

32. Titov V.N. Intima — biological sorption filter. Specificity of pathogens and biological classification of inflammatory lesions intima. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2003; 8: 40—3. (in Russian)
33. Aronov D.M., Lupanov V.P. Some aspects of the pathogenesis of atherosclerosis. *Kardiologiya i angiologiya*. 2011; 1: 11—22. (in Russian)
34. Zubova S.G., Okulov V.B. The role of adhesion molecules in the process of recognition of foreign macrophages and transformed mammalian cells. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2001; 121(1): 59—66. (in Russian)
35. Lankin V.Z., Tikhaze A.K., Kumsikova E.M. Capture cultured human monocytes-macrophages LDL enriched primary and secondary products of lipid svobodnoradikalnoo. *Kardiologicheskii vestnik*. 2012; 1: 1—4. (in Russian)
36. Mirzoyan E.N. *Studies in the History of Theoretical Biology*. Moscow: Nauka; 2006. (in Russian)
37. Lopez S., Bermudez B., Pacheco Y.M. et al. Dietary oleic and palmitic acids modulate the ratio of triacylglycerols to cholesterol in postprandial triacylglycerol-rich lipoproteins in men and cell viability and cycling in human monocytes. *J. Nutr.* 2007; 137(9): 1999—2005.
38. Kuda O., Stankova B., Tvrzicka E. et al. Prominent role of liver in elevated plasma palmitoleate levels in response to rosiglitazone in mice fed high-fat diet. *J. Physiol. Pharmacol.* 2009; 4: 135—40.
39. Dorfman S.E., Laurent D., Gounarides J.S. et al. Metabolic implications of dietary trans-fatty acids. *Obesity*. 2009; 17(6): 1200—7.
40. Stender S., Dyerberg J., Bysted A. et al. A trans world journey. *Atheroscler. Suppl.* 2006; 7(2): 47—52.
41. Gross R.W., Han X. Lipidomics at the interface of structure and function in systems biology. *Chem. Biol.* 2011; 18(3): 284—91.
42. Kukharchuk V.V. Controversial and unresolved issues in the problem of atherosclerosis in the first decade of the XXI century. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2009; 5: 14—20. (in Russian)
43. Perova N.V. The effect of reducing cholesterolemia, from an early age, the risk of coronary heart disease. Commentary on Article V. Ference et al. Effect of long-term decline of LDL cholesterol, which began at a young age, the risk of developing coronary heart disease. *Meditsina i zdravoookhranenie*. 2013; 9(2): 1—4. (in Russian)

Поступила 27.03.14

Received 27.03.14

© МИЛЮКОВ В.Е., ЖАРИКОВА Т.С., 2014

УДК 616.127-005.4-07

## РАДИОЛОГИЧЕСКИЕ И АНАТОМИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ КОРОНАРНОЙ ГЕМОЦИРКУЛЯЦИИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КАРДИОМИОЦИТОВ

Милюков В.Е.<sup>1,2</sup>, Жарикова Т.С.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 103904 Москва; <sup>2</sup>Институт усовершенствования врачей Медицинского учебно-научного клинического центра им. П.В. Мандрыка МО РФ; <sup>3</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» РАНН, 117418 Москва

*Сердечно-сосудистые заболевания во всем мире занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности населения, ухудшают качество жизни пациентов и наносят ущерб экономике государств. Среди указанных заболеваний особую нишу занимает ишемическая болезнь сердца в связи с высокими распространенностью, частотой и риском развития осложнений. На современном этапе развития медицины лучевые методы диагностики, применяющиеся в клинической практике для обследования кардиологических больных, позволяют визуализировать коронарные артерии и оценить некоторые их морфометрические параметры, однако не дают информации об изменениях в системе гемомикроциркуляторного русла, не позволяют оценить перфузию миокарда и изменения структурно-функционального состояния ткани миокарда и проводящей системы сердца. Это не позволяет на основе указанных методов обследования судить о степени функциональной достаточности сердца как органа, обеспечивающего гемодинамику на уровне всех тканей, органов и систем организма человека. В доступной литературе мы не нашли исследований, демонстрирующих корреляционную связь морфофункциональной организации гемомикроциркуляторного русла и функционального состояния кардиомиоцитов. Ни один из вариантов анатомических и клинико-диагностических критериев современных радиологических методов не дает ответа на вопрос о наличии корреляционной связи строения сосудов миокарда и структурно-функционального состояния кардиомиоцитов у людей разного пола и возраста. При этом необходимо отметить, что функциональные возможности сердца как органа в целом определяются функциональными возможностями как сократительных (рабочих, типичных), так и атипичных (проводящих) кардиомиоцитов, отвечающих за проведение импульсов от узлов — водителей ритма, что требует дифференцированного подхода к выявлению корреляционных связей ангиоархитектоники гемососудов разных отделов сердца и функциональных возможностей типичных и атипичных кардиомиоцитов.*

**Ключевые слова:** коронарные сосуды; миокард; ишемическая болезнь сердца; ангиография; обменные процессы; реваскуляризация.

### RADIOLOGICAL AND ANATOMICAL APPROACHES TO THE EVALUATION OF BLOOD CIRCULATION AND FUNCTIONAL STATE OF A CARDIOPATIENT

Milyukov V.E.<sup>1,2</sup>, Zharikova T.S.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; <sup>2</sup>Institute of Advanced Medical Training, P.V. Mandryka Clinical Training and Research Centre; <sup>3</sup>Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

*Cardiovascular diseases are ranked worldwide as the key factor of morbidity and mortality; they impair the quality of life and cause great losses to state economy. Coronary heart disease is of special significance due to the high prevalence, high risk and frequency of complications. Radiodiagnosics used to examine cardiologic patients makes possible visualization of coronary arteries and evaluation of their morphometric parameters, but it fails to provide information on the changes in hemomicrocirculation and to estimate myocardial perfusion or changes in the structural and functional changes in myocardial tissue and cardiac afferent system. It does not allow to determine severity of cardiac insufficiency resulting in hemodynamic changes at the tissue, organ, and body levels. We are unaware of publications showing correlation between morphofunctional organization of hemocirculatory system and the functional state of cardiomyocytes. None of the anatomical or clinical-diagnostic criteria of modern radiological methods gives an answer to the question of correlation between myocardial vessel structure and*

*structural-functional state of cardiomyocytes in subjects of different sex and age. To recall, the functional potential of the heart as a whole organ is determined by that of contractile (working, typical) and atypical (conducting) cardiomyocytes responsible for impulse conduction from the pacemaker which implies differential approach to the elucidation of correlations between angioarchitectonics of vessels in different heart regions and functional potential of typical and atypical cardiomyocytes.*

*Key words: coronary vessels; myocardium; coronary heart disease; angiography; metabolic processes; revascularization.*

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти населения как развитых, так и большинства развивающихся стран, включая государства Южной Африки. В большинстве развитых стран смертность от сердечно-сосудистых заболеваний за последние 30—40 лет резко снизилась. Как показали исследования, почти в 50% случаев результатом снижения смертности стало повышение качества лечения больных. В остальных 50% результатом явилось уменьшение таких факторов риска, как артериальная гипертензия, курение и дислипидемия [1, 2].

Своевременная диагностика ишемической болезни сердца (ИБС) важна для стратификации риска и планирования дальнейшего лечения пациента [3].

Число больных ИБС относительно молодого возраста (до 40 лет) за последние годы значительно увеличилось, причем у этих пациентов высока вероятность возникновения острого инфаркта миокарда или внезапной смерти [4]. Восстановление кровоснабжения миокарда, подвергшегося ишемии, и улучшение его функции являются основными принципами современного лечения больных ИБС [5].

Коронарное кровообращение, ответственное за доставку кислорода и питательных веществ к клеткам миокарда, представлено четко скоординированной системой емкостных (эпикардиальных коронарных артерий) и резистивных (преартериол, интрамуральных артериол и капилляров) сосудов [6].

Малые коронарные артерии (которые нельзя визуализировать при ангиографии) вносят весомый вклад в обеспечение микроциркуляции, регулируют интенсивность коронарного кровотока, окислительно-восстановительные процессы, процессы коагуляции и проницаемость сосудов [7].

Малые коронарные артерии являются резистивными сосудами, способными отвечать на метаболические стимулы и обеспечивать необходимый уровень перфузии миокарда, соответствующий потребностям клеток сердечной мышцы в кислороде [8].

Существует несколько вариантов описания и классификации гемоциркуляторного русла миокарда. Анатомический вариант оценки подразумевает разделение миокардиальных сосудов на приносящие (артерии), выносящие (вены) и сосуды микроциркуляторного русла. Ангиографическая оценка коронарного русла подразумевает распределение сосудов на группы в зависимости от их диаметра. При этом, по данным современных авторов — как анатомов, так и клиницистов, существуют различные классификации. Например, P. Camici и F. Crea [6] предлагают следующее разделение: эпикардиальные коронарные артерии (диаметр от 500 мкм до 5 мм), резистивные сосуды

(преартериолы; диаметр 100—500 мкм), интрамуральные артериолы (диаметр менее 100 мкм) и капилляры (диаметр менее 7 мкм) [6].

Известно, что сердце и система коронарных сосудов имеют индивидуальные отличия и изменяются с возрастом [9].

Коронарные артерии у людей молодого возраста характеризуются тонкой внутренней (79—183 мкм), хорошо развитой средней (117—283 мкм) и умеренно развитой наружной (97—217 мкм) оболочкой. В плотном эластическом каркасе коронарных артерий выделяют внутреннюю и наружную эластические мембраны. У людей старше 36 лет внутренняя эластическая мембрана артерий утрачивает извилистость, а вокруг наружной оболочки увеличивается количество жировой ткани. Установлено, что у взрослых и пожилых людей внутренняя оболочка артерий утолщается до 200—383 мкм. Во внутренней и наружной оболочках артерий обнаруживаются гладкомышечные клетки в виде продольных пучков [10, 11].

В норме диаметр левой коронарной артерии составляет  $4 \pm 0,7$  мм, правой —  $3 \pm 0,5$  мм, причем у мужчин артерии шире, чем у женщин. Артерия или ее крупная ветвь в зависимости от размера зоны васкуляризации миокарда у здоровых людей может иметь разный размер [12].

Известно, что эпикардиальные коронарные артерии, отдавая ветви на своем пути, проникают в толщу миокарда под прямым углом, а капилляры формируют сосудистую сеть, распределяющуюся по всей толще миокарда [13].

У людей с капельной формой сердца преобладает левый тип кровоснабжения, с переходной — равномерный тип, с шарообразной — правый тип. У плодов и новорожденных при конической форме сердца наиболее часто встречается левый тип кровоснабжения, у детей и подростков — равномерный, а у взрослых и пожилых людей — все три типа наблюдаются одинаково часто [10]. По данным С.В. Самойловой [14], углы отхождения ветвей от основных коронарных артерий зависят от формы сердца.

Артерия Кугеля, кровоснабжающая атриовентрикулярный узел, начинается от проксимальной части правой или левой коронарной артерии и может участвовать в обеспечении миокардиального коллатерального кровотока на задней стороне сердца [15].

Между ветвями коронарных артерий образуются анастомозы диаметром от 300 мкм до 1 мм, причем чаще анастомозы образуют ветви пятого порядка [16]. Важным коллатеральным путем между проксимальными частями правой и левой коронарных артерий является край овальной ямки (кольцо Вьессана) [17]. Кровь, поступающая в коронарную артерию, может направить-

ся в артериолы и затем в капилляры для обеспечения поступления необходимых веществ в миокардиальные мышечные волокна, однако также может поступать в межартериальный анастомоз и далее снова в артерию [17]. Ангиографически артериальные анастомозы доступны для визуального просмотра после полной или практически полной обструкции проксимального отдела крупного сосуда атеросклеротической бляшкой [18].

В эмбриональном периоде коронарные артерии у людей закладываются вне зависимости от пола в виде постоянной сети колец, однако позже часть сосудистого русла редуцируется, сохраняясь лишь в виде нефункционирующих сосудистых коллатералей. После частичной редукции зародышевой сосудистой сети ветвление и распределение коронарных сосудов становится индивидуальным для каждого человека [19]. Существуют различные аномалии развития коронарных артерий, такие как добавочные коронарные артерии, эктопия (отхождение коронарной артерии от легочного ствола, контралатерального синуса аорты), высокое расположение устьев, агенезия периферического участка артерии и др., при этом наличие единственной (левой) коронарной артерии относят к редким порокам [20]. По данным А.К. Габченко [10], различают 6 вариантов топографических взаимоотношений коронарных артерий с передними венами и притоками коронарного синуса.

Коронарные коллатеральные сосуды обеспечивают альтернативный путь кровотока между соседними перфузируемыми участками миокарда. Кровоток по коллатеральным сосудам является ответом на усиление ишемии. Анастомозы служат естественным защитным механизмом, обеспечивающим кровоснабжение ишемизированного миокарда дистальнее места стеноза. Степень развития коронарных коллатеральных сосудов индивидуальна и варьирует в зависимости от влияния на организм генетических и сердечно-сосудистых факторов риска. Обнаружено, что во всех случаях хорошо развитая коллатеральная сеть оказывает защитное действие в отношении перфузии миокарда, сократительной функции миокарда, размера зоны инфаркта и электрокардиографических нарушений, а также заметно увеличивает сроки долгосрочной выживаемости кардиологических больных [21—23].

Артериолы, прекапилляры, капилляры, посткапилляры и венулы в совокупности образуют гемомикроциркуляторное русло. По данным N. James [17], поступившая в артериолу кровь может не направиться в капилляры, а поступить непосредственно в венулы, обходя миокардиальные волокна. Кровь, поступившая в венулы и затем в вены, либо через коронарный синус, либо через передние вены сердца поступает в правое предсердие. Анастомозы между артериальной и венозной частями коронарного русла хорошо развиты и многочисленны [17].

Капилляры сердечной мышцы имеют диаметр около 7 мкм, толщину стенки не более 1 мкм, их внутренняя поверхность выстлана эндотелием. Просвет капилляра ограничен двумя эндотелиальными клетками, которые расположены на базальной мембране, а также адвенти-

циальными клетками и тонкими коллагеновыми волокнами. В миокарде практически каждое мышечное волокно снабжается кровью из собственного капилляра. Венозная часть капилляров шире, чем артериальная. Посткапиллярные венулы (диаметр 8—30 мкм) имеют больше перicyтов, чем капилляры, а в стенках собирающих венул (диаметр 30—50 мкм) уже содержатся гладкомышечные клетки и более четко выраженная адвентиция [24, 25].

В покое капилляры обеспечивают всего четверть суммарного микрососудистого сопротивления, а в случае увеличения притока крови — до трех четвертей. Таким образом, капилляры играют ключевую роль в регуляции коронарного кровотока. По отдельности капилляры обеспечивают очень высокое сопротивление кровотоку в силу своего малого диаметра, однако кровоснабжение миокарда не нарушается благодаря большой площади суммарного поперечного сечения всех капилляров, поскольку капилляры расположены параллельно друг другу. Диаметр капилляра, как и плотность капиллярной миокардиальной сети, прямо пропорционален резерву коронарного кровотока [26]. В ответ на воздействие аденозина коронарные сосуды в норме максимально расширяются, а капилляры, которые не способны к расширению из-за отсутствия гладкой мускулатуры, принимают форму наподобие бутылочного горлышка с расширенным концом по направлению к сосуду с возросшим кровотоком [27].

Неповрежденный (интактный) эндотелий играет жизненно важную роль в регуляции сосудистого тонуса путем выделения оксида азота (NO) и, таким образом, обеспечивает необходимый объем перфузии миокарда [28]. Клетки сосудистого эндотелия выделяют вещества, которые не только регулируют тонус кровеносных сосудов, но и вносят свой вклад в развитие и прогрессирование атеросклероза путем влияния на адгезию и агрегацию тромбоцитов, пролиферацию клеток и тромбообразование [29]. Эндотелиальная функция нарушается при гипертонической болезни, гиперлипидемии, сахарном диабете и курении [30]. Для осуществления дилатации коронарных артерий в ответ на различные стимулы необходим эндотелий с нормальной структурой и сохранной функцией [31]. N. Sodha и соавт. [28] полагают, что дисфункция эндотелия у сосудов коронарного микроциркуляторного русла, главным образом у артериол, является триггерным фактором в патогенезе ИБС.

Считают, что микрососудистая коронарная дисфункция является ключевым фактором в механизме развития ишемии миокарда у пациентов с симптомами ишемии, но не имеющих признаков обструкции коронарных артерий. Следовательно, определение роли микрососудов у пациентов с обструкцией коронарных артерий или без нее должно привести к более рациональным и обоснованным диагностическим и лечебным вмешательствам при ИБС [29].

Одним из основных методов обследования пациентов с патологией коронарных артерий является коронарная рентгеновская ангиография, которая на сегод-

няшний день оценивается как золотой стандарт у пациентов с патологией коронарных артерий [32].

Объективными показателями ишемии миокарда являются депрессия сегмента *ST* на ЭКГ, нарушение сократимости или перфузии участков миокарда при исследовании с помощью стресс-методов или наличие биомаркеров повреждения миокарда, например тропонина. Неинвазивные стресс-методы визуализации, такие как эхокардиография или перфузионная магнитно-резонансная томография (МРТ), могут быть недостаточно чувствительными для выявления ишемии, а ЭКГ достоверно не показывает депрессию сегмента *ST* во время эпизодов стенокардии у пациентов с патологией коронарных микрососудов [33].

Для определения наличия гемодинамически значимых поражений коронарных артерий в настоящее время доступны несколько методов, таких как тредмил-тест, стресс-эхокардиография и МРТ. Каждый метод имеет свои преимущества и недостатки. Стресс-исследования часто не являются оптимальными. Например, при тредмил-тесте нельзя обнаружить место ишемии, а эхокардиография имеет низкую воспроизводимость и невысокое качество изображения. Коронарная МРТ является относительно новым и перспективным методом для оценки дефектов перфузии миокарда. Коронарная МРТ используется для определения наличия ишемии и рубцовой ткани. Это неинвазивный метод, при котором все данные могут быть получены в одной серии изображений. Его преимуществами являются использование относительно безопасного контрастного вещества и отсутствие лучевой нагрузки [34]. Предложено несколько других неинвазивных методов, с помощью которых можно оценить перфузию миокарда, например позитронно-эмиссионная томография с использованием метаболических индикаторов, перфузионная сцинтиграфия миокарда и контрастная эхокардиография [35, 36].

Магнитно-резонансная спектроскопия — относительно новый метод, который используется для оценки структурных изменений миокарда, а также для определения уровня миокардиальной перфузии и метаболизма, однако он не получил широкого распространения из-за низкой четкости изображений в силу недостаточного пространственного разрешения [37]. Допплеровская 2D-эхокардиография также может быть использована для неинвазивной оценки коронарного кровотока [38].

Ряд исследований, в том числе спонсируемое Национальным институтом сердца, легких и крови исследование Women's Ischemia Syndrome Evaluation — WISE показали, что до половины пациентов с выраженными симптомами ИБС, у которых проводили коронарную ангиографию, имели здоровые или незначительно суженные коронарные артерии [39]. Среди пациентов, проходивших обследование при подозрении на наличие у них ИБС, отсутствие поражения коронарных артерий выявляется у женщин в 5 раз чаще, чем у мужчин [40].

Ангиографическая оценка сосудов малого калибра (диаметр менее 100 мкм) затруднена и, следовательно, состояние коллатерального кровообращения и микроцир-

куляторного русла при ангиографии не может быть точно оценено [41]. К сожалению, современные методы диагностики поражений сердца и сосудов не способны дать исследователям информацию о сосудах диаметром менее 500 мкм [42]. После биопсии миокарда у этих больных можно обнаружить патологически измененные малые коронарные сосуды с фиброзно-мышечной гиперплазией, гипертрофией средней оболочки, отеком эндотелия с сужением просвета сосуда, мио-интимальной пролиферацией [43], однако биопсия является инвазивным методом и, по данным G. Lanza и F. Crea [32], технически не позволяет оценить сосуды диаметром от 200 до 500 мкм.

Таким образом, становится ясно, что анатомические или морфологические подходы к оценке коронарной микроциркуляции являются весьма ограниченными, а исследование коронарной микроциркуляции у человека имеет косвенный характер и основывается на оценке некоторых параметров, таких как коронарный кровоток и резерв коронарного кровотока, которые отражают в большей степени функциональное состояние микроциркуляторного русла, а не его морфологическое и анатомическое строение [44].

Известно, что в случае развития сердечной недостаточности изменяется метаболизм кардиомиоцитов [45]. В целом при сердечной недостаточности сердце можно описать «как двигатель без топлива», так как скорость превращения фосфокреатина в АТФ снижена по сравнению с таковой в здоровом сердце [45].

Такие структурно-функциональные изменения кардиомиоцитов, как нарушение энергообеспечения, альтерация мембран, дисбаланс ионов, обуславливают нарушение формирования потенциалов покоя и действия, а также изменяют возбудимость клеток сердца [46].

Ни один из вариантов анатомических и клинико-диагностических критериев современных радиологических методов не дает ответа на вопрос о наличии корреляции строения сосудов миокарда и структурно-функционального состояния кардиомиоцитов у людей разного пола и возраста. При этом необходимо отметить, что функциональные возможности сердца как органа в целом определяются функциональными возможностями как сократительных (рабочих, типичных), так и атипичных (проводящих) кардиомиоцитов, отвечающих за проведение импульсов от узлов — водителей ритма, что требует дифференцированного подхода к выявлению корреляционных связей ангиоархитектоники гемососудов разных отделов сердца и функциональных возможностей типичных и атипичных кардиомиоцитов. Было бы крайне интересно получить информацию об изменении состояния кардиомиоцитов в зависимости от состояния макро- и микрососудов миокарда. Такие исследования дадут возможность разработки и широкого использования в клинической практике эффективных неинвазивных методов диагностики степени выраженности сердечной недостаточности, расширят арсенал интерпретаций используемых в клинической практике методов обследования пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

## Сведения об авторах:

**Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова**

*Кафедра анатомии человека лечебного факультета*

Милоков Владимир Ефимович (Milyukov V.E.) — д-р мед. наук, проф.; проф. каф. военно-полевой хирургии Ин-та усовершенствования врачей Медицинского учебно-научного клинического центра им. П.В. Мандрыка.

Жарикова Татьяна Сергеевна (Zharikova T.S.) — аспирант кафедры; мл. науч. сотр. лаб. функциональной анатомии НИИ морфологии человека; e-mail: wise-tanya@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sepanlou S.G., Farzadfar F., Jafari E. Cardiovascular disease prevention using fixed dose pharmacotherapy in Iran: Updated meta-analyses and mortality estimation. *Arch. Iran Med.* 2012; 15(9): 531—7.
2. Чазов Е.И. Тиазидные диуретики в лечении больных артериальной гипертензией. *Сеченовский вестник.* 2010; 2: 8—13.
3. Pakkal M., Raj V., McCann G.P. Non-invasive imaging in coronary artery disease including anatomical and functional evaluation of ischemia and viability assessment. *The Br. J. Radiol.* 2011; 84: S280—95.
4. Бокерия Л.А., Бершвили И.И., Сигаев И.Ю. Современные тенденции и перспективы развития коронарной хирургии. *Анналы хирургии.* 1997; 4: 31—45.
5. Бокерия Л.А., Вищипанов С.А., Коваленко О.А., Ирасханов А.К., Вищипанов А.С., Бенделиани Н.Г., Зейналов Э.К. Отдаленные результаты хирургической реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца молодого возраста. *Анналы хирургии.* 2012; 1: 24—8.
6. Camici P.G., Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356(8): 830—40.
7. Reis S.E., Holubkov R., Lee J.S. et al. Coronary flow velocity response to adenosine characterizes coronary microvascular function in women with chest pain and no obstructive coronary disease: Results from the pilot phase of the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33(6): 1469—75.
8. Panza J.A. Coronary atherosclerosis: extending to the microcirculation? *Eur. Heart J.* 2010; 31(8): 905—7.
9. Пузик В.И., Харьков А.А. *Возрастная морфология сердечно-сосудистой системы человека.* М.; Л.: АПН СССР; 1948.
10. Габченко А.К. Морфофункциональное строение сосудов сердца человека у человека в пре- и постнатальном онтогенезе. В кн.: *Материалы IV Международного конгресса по интегративной антропологии.* СПб.; 2002: 71—2.
11. Афанасьев Ю.И., Юрин Н.А., ред. *Гистология, цитология и эмбриология: Учебник.* М.: Медицина; 2002.
12. McAlpin R.N., Abbasi A.S., Grollman J.H. Human coronary artery size during life. A cineangiographic study. *Radiology.* 1973; 108: 567—76.
13. Тихонов К.Б. *Функциональная рентгеноанатомия сердца.* М.: Медицина; 1990.
14. Самойлова С.В. *Анатомия кровеносных сосудов сердца: Топографоанатомический атлас /* Под ред. А.П. Надеина. Л.: Медицина; 1970.
15. Soto B., Jochem W., Karp R. et al. Angiographic anatomy of the Kugel's artery. *Am. J. Roentgenol.* 1973; 119(3): 503—7.
16. Огнев Б.В., Саввин В.Н., Савельева Л.А. *Кровеносные сосуды сердца в норме и при патологии.* М.: Медгиз; 1954.
17. James T.N. Anatomy of the coronary arteries in health and disease. *Circulation.* 1965; 32: 1020—33.
18. Schaper W. Comparative arteriography of the collateral circulation. In: *The Collateral Circulation of the Heart.* New York: Elsevier; 1971.
19. Бершвили И.И., Вахромеева М.Н. К механизму закладки венечных артерий сердца человека. В кн.: *Тезисы докладов VII Донецкой областной научной конференции морфологов.* Донецк; 1990.
20. Бородий Т.В. Особенности анатомических форм транспозиции магистральных сосудов сердца. *Тезисы докладов VII Донецкой областной научной конференции морфологов.* Донецк; 1990.
21. Berry C., Balachandran K.P., L'Allier P.L. et al. Importance of collateral circulation in coronary heart disease. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 278—91.
22. Heaps C.L., Parker J.L. Effects of exercise training on coronary collateralization and control of collateral resistance. *J. Appl. Physiol.* 2011; 111: 587-98.
23. Traupe T., Gloekler S., de Marchi S.F. et al. Assessment of the human coronary collateral circulation. *Circulation.* 2010; 122: 1210—20.
24. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. *Микроциркуляция.* М.: Медицина; 1975.
25. Chilian W. Coronary microcirculation in health and disease. *Circulation.* 1997; 95: 522—8.
26. Kaul S., Jayaweera A.R. Myocardial capillaries and coronary flow reserve. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52(17): 1399—401.
27. Jayaweera A.R., Wei K., Coggins M. et al. Role of capillaries in determining CBF reserve: new insights using myocardial contrast echocardiography. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 1999; 277(6): H2363—72.
28. Sodha N.R., Boodhwani M., Clements R.T. et al. Coronary microvascular dysfunction in the setting of chronic ischemia is independent of arginase activity. *Microvasc. Res.* 2008; 75(2): 238—46.
29. Kothawade K., Noel Bairey Merz C. Microvascular coronary dysfunction in women — pathophysiology, diagnosis and management. *Curr. Probl. Cardiol.* 2011; 36 (8): 291—318.
30. Roman M.J., Naqvi T.Z., Gardin J.M. et al. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2006; 19(8): 943—54.
31. Drexler H., Zeiher A.M., Wollschläger H. et al. Flow-dependent coronary artery dilatation in humans. *Circulation.* 1989; 80(3): 466—74.
32. Lanza G.A., Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: Clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation.* 2010; 121(21): 2317—25.
33. Hurst T., Olson T., Olson L. et al. Cardiac syndrome X and endothelial dysfunction: New concepts in prognosis and treatment. *Am. J. Med.* 2006; 119(7): 560-6.
34. Kirschbaum S., Van Geuns R. Cardiac magnetic resonance imaging to detect and evaluate ischemic heart disease. *Hellenic J. Cardiol.* 2009; 50: 119—26.
35. Carr C., Lindner J. Myocardial perfusion imaging with contrast echocardiography. *Curr. Cardiol. Rep.* 2008; 10(3): 233—9.
36. Nekolla S., Reeder S., Saraste A. et al. Evaluation of the novel myocardial perfusion positron-emission tomography tracer 18F-BMS-747158-02: Comparison to 13N-ammonia and validation with microspheres in a pig model. *Circulation.* 2009; 119(17): 2333—42.
37. Hudsmith L.E., Neubauer S. Magnetic resonance spectroscopy in myocardial disease. *J. Am. Coll. Cardiol. Imag.* 2009; 2(1): 87—96.
38. Rigo F., Cortigiani L., Gherardi S. et al. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: a Doppler Echocardiography Study. *Circulation.* 2007; 116(16: MeetingAbstracts): II. 369.
39. Sharaf B.L., Pepine C.J., Kerensky R.A. et al. Detailed angiographic analysis of women with suspected ischemic chest pain (pilot phase data from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation [WISE] study angiographic core laboratory). *Am. J. Cardiol.* 2001; 87(8): 937—41.
40. Noel Bairey Merz C., Eteiba W., Pepine C. et al. Cardiac syndrome X: Relation to microvascular angina and other conditions. *Curr. Cardiovasc. Risk Rep.* 2007; 1(2): 167—75.
41. Kinnaird T., Stabile E., Zbinden S. et al. Cardiovascular risk factors impair native collateral development and may impair efficacy of therapeutic interventions. *Cardiovasc. Res.* 2008; 7: 257—64.
42. Beltrame J.F., Crea F., Camici P. Advances in coronary microvascular dysfunction. *Heart, Lung Circ.* 2009; 18(1): 19—27.
43. Mosseri M., Yarom R., Gotsman M.S. et al. Histologic evidence for small-vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation.* 1986; 74(5): 964—72.
44. Erbel A., Ge J., Bockisch A. et al. Value of intracoronary ultrasound and Doppler in the differentiation of angiographically normal coronary arteries: a prospective study in patients with angina pectoris. *Eur. Heart J.* 1996; 17(6): 880—9.
45. Tuunanen H., Knuuti J. Metabolic remodelling in human heart failure. *Cardiovasc. Res.* 2011; 90: 251—7.
46. Литвицкий П.Ф. Патогенные и адаптивные изменения в сердце при его регионарной ишемии и последующем возобновлении коронарного кровотока. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2002; 2: 5—12.

## REFERENCES

- Sepanlou S.G., Farzadfar F., Jafari E. Cardiovascular disease prevention using fixed dose pharmacotherapy in Iran: Updated meta-analyses and mortality estimation. *Arch. Iran Med.* 2012; 15(9): 531—7.
- Chazov E.I. Thiazide diuretics therapy of patients with essential hypertension. *Sechenovskiy vestnik.* 2010; 2: 8—13. (in Russian)
- Pakkal M., Raj V., McCann G.P. Non-invasive imaging in coronary artery disease including anatomical and functional evaluation of ischemia and viability assessment. *Br. J. Radiol.* 2011; 84: S280-95.
- Bokeriya L.A., Berishvili I.I., Sigayev I.Yu. Current trends and prospects of development of coronary surgery. *Annaly khirurgii.* 1997; 4: 31—45. (in Russian)
- Bokeriya L.A., Vishchipanov S.A., Kovalenko O.A., Iraskhanov A.K., Vishchipanov A.S., Bendeliani N.G., Zeynalov E.K. Long-term results of surgical revascularization in young patients with coronary heart disease. *Annaly khirurgii.* 2012; 1: 24—8. (in Russian)
- Camici P.G., Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356(8): 830—40.
- Reis S.E., Holubkov R., Lee J.S. et al. Coronary flow velocity response to adenosine characterizes coronary microvascular function in women with chest pain and no obstructive coronary disease: Results from the pilot phase of the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33(6): 1469—75.
- Panza J.A. Coronary atherosclerosis: extending to the microcirculation? *Eur. Heart J.* 2010; 31(8): 905—7.
- Puzik V.I., Kharkov A.A. *Age Morphology of the Cardiovascular System of Man.* Moscow; Leningrad: APN SSSR, 1948. (in Russian)
- Gabchenko A.K. Morfofunktsional building of vessels of the heart of man in the pre- and postnatal development. In: *Proceedings of the IV International Congress on Integrative Anthropology.* St. Petersburg; 2002: 71—2. (in Russian)
- Afanas'yev Yu.I., Yurina N.A., eds. *Histology, Cytology and Embryology: Textbook.* Moscow: Meditsina; 2002. (in Russian)
- McAlpin R.N., Abbasi A.S., Grollman J.H. Human coronary artery size during life. — A cineangiographic study. *Radiology.* 1973; 108: 567—76.
- Tikhonov K.B. *Functional Radiological Anatomy of the Heart.* Moscow: Meditsina; 1990. (in Russian)
- Samoylova S.V. *Anatomy of Blood Vessels of the Heart: Topografo-anatomical Atlas / Ed. A.P. Nadein.* Leningrad: Meditsina; 1970. (in Russian)
- Soto B., Jochem W., Karp R. et al. Angiographic anatomy of the Kugel's artery. *Am. J. Roentgenol.* 1973; 119(3): 503—7.
- Ognev B.V., Savvin V.N., Savelieva L.A. *Blood Vessels of the Heart in Health and Disease.* Moscow: Medgiz; 1954. (in Russian)
- James T. N. Anatomy of the coronary arteries in health and disease. *Circulation.* 1965; 32: 1020—33.
- Schaper W. *Comparative arteriography of the collateral circulation.* In: *The Collateral Circulation of the Heart.* New York: Elsevier; 1971.
- Berishvili I.I., Vakhromeeva M.N. The mechanism of coronary arteries genesis. In: *Abstracts of the VII Regional Scientific Conference of Pathologists.* Donetsk; 1990: (in Russian)
- Borodiy T.V. Features anatomical forms of transposition of great vessels of the heart. In: *Abstracts of the VII Regional Scientific Conference of Pathologists.* Donetsk; 1990: (in Russian)
- Berry C., Balachandran K.P., L'Allier P. L. et al. Importance of collateral circulation in coronary heart disease. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 278—91.
- Heaps C.L., Parker J.L. Effects of exercise training on coronary collateralization and control of collateral resistance. *J. Appl. Physiol.* 2011; 111: 587—98.
- Traupe T., Gloekler S., de Marchi S.F. et al. Assessment of the human coronary collateral circulation. *Circulation.* 2010; 122: 1210—20.
- Chernukh A.M., Aleksandrov P.N., Alekseev O.V. *Microcirculation.* Moscow: Meditsina; 1975. (in Russian)
- Chilian W. Coronary microcirculation in health and disease. *Circulation.* 1997; 95: 522-8.
- Kaul S., Jayaweera A.R. Myocardial capillaries and coronary flow reserve. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52(17): 1399—401.
- Jayaweera A.R., Wei K., Coggins M. et al. Role of capillaries in determining CBF reserve: new insights using myocardial contrast echocardiography. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 1999; 277(6): H2363—72.
- Sodha N.R., Boodhwani M., Clements R.T. et al. Coronary microvascular dysfunction in the setting of chronic ischemia is independent of arginase activity. *Microvasc. Res.* 2008; 75(2): 238—46.
- Kothawade K., Noel Bairey Merz C. Microvascular coronary dysfunction in women — pathophysiology, diagnosis and management. *Curr. Probl. Cardiol.* 2011; 36 (8): 291—318.
- Roman M.J., Naqvi T.Z., Gardin J.M. et al. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2006; 19(8): 943—54.
- Drexler H., Zeiher A.M., Wollschlaeger H. et al. Flow-dependent coronary artery dilatation in humans. *Circulation.* 1989; 80(3): 466—74.
- Lanza G.A., Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: Clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation.* 2010; 121(21): 2317—25.
- Hurst T., Olson T., Olson L. et al. Cardiac syndrome X and endothelial dysfunction: New concepts in prognosis and treatment. *Am. J. Med.* 2006; 119(7): 560—6.
- Kirschbaum S., Van Geuns R. Cardiac magnetic resonance imaging to detect and evaluate ischemic heart disease. *Hellenic J. Cardiol.* 2009; 50: 119—26.
- Carr C., Lindner J. Myocardial perfusion imaging with contrast echocardiography. *Curr. Cardiol. Rep.* 2008; 10(3): 233—9.
- Nekolla S., Reder S., Saraste A. et al. Evaluation of the novel myocardial perfusion positron-emission tomography tracer 18F-BMS-747158-02: Comparison to 13N-ammonia and validation with microspheres in a pig model. *Circulation.* 2009; 119(17): 2333—42.
- Hudsmith L.E., Neubauer S. Magnetic resonance spectroscopy in myocardial disease. *J. Am. Coll. Cardiol. Imag.* 2009; 2(1): 87—96.
- Rigo F., Cortigiani L., Gherardi S. et al. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: a Doppler Echocardiography Study. *Circulation.* 2007; 116(16: MeetingAbstracts): II. 369.
- Sharaf B.L., Pepine C.J., Kerensky R.A. et al. Detailed angiographic analysis of women with suspected ischemic chest pain (pilot phase data from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation [WISE] study angiographic core laboratory). *Am. J. Cardiol.* 2001; 87(8): 937—41.
- Noel Bairey Merz C., Eteiba W., Pepine C. et al. Cardiac syndrome X: Relation to microvascular angina and other conditions. *Curr. Cardiovasc. Risk Rep.* 2007; 1(2): 167—75.
- Kinnaird T., Stabile E., Zbinden S. et al. Cardiovascular risk factors impair native collateral development and may impair efficacy of therapeutic interventions. *Cardiovasc. Res.* 2008; 7: 257—64.
- Beltrame J.F., Crea F., Camici P. Advances in coronary microvascular dysfunction. *Heart, Lung Circ.* 2009; 18(1): 19—27.
- Mosseri M., Yarom R., Gotsman M.S. et al. Histologic evidence for small-vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation.* 1986; 74(5): 964—72.
- Erbel A., Ge J., Bockisch A. et al. Value of intracoronary ultrasound and Doppler in the differentiation of angiographically normal coronary arteries: a prospective study in patients with angina pectoris. *Eur. Heart J.* 1996; 17(6): 880-9.
- Tuunanen H., Knuuti J. Metabolic remodelling in human heart failure. *Cardiovasc. Res.* 2011; 90: 251—7.
- Litvitskiy P.F. Pathogenic and adaptive changes in the heart during its regional ischemia and subsequent resumption of coronary blood flow. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2002; 2: 5—12. (in Russian)

Поступила 08.04.14

Received 08.04.14