arteries in humans. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2008;23(1):1-6.
  23. Bely M., Apathy A. Monckebergssclerosis - crystal-induced angiopathy. *Orv Hetil*. 2013;154(23):908-13. doi: 10.1556/OH.2013.29628.
  24. Rahmani M., McDonald P.C., Wong B.W., McManus B.M. Transplant vascular disease: role of lipids and proteoglycans. *Can J Cardiol*. 2004;20:58B-65B.
  25. Sadowitz B., Seymour K., Gahtan V., Maier K.G. The role of hyaluronic acid in atherosclerosis and intimal hyperplasia. *J Surg Res*. 2012;173(2):e63-72. doi: 10.1016/j.jss.2011.09.025
  26. Marzoll A., Nagy N., Wördehoff L., Dai G., Fries S., et al. Cyclooxygenase inhibitors repress vascular hyaluronan-synthesis in murine atherosclerosis and neointimal thickening. *J Cell Mol Med*. 2009;13(9B):3713-9. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00736
  27. Bahcivan M., Yucel S., Kefeli M., Gol M.K., Can B., Kecerligil H.T. Inhibition of vein graft intimal hyperplasia by periaortical application of hyaluronic acid-carboxymethyl cellulose: an experimental study. *Scand Cardiovasc J*. 2008;42(2):161-5. doi: 10.1080/14017430701747108
  28. Mylonaki I., Strano F., Deglise S., Allémann E., Alonso F., et al. Perivascular sustained release of atorvastatin from a hydrogel-microparticle delivery system decreases intimal hyperplasia. *J Control Release*. 2016;232:93-102. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.04.023
  29. Wight T.N. Arterial remodeling in vascular disease: a key role for hyaluronan and versican. *Front Biosci*. 2008;13:4933-7.
  30. Ellensen V.S., Abrahamsen I., Lorens J., Jonung T. Effects of enoxaparin and dalteparin on proliferation and migration of patient-derived vascular smooth muscle cells. *Vasa*. 2014;43(2):124-31. doi: 10.1024/0301-1526/a000338
  31. Tang T., Thompson J.C., Wilson P.G., Yoder M.H., Müller J., et al. Biglycan deficiency: increased aortic aneurysm formation and lack of atheroprotection. *J.Mol.Cell Cardiol*. 2014;75:174-180. Doi:10.1016/j.yjmcc2014.07.014
  32. Che H.L., Bae I.H., Lim K.S., Song I.T., Lee H., et al. Therapeutic Effect of Akt1 siRNA Nanoparticle Eluting Coronary Stent on Suppression of Post-Angioplasty Restenosis. *J Biomed Nanotechnol*. 2016;12(6):1211-22.
  33. Oberkersch R., Maccari F., Bravo A.I., Volpi N., Gazzaniga S., Calabrese G.C. Atheroprotective remodelling of vascular dermatan sulphate proteoglycans in response to hypercholesterolaemia in a rat model. *Int J Exp Pathol*. 2014;95(3):181-90. doi: 10.1111/iep.12072

**Информация об авторах**

**Тодоров Сергей Сергеевич**, д.м.н., руководитель морфологического отдела, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: sertodorov@gmail.ru.

**Сидоров Роман Валентинович**, д.м.н., доцент кафедры хирургических болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: romas-64@mail.ru.

**Талалаев Егор Павлович**, аспирант кафедры хирургических болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: talalaev.egor@list.ru.

**Шлык Ирина Федоровна**, к.м.н., врач-кардиолог, Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: sushkinaif@mail.ru.

**Information about the authors**

**Sergey S. Todorov**, PhD, head of morphological Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: sertodorov@gmail.ru.

**Roman V. Sidorov**, PhD, associate Professor of the surgical diseases chair No2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: romas-64@mail.ru.

**Egor P. Talalaev**, post-graduate student of the surgical diseases chair No2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: talalaev.egor@list.ru.

**Irina F. Shlyk**, PhD, cardiologist, Rostov regional clinical hospital, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: sushkinaif@mail.ru.

*Получено / Received: 19.06.2018*

*Принято к печати / Accepted: 04.07.2018*