

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.3.CLIN.10>

ORIGINAL ARTICLE

УДК 616.127

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОСТИНФАРКТНОГО МИОКАРДА
И СОСУДИСТО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ ФАКТОР РОСТА: ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ?А.М. Воробьев¹, В.И. Рузов², А.С. Салмин³, М.А. Мельникова¹¹Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска, Ульяновск, Россия²Ульяновский государственный университет, Институт медицины экологии и физической культуры, Ульяновск, Россия³Ульяновская областная клиническая больница, Ульяновск, Россия

Резюме. Цель исследования: выявить связь сывороточной концентрации сосудисто-эндотелиального фактора роста с структурно-функциональным состоянием миокарда у пациентов в постинфарктном периоде на этапе реабилитации. **Материалы и методы.** Обследовано 94 пациента на амбулаторно-поликлиническом этапе реабилитации после стентирования ad hoc через 6 недель после инфаркта миокарда, 10 здоровых добровольцев без соматической патологии. Всем участникам исследования проводилась стандартная трансторакальная эхокардиография с определением толщины эпикардиального жира, определение концентрации сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) в периферической крови методом иммуноферментного анализа. **Результаты и обсуждение.** Выявленные в ходе исследования значения сосудисто-эндотелиального фактора роста выше медианных ассоциировались с меньшей фракцией и фракцией укорочения левого желудочка, что косвенно может свидетельствовать о более выраженной экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка. Оценивая параметры диастолической дисфункции левого желудочка в группах с разным содержанием VEGF, не было выявлено достоверных различий у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда. Корреляционных взаимосвязей между содержанием VEGF и толщиной эпикардиальной жировой ткани не было выявлено ни среди пациентов, ни в контрольной группе. **Выводы.** Повышенные значения VEGF у пациентов с ишемической болезнью сердца на 6 неделе реабилитации сопровождалась систолической дисфункцией левого желудочка в отличие от диастолической. Не выявлено прямой взаимосвязи между толщиной эпикардиального жира и содержанием VEGF в сыворотке крови пациентов с ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: постинфарктное состояние, сосудисто-эндотелиальный фактор роста, VEGF, эпикардиальный жир.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо.

Для цитирования: Воробьев А.М., Рузов В.И., Салмин А.С., Мельникова М.А. Структурно-функциональное состояние постинфарктного миокарда и сосудисто-эндотелиальный фактор роста: есть ли связь? *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2023;13(3). <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.3.CLIN.10>

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF POSTINFARCTION MYOCARDIUM
AND VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR: IS THERE A CONNECTION?A.M. Vorob'ev¹, V.I. Ruzov², A.S. Salmin³, M.A. Mel'nikova¹¹Central City Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia²Ulyanovsk State University, Institute of Medicine, Ecology and Physical Education, Ulyanovsk, Russia³Reginal Clinical Hospital of Ulyanovsk, Ulyanovsk, Russia

Abstract. Purpose of the study. To reveal the relationship between the serum concentration of vascular endothelial growth factor and the structural and functional state of the myocardium in patients in the post-infarction period at the stage of rehabilitation. **Materials and methods.** We examined 94 patients at the outpatient stage of rehabilitation after ad hoc stenting 6 weeks after myocardial infarction, 10 healthy volunteers without somatic pathology. All participants in the study underwent standard transthoracic echocardiography with assessment of thickness of epicardial fat, assessment of the concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF) in peripheral blood by ELISA. **Results and discussion.** VEGF values above the median values were associated with lower left ventricular ejection fraction and left ventricular fraction shortening, which indirectly may indicate a more pronounced expression of VEGF in patients with left ventricular systolic dysfunction. Assessing the parameters of LV diastolic dysfunction in groups with different levels of VEGF, no significant differences were found in patients after myocardial infarction. Correlation relationships between the content of VEGF and the thickness of epicardial adipose tissue were not found either among patients or in the control group. **Conclusions.** Elevated VEGF values in patients with coronary artery disease at the 6th week of rehabilitation were accompanied by left ventricle systolic dysfunction, in contrast to diastolic dysfunction. There was no direct correlation between the thickness of epicardial fat and the concentration of VEGF in the blood serum in patients with coronary artery disease.

Key words: postinfarction state, vascular endothelial growth factor, VEGF, epicardial fat.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Vorob'ev A.M., Ruzov V.I., Salmin A.S., Mel'nikova M.A. Structural and functional state of postinfarction myocardium and vascular endothelial growth factor: is there a connection? *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(3). <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.3.CLIN.10>

Введение

Известно, что воспалительные процессы играют важную роль при развитии атеросклероза и ишемической болезни сердца [1]. Последние годы растет интерес к изучению новых сывороточных биомаркеров, играющих важнейшую роль в процессах воспаления при различных состояниях: ожирение, псориаз, воспалительные заболевания кишечника и атеросклероз [2]. Одним из таких биомаркеров является сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF), который стимулирует формирование новых сосудов и способствует образованию нового сосудистого русла, а его экспрессия, чаще всего в ответ на гипоксию, имеет протективную роль при некрозе тканей [3].

Диагностическое и прогностическое значения содержания VEGF при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы до настоящего времени исследованы недостаточно. По мнению ряда исследователей, пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) имеют достоверно большую сывороточную концентрацию VEGF в периферической крови [4], особенно в случае наличия острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда [5, 6]. В экспериментальных работах показана связь ишемии миокарда с увеличением концентрации VEGF в зоне непосредственного некроза [7], что некоторые авторы связывают с кардиопротективным эффектом VEGF [8].

Сведения о взаимосвязи между миокардиальной дисфункцией и VEGF у пациентов с ИБС ограничены и противоречивы. Лишь в единичных работах указывается на низкие значения VEGF при застойной сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса (ФВ), однако достоверной корреляционной связи VEGF и ФВ или BNP выявлено не было [9]. Другие авторы указывают, что пациенты, перенесшие острый коронарный синдром (ОКС), с уровнем VEGF-A выше медианного имели достоверно более высокую смертность [10].

Известно, что эпикардиальная жировая ткань играет важную роль в развитии коронарного атеросклероза [11], однако до настоящего времени взаимосвязь VEGF и эпикардиального ожирения не определена. Как известно, висцеральная жировая ткань (в частности эпикардиальная), в отличие от подкожной, является активной инкретирующей тканью, которая самостоятельно выделяет в кровь ангиогенные факторы такие как VEGF, матриксные металлопротеиназы и т.п. [12]. Некоторые авторы, изучавшие содержание VEGF в различных тканях пациентов с ИБС, рапортуяют, что наибольшая концентрация сосудисто-эндотелиального фактора роста была выявлена в эпикардиальной жировой ткани в сравнении с тимальной жировой тканью, подкожным жиром и даже периферической кровью [13]. Другие исследования показывают, что повышенные значения VEGF могут указывать на более выраженное эпикардиальное ожирение [14]. В настоящее время роль VEGF в процессах воспаления до конца не определена, авторы некоторых исследований указывают на важную, но в то же время неоднозначную роль VEGF как медиатора внутрисосудистого воспаления [15].

Особый интерес представляет изучение VEGF в качестве биомаркера компенсаторно-адаптационных и дезадаптационных механизмов ремоделирования миокарда.

Наличие противоречивых данных в существующей научной литературе послужили основанием для проверки гипотезы о связи VEGF со структурно-функциональными изменениями постинфарктного миокарда.

Цель исследования: выявить связь сывороточной концентрации сосудисто-эндотелиального фактора роста с структурно-функциональным состоянием миокарда у пациентов в постинфарктном периоде на этапе реабилитации.

Материалы исследования

Обследовано 94 пациента через 6 недель после перенесенного инфаркта миокарда со стентированием коронарных артерий ad hoc. Средний возраст пациентов составил $56,0 \pm 9,4$ года, преобладали мужчины – 66 (70,2 %) человек. Все пациенты находились на стандартной терапии после перенесенного инфаркта миокарда согласно действующим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ.

Контрольную группу составили 10 добровольцев без соматической патологии. Средний возраст контрольной группы составил $51,4 \pm 2,4$ года.

Все участники исследования подписывали информированное согласие. Исследование соответствовало этическим принципам Хельсинкской декларации и одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета (закключение №12 от 05 декабря 2020 года).

Сопутствующая патология представлена в виде контролируемой гипертонической болезни в 79,8 % ($n = 75$) случаев, сахарного диабета 2 типа – в 13,8 % ($n = 13$) случаев. 11 % пациентов имели III ФК хронической сердечной недостаточности, 29 % – II ФК, 60 % имели I ФК. 87,2 % ($n = 82$) пациентов имели I стадию сердечной недостаточности, 12,8 % ($n = 12$) – IIА стадию (застой по малому кругу кровообращения), признаков правожелудочковой недостаточности у пациентов выявлено не было. Избыточная масса тела выявлена у 42,5 % ($n = 40$) пациентов, ожирение I степени – у 34 % ($n = 32$). Нормальная масса тела была у 23,5 % ($n = 22$) пациентов.

Структурно-функциональное исследование сердца (эхокардиография) проводилось в покое на аппарате Toshiba Xario SSA-660A (Япония). Эпикардиальный жир определялся как эхонегативное пространство между стенкой миокарда и висцеральным листком перикарда, визуализировался за свободной стенкой правого желудочка в В-режиме с использованием парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка (ЛЖ) в конце систолы.

Сывороточная концентрация VEGF-A оценивалась с использованием набора реактивов Вектор-Бест (Россия) (чувствительность – 10 пг/мл, диапазон измерений – 0–2000 пг/мл) на иммуноферментном анализаторе Hospitex diagnostics Plate Screen (Италия).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программ STATISTICA 12 и Microsoft Excel. Показатели представлены данными среднего и стандартного

отклонения ($M \pm SD$). Качественные показатели представлялись в виде доли (%) от общего числа пациентов по выборке или в соответствующей группе. Для сравнения показателей двух групп использовались тест Вилкоксона, тест Манна – Уитни и его модификация U-тест Манна – Уитни. В случае распределения, близкого к нормальному, для сравнения двух выборок использовали также критерий Стьюдента. Корреляционный анализ проводился с использованием ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В настоящее время рядом исследователей за пороговые значения VEGF принята концентрация в сыворотке

крови – 300 пг/мл [16, 17]. Полученные нами данные показали достоверные различия по уровню VEGF между пациентами с ИБС и здоровыми лицами – $365,7 \pm 263,2$ vs. $184,3 \pm 184,2$ пг/мл ($p = 0,02$) соответственно, что согласуется с данными литературы [5].

Учитывая отсутствие общепринятых пороговых значений, в рамках нашего исследования по сопоставлению параметров сердца и данного биомаркера, все пациенты были разделены на две группы по концентрации VEGF по медиане: 1 группа – менее 289 пг/мл ($n = 47$), 2 группа – более 289 пг/мл ($n = 47$). Сравнительная характеристика между группами 1 и 2 отображена в таблице 1.

Таблица 1. Постинфарктный миокард и сосудисто-эндотелиальный фактор роста ($M \pm SD$)

Table 1. Postinfarction myocardium and vascular endothelial growth factor ($M \pm SD$)

Показатель	VEGF < 289 пг/мл ($n = 47$)	VEGF > 289 пг/мл ($n = 47$)	Контрольная группа ($n = 10$)
ФВ ЛЖ, %	$55,6 \pm 7,2^*$	$49,4 \pm 7,9^*$	$63,5 \pm 3,4$
ФУ ЛЖ, %	$31,4 \pm 4,8^*$	$27,1 \pm 5,3^*$	$35,74 \pm 2,05$
ИЛС	$1,38 \pm 0,41$	$1,46 \pm 0,34$	$1,00 \pm 0$
КДР, мм	$53,6 \pm 4,2$	$52,9 \pm 3,2$	$49,4 \pm 3,0$
КСР, мм	$37,2 \pm 4,5$	$38,9 \pm 4,3$	$31,6 \pm 1,2$
КДО, мл	$140,9 \pm 25,7$	$134,9 \pm 18,5$	$115,4 \pm 18,0$
КСО, мл	$58,4 \pm 18,3$	$65,84 \pm 16,9$	$56,8 \pm 10,8$
УО, мл	$82,6 \pm 13,6^*$	$69,1 \pm 11,9^*$	$75,4 \pm 14,7$
ИОЛП, мл/м ²	$30,8 \pm 9,4$	$30,2 \pm 8,1$	$20,5 \pm 4,1$
ИММЛЖ, мм/м ²	$114,0 \pm 41,7$	$107,3 \pm 23,4$	$77,82 \pm 7,87$
ОТС	$0,42 \pm 0,03$	$0,42 \pm 0,04$	$0,38 \pm 0,01$
Е/А	$0,99 \pm 0,44$	$0,97 \pm 0,39$	$1,02 \pm 0,17$
Е, см/с	$70,4 \pm 15,4$	$67,8 \pm 20,3$	$76,87 \pm 15,6$
е` среднее, см/с	$9,24 \pm 2,32$	$8,13 \pm 2,21$	$12,12 \pm 1,93$
Е/е`	$7,89 \pm 2,15$	$9,15 \pm 4,16$	$6,46 \pm 1,42$
DT, мс	$188,2 \pm 29,3$	$181,8 \pm 25,9$	$184,57 \pm 17,48$
IVRT, мс	$87,3 \pm 25,5$	$82,7 \pm 18,9$	$74,43 \pm 4,98$

Примечание: * – статистически достоверные различия между группами пациентов ($p < 0,05$). ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФУ ЛЖ – фракция укорочения левого желудочка, ИЛС – индекс локальной сократимости, КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, УО – ударный объем, ИОЛП – индексированный объем левого предсердия, ИММЛЖ – индексированная масса миокарда левого желудочка, ОТС – относительная толщина стенки, Е/А – отношение максимальной скорости кровотока раннего диастолического наполнения к максимальной скорости кровотока позднего наполнения ЛЖ, Е – максимальная скорость кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ, е` среднее – усредненная скорость раннего диастолического движения кольца митрального клапана, Е/е` – давление наполнения ЛЖ, DT – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ, IVRT – время изоволюметрического расслабления ЛЖ.

Как видно из таблицы 1, пациенты с концентрацией VEGF более 289 пг/мл характеризовались достоверно меньшей ФВ ЛЖ по сравнению с пациентами, у которых концентрация была менее 289 пг/мл, – $49,4 \pm 7,9$ vs. $55,6 \pm 7,2$ %. Такая же направленность различий отмечалась относительно ФУ левого желудочка – $27,1 \pm 5,3$ vs. $31,4 \pm 4,8$ %. В поддержку гипотезы о взаимосвязи VEGF и систолической функции ЛЖ говорят достоверно ($p < 0,01$) более низкие значения ударного объема у пациентов со значениями VEGF выше медианных – $69,1 \pm 11,9$ vs. $82,6 \pm 13,6$ мл. В отличие от КДО наблюдалась тенденция к увеличению КСО у пациентов с повышенными значениями VEGF ($p = 0,07$), что также может указывать на нарушенную сократительную способность ЛЖ. По данным литературы, в экспериментальных работах на крысах было показано, что внутривенное введение VEGF дозозависимым образом снижает сердечный выброс и ударный

объем ЛЖ [18], что может указывать на кардиодепрессивный эффект повышенных концентраций VEGF в периферической крови.

При проведении однофакторного корреляционного анализа не было выявлено прямой взаимосвязи между ФВ ЛЖ и концентрацией VEGF, однако была выявлена отрицательная слабая корреляционная связь между фракцией укорочения и концентрацией VEGF ($r = -0,31$, $p < 0,05$). Редкие работы освещают вопрос взаимосвязи функции левого желудочка и концентрации VEGF, так César Ríos-Navarro и соавторы [19] продемонстрировали обратную корреляционную связь VEGF-A и систолической функции ЛЖ в эксперименте с мышами, однако следует отметить, что данная взаимосвязь была обнаружена только при инфаркте миокарда с последующей реперфузией. В другой работе, где изучалась связь VEGF со структурно-функциональными параметрами миокарда у пациентов с ГКМП,

также были выявлены повышенные значения VEGF у пациентов со сниженной ФВ, ФУ ЛЖ [20].

Таким образом, выявленные в ходе исследования значения VEGF выше медианных ассоциировались с меньшей ФВ ЛЖ и ФУ ЛЖ, что косвенно может свидетельствовать о более выраженной экспрессии VEGF у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ. Результаты исследования согласуются с данными других исследователей [20, 21].

Оценивая параметры диастолической дисфункции ЛЖ в группах с разным содержанием VEGF, не было выявлено достоверных различий у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда (табл. 1). Данный факт представляет особый интерес, учитывая многочисленные работы, демонстрирующие усугубление диастолической дисфункции у пациентов, принимающих анти-VEGF препараты (сунитиниб, сорафениб, бевацизумаб и др.) [22, 23].

Доказано, что эпикардиальная жировая ткань активно участвует в процессах клеточного воспаления в миокарде [25] и, учитывая доказанную провоспалительную активность VEGF [15], можно предположить взаимосвязь толщины эпикардиального жира и содержания VEGF в периферической крови у пациентов с ИБС. В литературе существуют противоречивые данные о наличии взаимосвязи

между содержанием VEGF и объемом эпикардиальной жировой ткани [14, 26].

В рамках нашего исследования, оценивая группы с содержанием VEGF выше и ниже медианных значений (289 пг/мл) относительно толщины эпикардиального жира, не было выявлено значимых различий – $3,88 \pm 1,33$ vs. $4,08 \pm 1,17$ мм соответственно. Корреляционных взаимосвязей между содержанием VEGF и толщиной эпикардиальной жировой ткани не было выявлено ни среди пациентов, ни в контрольной группе. Таким образом, наши данные согласуются с данными литературы, где не было выявлено достоверной взаимосвязи между объемом эпикардиальной жировой ткани и VEGF.

Выводы

1. Повышенные значения VEGF у пациентов с ишемической болезнью сердца на 6 неделе реабилитации сопровождалась систолической дисфункцией левого желудочка в отличие от диастолической.

2. Не выявлено прямой взаимосвязи между толщиной эпикардиального жира и содержанием VEGF в сыворотке крови пациентов с ишемической болезнью сердца.

Литература [References]

- Басалай О. Н., Бушма М. И., Борисенко О. А. Роль воспаления в патогенезе ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда. *Медицинские новости*. 2020;6(309):13-18. [Basalay O. N., Bushma M. I., Borisenok O. A. Rol' vospaleniya v patogeneze ishemicheskoy bolezni serdtsa i infarkta miokarda. *Meditsinskie novosti*. 2020;6(309):13-18. (In Russ)]
- Shaik-Dasthagirisahab Y.B., Varvara G., Murmura G., Saggini A., Potalivo G., Caraffa A. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF), mast cells and inflammation. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2013;26(2):327-35. <https://doi.org/10.1177/039463201302600206>
- Bates D.O. Vascular endothelial growth factors and vascular permeability. *Cardiovasc Res*. 2010;87(2):262-271. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq105>
- Климонтов В.В., Тян Н.В., Орлов Н.Б., Прокофьев В.Ф., Мякина Н.Е., Булumbaева Д.М. и др. Взаимосвязь уровня фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови и полиморфизма гена VEGFA с ишемической болезнью сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*. 2017;57(5):17-22. [Klimontov V.V., Tyan N.V., Orlov N.B., Prokof'ev V.F., Myakina N.E., Bulumbaeva D.M. i dr. Vzaimosvyaz' urovnya faktora rosta endoteliya sosudov v syvorotke krovi i polimorfizma gena VEGFA s ishemicheskoy boleznyu serdtsa u bol'nykh sakharным диабетом 2-go tipa. *Kardiologiya*. 2017;57(5):17-22. (In Russ)] <https://doi.org/10.18565/cardio.2017.5.17-22>
- Huang A., Qi X., Cui Y., Wu Y., Zhou S., Zhang M. Serum VEGF: Diagnostic Value of Acute Coronary Syndrome from Stable Angina Pectoris and Prognostic Value of Coronary Artery Disease. *Cardiol Res Pract*. 2020;2020:6786302. <https://doi.org/10.1155/2020/6786302>
- Hojo Y., Ikeda U., Zhu Y., Okada M., Ueno S., Arakawa H. et al. Expression of vascular endothelial growth factor in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(4):968-973. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00632-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00632-4)
- Zou J., Fei, Q., Xiao H., Wang H., Liu K., Liu M. et al. VEGF-A promotes angiogenesis after acute myocardial infarction through increasing ROS production and enhancing ER stress-mediated autophagy. *J Cell Physiol*. 2019;234:17690–17703. <https://doi.org/10.1002/jcp.28395>
- Messadi E., Aloui Z., Belaidi E., Vincent M.P., Couture-Lepetit E., Waeckel L. et al. Cardioprotective effect of VEGF and venom VEGF-like protein in acute myocardial ischemia in mice: effect on mitochondrial function. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2014;63(3):274-281. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000045>
- Arakawa H., Ikeda U., Hojo Y., Ueno S., Nonaka-Sarukawa M., Yamamoto K. et al. Decreased serum vascular endothelial growth factor concentrations in patients with congestive heart failure. *Heart*. 2003;89(2):207-208. <https://doi.org/10.1136/heart.89.2.207>
- Palmer B. R., Paterson M. A., Frampton C. M., Pilbrow A. P., Skelton, L., Pemberton C. J. et al. Vascular endothelial growth factor-A promoter polymorphisms, circulating VEGF-A and survival in acute coronary syndromes. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254206. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254206>
- McKenney-Drake M.L., Rodenbeck S.D., Bruning R.S., Kole A., Yancey K.W., Alloosh M. et al. Epicardial adipose tissue removal potentiates outward remodeling and arrests coronary atherogenesis. *Ann Thorac Surg*. 2017;103:1622–1630. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.11.034>
- Venteclef, N., Guglielmi, V., Balse, E., Gaborit, B., Cotillard, A., Atassi, F. et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases. *European Heart Journal*. 2015;36(13):795–805. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv099>
- Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г., Фомина В.С., Ким К.Ф. Исследование фактора роста эндотелия сосудов у пациентов с ИБС, которым выполняется операция коронарного шунтирования. *Гены и Клетки*. 2019;14(1):68-71. [Shevchenko YU.L., Borshchev G.G., Fomina V.S., Kim K.F.. Investigation of vascular endothelial growth factor in patients with coronary heart disease undergoing coronary bypass surgery. *Genyikletki*. 2019; 14(1):68–71. (In Russ)] <https://doi.org/10.23868/201903009>
- Wu Q., Chen Y., Chen S., Wu X., Nong W. Correlation between adiponectin, chemerin, vascular endothelial growth factor and epicardial fat volume in patients with coronary artery disease. *Exp Ther Med*. 2020;19(2):1095-1102. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8299>
- Schlich R., Willems M., Greulich S., Ruppe F., Knoefel W.T., Ouwens D.M. et al. VEGF in the crosstalk between human adipocytes and smooth muscle cells: depot-specific release from visceral and perivascular adipose tissue. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:982458. <https://doi.org/10.1155/2013/982458>

- 16 Овчинникова Л.К., Костылева О.И., Тулеуова А.А., Грицкевич М.В., Ермилова В.Д., Кузнецова О.В. и др. Клиническое значение фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови и активатора плазминогена урокиназного типа в опухоли при локализованном раке молочной железы. *Вестник Тамбовского университета. Серия Естественные и технические науки*. 2016;21(2):511-519. [Ovchinnikova L.K., Kostyleva O.I., Tuleuova A.A., Grickevich M.V., Ermilova V.D., Kuznecova O.V. et al. Klinicheskoe znachenie faktora rosta endotelija sosudov v syvorotke krovi i aktivatora plazminogena urokinaznogo tipa v opuholi pri lokalizovannom rake molochnoj zhelezy. *Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya Estestvennye i tekhnicheskie nauki*. 2016;21(2):511-519. (In Russ)] <https://doi.org/10.20310/1810-0198-2016-21-2-511-519>
- 17 Papageorgiou M.V., Hadziyannis E., Tiniakos D., Georgiou A., Margariti A., Kostas A. et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor in non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(2):209-216. <https://doi.org/10.20524/aog.2016.0107>
- 18 Yang R., Thomas G.R., Bunting S., Ko A., Ferrara N., Keyt B. et al. Effects of vascular endothelial growth factor on hemodynamics and cardiac performance. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1996 Jun;27(6):838-44. <https://doi.org/10.1097/00005344-199606000-00011>
- 19 Ríos-Navarro C., Hueso L., Díaz A., Marcos-Garcés V., Bonanad C., Ruiz-Sauri A. et al. Role of antiangiogenic VEGF-A_{165b} in angiogenesis and systolic function after reperfused myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021;74(2):131-139. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.03.013>
- 20 Pudil R., Vasatova M., Fucikova A., Rehulkova H., Rehulka P., Palicka V. et al. Vascular Endothelial Growth Factor Is Associated with the Morphologic and Functional Parameters in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Biomed Res Int*. 2015;2015:762950. <https://doi.org/10.1155/2015/762950>
- 21 Marcos Garcés V., Ríos-Navarro C., Hueso L., Díaz A., Bonanad C., Ruiz-Sauri A. et al. Implication of anti-angiogenic VEGF-A165b in angiogenesis and systolic function after reperfused myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2020;41(2). <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.3645>
- 22 Michelongona A., Toutouzias K., Syntetos A., Tsiamis E., Kapelakis I, Zagouri F. et al. Echocardiography assessment of the impact of bevacizumab on systolic and diastolic function of left ventricle in patients with metastatic cancer. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012; 59(13):E1247. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(12\)61247-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(12)61247-9)
- 23 Yokoyama H., Shioyama W., Shintani T., Maeda S., Hirobe S., Maeda M. et al. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibitors Impair Left Ventricular Diastolic Functions. *International Heart Journal*. 2021;62(6):1297-1304. <https://doi.org/10.1536/ihj.21-307>
- 24 Гуленко О.Н., Девяткин А.А., Борискин П.В., Павлова О.Н., Леонов В.В., Каримова Р.Г. Исследование изменения активности глутатионпероксидазы в тканях сердца крыс при механическом воздействии на гематоофтальмический барьер. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2020;(5):36-44. [Gulenko O.N., Devyatkin A.A., Boriskin P.V., Pavlova O.N., Leonov V.V., Karimova R.G. Changes in glutathione peroxidase activity in cardiac tissues of rats in response to mechanical injury of the blood-ocular barrier. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (REHABILITATION, DOCTOR AND HEALTH)*. 2020;(5):36-44. (In Russ)]. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2020.5.3>
- 25 Matloch Z, Kotulák T, Haluzík M. The role of epicardial adipose tissue in heart disease. *Physiol Res*. 2016;65(1):23-32. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933036>
- 26 Girerd N., Scridon A., Bessière F., Chauveau S., Geloan A., Bousset L. et al. Periatrial epicardial fat is associated with markers of endothelial dysfunction in patients with atrial fibrillation. *PLoS One*. 2013;8(10):e77167. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077167>

Авторская справка**Воробьев Андрей Михайлович**

Врач-кардиолог, Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска, ул. Оренбургская, д. 27, Ульяновск, Россия, 432057. ORCID 0000-0002-7461-4780; Kreed73@yandex.ru

Вклад автора: постановка задач, анализ литературы.

Рузов Виктор Иванович

Д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, Ульяновский государственный университет, Институт медицины экологии и физической культуры, ул. Льва Толстого, д. 42, Ульяновск, Россия, 432017.

ORCID 0000-0001-7510-3504; viruzov@yandex.ru

Вклад автора: выполнение исследования, статистическая обработка.

Салмин Андрей Сергеевич

Врач-кардиолог, Ульяновская областная клиническая больница, ул. Третьего Интернационала, д. 7, Ульяновск, Россия 432017.

ORCID 0000-0002-7645-109X; Salmin737373@mail.ru

Вклад автора: верификация и обсуждение результатов.

Мельникова Мария Александровна

Канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики, Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска, ул. Оренбургская, д. 27, Ульяновск, Россия, 432057.

ORCID 0000-0001-7510-3504; maschulka1@rambler.ru

Вклад автора: подготовка выводов работы.

Author's reference**Andrey M. Vorobyov**

Cardiologist, Central City Clinical Hospital of Ulyanovsk, 27 Orenburgskaya str., Ulyanovsk, 432057, Russia.

ORCID 0000-0002-7461-4780; Kreed73@yandex.ru

Author's contribution: problem statement, literature analysis.

Viktor I. Ruzov

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Ulyanovsk State University, Institute of Environmental Medicine and Physical Culture, 42 Lev Tolstoy str., Ulyanovsk, 432017, Russia.

ORCID 0000-0001-7510-3504; viruzov@yandex.ru

Author's contribution: research execution, statistical processing.

Andrey S. Salmin

Cardiologist, Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, 7 Third International str., Ulyanovsk 432017, Russia.

ORCID 0000-0002-7645-109X; Salmin737373@mail.ru

Author's contribution: verification and discussion of results.

Maria A. Melnikova

Cand. Sci. (Med.), Doctor of Ultrasound diagnostics, Central City Clinical Hospital of Ulyanovsk, 27 Orenburgskaya str., Ulyanovsk, 432057, Russia.

ORCID 0000-0001-7510-3504; maschulka1@rambler.ru

Author's contribution: drawing conclusions.