

DOI: 10.15825/1995-1191-2015-1-12-17

МУЛЬТИПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ БИОМАРКЕРОВ НЕОАНГИОГЕНЕЗА И ВОСПАЛЕНИЯ У РЕЦИПИЕНТОВ СЕРДЦА

О.П. Шевченко¹, Е.А. Стаханова¹, О.Е. Гичкун¹, Р.М. Курабекова¹, И.И. Муминов¹,
А.О. Шевченко^{1, 2}

¹ ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Цель: анализ уровней биомаркеров неоангиогенеза и воспаления до и после трансплантации сердца с использованием мультиплексного анализа. **Материалы и методы.** 59 пациентов с сердечной недостаточностью III–IV ФК по NYHA, ожидающих трансплантацию сердца, от 22 до 73 лет, из них 48 мужчин и 11 женщин. У 41 реципиента (30 мужчин и 11 женщин) была дилатационная кардиомиопатия, у 18 – ишемическая болезнь сердца. Концентрацию факторов роста эндотелия сосудов (VEGF-A, VEGF-D, плацентарного фактора роста PlGF), факторов роста тромбоцитов (PDGF-BB) и фибробластов (FGF), растворимой формы лиганда CD40 (sCD40L), хемоаттрактантного белка макрофагов MCP-1 измеряли с использованием технологии xMAP с помощью сформированной для настоящего исследования мультиплексной панели, составленной на основе наборов реагентов Simplex ProcartaPlex™ (Affymetrix, США). **Результаты.** Охарактеризованы уровни биомаркеров неоангиогенеза и воспаления у пациентов с сердечной недостаточностью и их изменения после трансплантации сердца. Концентрация биомаркеров неоангиогенеза и воспаления в сыворотке крови не зависит от пола, возраста и диагноза. Степень изменения концентрации биомаркеров неоангиогенеза и воспаления после трансплантации различается у пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями (острое клеточное и гуморальное отторжение, васкулопатия трансплантата) и без таковых: у пациентов без сердечно-сосудистых осложнений после трансплантации сердца достоверно ниже исходные уровни VEGF-A ($p = 0,009$), PDGF-BB ($p = 0,011$) и MCP-1 ($p = 0,045$); у пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями после трансплантации достоверно ниже только уровень VEGF-A ($p = 0,026$). **Заключение.** Мультиплексный анализ концентраций биомаркеров может иметь значение при персонализированном ведении реципиентов после трансплантации.

Ключевые слова: трансплантация сердца, мультиплексный анализ, VEGF, MCP-1, PDGF.

MULTIPLEX ANALYSIS OF BIOMARKERS OF NEOANGIOGENESIS AND INFLAMMATION IN HEART TRANSPLANT RECIPIENTS

O.P. Shevchenko¹, E.A. Stakhanova¹, O.E. Gichkun¹, R.M. Kurabekova¹, I.I. Muminov¹,
A.O. Shevchenko^{1, 2}

¹ V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Aim of study: multiplex analysis of the levels of biomarkers of neoangiogenesis and inflammation in cardiac transplant recipients. **Materials and methods.** 59 pts. with heart failure III–IV according to NYHA FC, waiting for a heart transplant, aged 22 to 73 years, 48 males and 11 females. 41 recipient (30 men and 11 women) had dilated cardiomyopathy, 18 – coronary heart disease (CHD). The concentration of VEGF-A, VEGF-D, PlGF, PDGF-BB, FGF, sCD40L, MCP-1 was measured using xMAP technology, the sets of reagents Simplex ProcartaPlex™ (Affymetrix, USA).

Для корреспонденции: Стаханова Екатерина Анатольевна. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (499) 190 38 77. E-mail: transplant2009@mail.ru.

For correspondence: Stakhanova Ekaterina Anatol'evna. Address: 1, Shchukinskaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation. Tel. (499) 190 38 77. E-mail: transplant2009@mail.ru.

Results. There are four levels of seven biomarkers of neoangiogenesis and inflammation method for multiplex analysis in patients with heart failure. A year after transplantation, the mean levels of biomarkers VEGF-A ($p = 0.001$), PDGF-BB ($p = 0.018$), MCP-1 ($p = 0.003$) was significantly decreased, and the others had a tendency to decrease relative to the level before transplantation. It was shown individual differences of levels of VEGF-A, VEGF-D and PlGF before and after transplantation. There were found different dynamics of the concentrations of biomarkers and growth factors before and after heart transplantation in patients with cardiovascular complications and without them. **Conclusion.** Multiplex analysis allows to measure the concentration range of analyte biomarkers of neoangiogenesis, inflammation in one sample of blood serum of patients with severe heart failure and after transplantation. There are marked individual differences in the concentration of biomarkers in different clinical situations that may have clinical significance in the conduct and supervision of recipients after transplantation.

Key words: heart transplantation, multiplex analysis, VEGF, MCP-1, PDGF.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительные достижения и существенный прогресс в лечении реципиентов сердца, васкулопатия сердечного трансплантата, острое клеточное и гуморальное (антителоопосредованное) отторжение являются главными причинами потери трансплантата на ранних и отдаленных сроках после операции [1, 2]. В связи с этим прогнозирование и ранняя, доклиническая диагностика осложнений у пациентов с трансплантированным сердцем на основе малоинвазивных лабораторных технологий являются предметом интенсивных исследований [3, 4].

Объективным отражением системности процессов, происходящих в организме реципиентов, является изменение концентрации ряда специфических молекул – биомаркеров в крови. Установлено прогностическое значение и выявлена связь биомаркеров неоангиогенеза, воспаления, тромбообразования, активации макрофагов с риском болезни коронарных артерий пересаженного сердца, развития отторжения [5, 6].

С учетом многофакторности патогенеза повреждения миокарда и коронарных артерий трансплантированного сердца при отторжении и васкулопатии трансплантата у реципиентов сердца, а также в связи с различной степенью выраженности разных факторов у каждого реципиента в настоящее время разрабатывается концепция мультимаркерного анализа, т. е. создания панелей биомаркеров для диагностики и оценки риска развития осложнений [7]. Предполагается, что применение мультимаркерного анализа может быть перспективным путем к персонализации наблюдения и лечения пациентов с трансплантированным сердцем и позволит повысить чувствительность и специфичность диагностики. С концепцией мультимаркерного анализа тесно связана потребность в методическом обеспечении последнего. Технологической базой для мультимаркерного анализа является мультиплексный метод, предназначенный для одновременного измерения концентрации множества белковых биомаркеров в одном образце сыворотки, плазмы крови и других

биологических материалов. В трансплантологии примером успешного применения мультиплексного анализа являются исследования различных эпитопов донорспецифических антител [8], а также иммунные тесты для ранней диагностики риска отторжения трансплантата, основанные на геномных технологиях и использовании микрочипов [9, 10].

Цель: анализ уровней биомаркеров неоангиогенеза и воспаления до и после трансплантации сердца с использованием мультиплексного анализа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 59 пациентов с сердечной недостаточностью III–IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), ожидающих трансплантацию сердца, в возрасте от 22 до 73 ($46,2 \pm 13$) лет, из них 48 (81%) мужчин и 11 (19%) женщин. У 41 реципиента (30 мужчин и 11 женщин, от 17 до 73, $42,2 \pm 12,9$ года) причиной сердечной недостаточности до трансплантации сердца была дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), у 18 (все мужчины, от 28 до 66, $55,5 \pm 9,8$ года) – ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Все пациенты с застойной сердечной недостаточностью до трансплантации сердца получали медикаментозную терапию в соответствии с индивидуальными показаниями и тяжестью состояния.

В период с февраля 2012 года по декабрь 2013 года всем пациентам в Федеральном научном центре трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова была выполнена трансплантация сердца. Длительность наблюдения реципиентов после трансплантации сердца составила от 303 до 948 ($405,3 \pm 283,3$) суток.

В качестве материала для исследования концентрации биомаркеров использовали сыворотку крови. Взятие крови для исследования производили одновременно с плановым обследованием пациентов, включающим клинический осмотр, термометрию, вирусологическое и бактериологическое исследования, динамику изменений общих и биохимических

показателей крови, общий анализ мочи, коагулограмму (в клинико-диагностической лаборатории – зав. к. м. н. Н.П. Шмерко). Измерение концентрации иммуносупрессантов (такролимус и циклоспорин А) проводили автоматизированным методом, используя анализатор ARCHITECT i2000 (Abbott, США) и наборы реагентов ARCHITECT Tacrolimus Kit или ARCHITECT Cyclosporine Kit (Abbott, США). Всем реципиентам сердца проводили электро-, эхокардиографическое (в отделении ультразвуковой и функциональной диагностики – зав. к. м. н. И.Ю. Тюняева) обследования. Морфологическое и иммуногистохимическое исследования эндомикардиального биоптата осуществляли с оценкой фиксации основных классов иммуноглобулинов (G, A, M) и C4d-компонента комплемента в стенках сосудов миокарда, методами прямой и непрямой иммунофлюоресценции на криостатных срезах; результаты оценивали с учетом рекомендаций международного общества трансплантации сердца и легких (ISHLT) 2005 года (в отделе клинической патологии – зав. проф. И.М. Ильинский). Верификация диагноза васкулопатии трансплантата проводилась по результатам коронароангиографического и внутрисосудистого ультразвукового исследования (в отделении рентгенодиагностических методов лечения – зав. проф. Б.Л. Миронков).

Концентрацию факторов роста эндотелия сосудов (VEGF-A, VEGF-D, плацентарного фактора роста, PlGF), факторов роста тромбоцитов (PDGF-BB) и фибробластов (FGF), растворимой формы лиганда CD40 (sCD40L), хемоаттрактантного белка макрофагов MCP-1 измеряли с использованием технологии xMAP с помощью сформированной для настоящего исследования мультиплексной панели, составленной на основе наборов реагентов Simplex ProcartaPlex™ (Affymetrix, США). В технологии xMAP объединены принципы проточной цитометрии с применением флуоресцентно окрашенных магнитных микросфер, нагруженных специфическими антителами. Двухлазерная система и цифровая обработка сигналов на проточном флуоресцентном анализаторе Luminex (Luminex Corporation, США) использована для проведения детекции результатов мультиплексных анализов в одном образце [11].

Анализ полученных данных производили с помощью стандартных методов статистической обработки с использованием программного обеспечения Microsoft Excel и пакета прикладных программ для научно-технических расчетов IBM SPSS STATISTICS 20 (IBM SPSS Inc., США). Данные представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm S.D.$) для параметрических и как медиана и интерквартильный размах для непараметрических переменных. Статистическую обработку полученных данных проводили методами непараметрической статистики: при сравнении

зависимых выборок рассчитывали парный критерий Уилкоксона, для сравнения независимых переменных применяли U-критерий Манна–Уитни. Для всех критериев и тестов критический уровень значимости принимался равным 5%, т. е. нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований уровней биомаркеров неангиогенеза и воспаления у 59 пациентов, страдающих сердечной недостаточностью III–IV ФК и находящихся в листе ожидания трансплантации сердца, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты анализа уровней биомаркеров неангиогенеза и воспаления у пациентов до трансплантации сердца

Биомаркеры	Концентрация, пг/мл	
	Медиана	Интерквартильный размах
VEGF-A	558,58	[130,49; 1149,36]
VEGF-D	56,41	[28,55; 134,72]
PlGF-1	1,68	[0,74; 6,67]
PDGF-BB	1313,80	[593,03; 2408,84]
FGF-2	3,81	[3,81; 23,63]
MCP-1	234,81	[116,84; 555,13]
sCD40L	676,25	[190,76; 1934,10]

Диапазон концентраций исследуемых аналитов достаточно широк; данные представлены в виде медианы (M), I и IV квартилей. Сравнение данных о концентрациях биомаркеров, полученных в настоящем исследовании, с опубликованными ранее показало, что результаты определения концентрации VEGF-A близко соответствуют таковым, представленным в работе K.P. Daly et al. [6], где приводился анализ у реципиентов сердца уровней этого показателя в составе мультиплексной ангиогенной панели.

Уровень sCD40L, ранее измеряемый нами у реципиентов сердца с помощью иммуноферментного анализа, также оказался сопоставимым с результатами, полученными в ходе настоящего исследования. Медиана распределения значений уровней sCD40L, определенных у пациентов с сердечной недостаточностью методом иммуноферментного анализа, соответствовала 1600 пг/мл. Медиана распределения значений уровней sCD40L, измеренных методом мультиплексного анализа у пациентов с сердечной недостаточностью, включенных в настоящее исследование, соответствует 676,25 пг/мл.

В то же время концентрация PlGF, измеряемая в использованной мультиплексной панели, оказалась значительно ниже, чем при иммуноферментном

анализе. Медиана распределения значений уровней PIGF, определенных ранее у пациентов с сердечной недостаточностью методом иммуноферментного анализа, соответствовала 12 пг/мл. Медиана распределения значений уровней PIGF, измеренных методом мультиплексного анализа у обследованных в настоящей работе пациентов, соответствует 1,68 пг/мл. Очевидно, разница может быть связана с тем, что при иммуноферментном анализе измеряется суммарная концентрация всех изоформ PIGF, в то время как методом мультиплексного анализа – только одна из изоформ – PIGF-1 [12].

Сравнительный анализ концентраций исследуемых биомаркеров показал отсутствие различий у пациентов с ДКМП и ИБС. Не было выявлено значимых различий уровней биомаркеров у мужчин и женщин: VEGF-A (p = 0,95), VEGF-D (p = 0,63), PIGF-1 (p = 0,16), PDGF-BB (p = 0,95), FGF-2 (p = 0,78), MCP-1 (p = 0,54), sCD40L (p = 0,20). Не выявлено также связи уровней биомаркеров с возрастом пациентов (в пределах исследуемого диапазона): VEGF-A (p = 0,42), VEGF-D (p = 0,50), PIGF-1 (p = 0,35), PDGF-BB (p = 0,47), FGF-2 (p = 0,51), MCP-1 (p = 0,82), sCD40L (p = 0,22).

Спустя год после трансплантации концентрации у реципиентов сердца трех из исследованных показателей оказались достоверно ниже, чем до трансплантации сердца: VEGF-A (p = 0,001), PDGF-BB (p = 0,018), MCP-1 (p = 0,003); снижение уровней остальных включенных в анализ биомаркеров неангиогенеза и воспаления носило характер тенденции (рис. 1).

Допустимо предположить, что общая тенденция к снижению уровней исследуемых нами цитокинов после трансплантации связана с влиянием иммуносупрессии. В какой мере мультиплексный анализ биомаркеров неангиогенеза и воспаления позволит оценить индивидуальное влияние иммуносупрессивных препаратов и как это связано с эффективностью последних, покажут дальнейшие исследования.

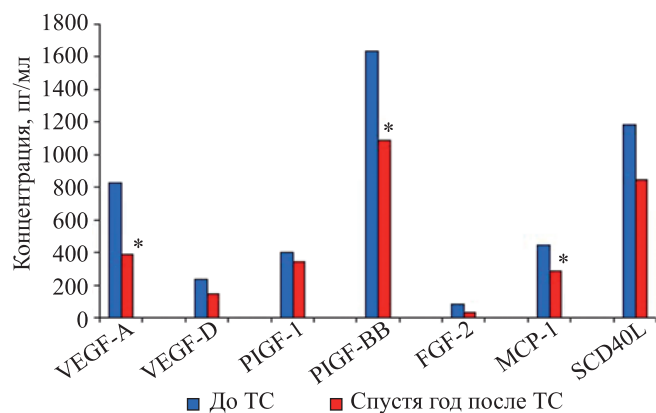


Рис. 1. Динамика концентрации биомаркеров неангиогенеза и воспаления после ТС. * – p < 0,05 в сравнении с уровнем до ТС

В течение периода наблюдения после трансплантации сердца у 26 пациентов возникли сердечно-сосудистые осложнения: острое клеточное (n = 5) или гуморальное (n = 17) отторжение, васкулопатия трансплантата (n = 4). У 33 пациентов по данным эндомикардиальных биопсий не было обнаружено морфологических и иммуногистохимических признаков отторжения и по данным коронароангиографии – признаков васкулопатии трансплантата.

Изменение содержания исследуемых биомаркеров было различным у пациентов с отторжением и васкулопатией трансплантата и у пациентов без указанных осложнений. В табл. 2 представлены результаты анализа изменения уровней биомаркеров неангиогенеза и воспаления после трансплантации у пациентов без сердечно-сосудистых осложнений.

Таблица 2

Динамика биомаркеров неангиогенеза и воспаления у пациентов без сердечно-сосудистых осложнений

Биомаркеры	Концентрация, пг/мл		Достоверность различий (p)
	До ТС	Спустя год после ТС	
VEGF-A	644,31	157,35	0,009
VEGF-D	61,39	59,55	0,67
PIGF-1	2,04	2,29	0,30
PDGF-BB	1461,20	677,23	0,011
FGF-2	3,81	3,81	0,79
MCP-1	224,84	43,83	0,045
sCD40L	888,87	359,37	0,85

У пациентов без осложнений после трансплантации достоверно снизились уровни VEGF-A (p = 0,009), PDGF-BB (p = 0,011) и MCP-1 (p = 0,045).

В табл. 3 представлены результаты анализа изменения уровней биомаркеров неангиогенеза и воспаления после трансплантации у пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями.

Таблица 3

Динамика биомаркеров неангиогенеза и воспаления у пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями после трансплантации

Биомаркеры	Концентрация, пг/мл		Достоверность различий (p)
	До ТС	Спустя год после ТС	
VEGF-A	541,29	187,19	0,026
VEGF-D	54,66	70,10	0,79
PIGF-1	1,48	2,85	0,83
PDGF-BB	1193,35	1092,45	0,69
FGF-2	3,81	3,81	0,79
MCP-1	286,92	224,79	0,12
sCD40L	603,40	596,01	0,85

Значимое различие после трансплантации обнаружено только для уровней одного биомаркера VEGF-A ($p = 0,026$).

На рис. 2 представлены данные об индивидуальных значениях уровней трех биомаркеров семейства факторов роста эндотелия сосудов – VEGF у пациентов до трансплантации сердца. Красным цветом выделены результаты пациента Б.: содержание двух факторов роста эндотелия сосудов VEGF-D и PIGF-1 значительно выше, чем у большинства пациентов перед трансплантацией сердца, а уровень VEGF-A не отличается от большинства аналогичных показателей в этой группе. Особенностью данного пациента является длительное, в течение 9 месяцев, функционирование имплантируемой системы вспомогательного кровообращения на основе осевого насоса [13], после чего больному была произведена успешная трансплантация сердца.

На том же рис. 2 зеленым цветом обозначены уровни факторов роста эндотелия сосудов пациента Ш. У данного пациента значительно повышен уровень VEGF-A, существенно превышающий медиану, при содержании VEGF-D и PIGF-1, не отличающемся от таковых у большинства других пациентов, ожидающих трансплантацию сердца. Особенностью пациента Ш. является раннее, уже в первый год после трансплантации сердца, развитие васкулопатии трансплантата.

Представленные примеры показывают, с одной стороны, перспективность исследования комплекса биомаркеров как возможных предикторов и индикаторов риска осложнений, с другой – демонстрируют индивидуальный характер обнаруживаемых изменений.

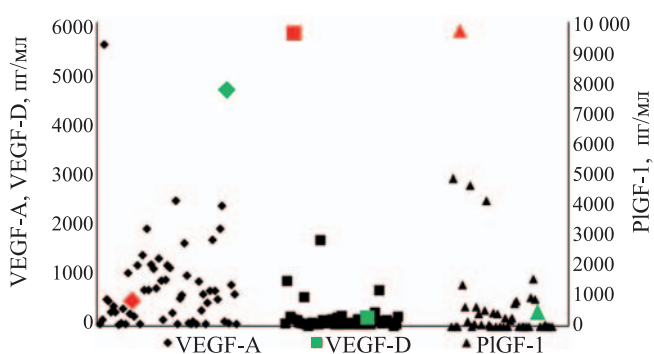


Рис. 2. Индивидуальные значения уровней биомаркеров семейства факторов роста эндотелия сосудов у пациентов до трансплантации сердца. Красным цветом обозначены результаты пациента Б.; зеленым – пациента Ш.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мультиплексный анализ позволяет измерить концентрацию нескольких различных аналитов – биомаркеров неангиогенеза, воспаления – в одном

образце сыворотки крови пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и у пациентов с трансплантированным сердцем.

После трансплантации сердца в сыворотке крови снижается средний уровень VEGF-A, PDGF-BB и MCP-1, и имеет место тенденция к снижению уровней других исследуемых цитокинов, что, по видимому, связано с влиянием иммуносупрессии.

Степень изменения концентрации биомаркеров неангиогенеза и воспаления после трансплантации различается у пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями (острое клеточное и гуморальное отторжение, васкулопатия трансплантата) и без таковых: у пациентов без сердечно-сосудистых осложнений после трансплантации сердца достоверно ниже исходные уровни VEGF-A, PDGF-BB и MCP-1; у пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями после трансплантации достоверно ниже только уровень VEGF-A.

Содержание биомаркеров неангиогенеза и воспаления в сыворотке крови не зависит от пола, возраста и диагноза, но может иметь клиническое значение при персонализированном ведении реципиентов после трансплантации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Zimmer RJ, Lee MS. Transplant coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010; 3: 367–377.
2. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AI, Benden C, Christie JD et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report – 2013; Focus Theme: Age. *J Heart Lung Transplant.* 2013; 32 (10): 951–964.
3. Шевченко АО. Новые лабораторные маркеры ангиогенеза и повреждения атеросклеротической бляшки. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2006; 6: 23–34. Shevchenko AO. Novye laboratornye markery angiogeneza i povrezhdeniya ateroskleroticheskoy blyashki. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2006; 6: 23–34.
4. Martinez-Dolz L, Almenar L, Reganon E, Vila V, Sanchez-Soriano R, Martinez-Sales V et al. What is the best biomarker for diagnosis of rejection in heart transplantation? *Clin. Transplant.* 2009; 23: 672–680. doi: 10.1111/j.1399-0012.2009.01074.x.
5. Шумаков ВИ, Шевченко ОП, Хубутия МШ, Орлова ОВ, Казаков ЭН, Кормер АЯ, Олефиренко ГА. Васкулопатия трансплантированного сердца: синергизм провоспалительных, проатерогенных факторов и вирусной инфекции. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2006; 11: 8–14. Shumakov VI, Shevchenko OP, Khubutiya MSh, Orlova OV, Kazakov EN, Kormer AY, Olefirenko GA. Vaskulopatiya transplantirovannogo serdtsa: sinergizm provospalitel'nykh, proaterogennykh faktorov i virusnoy infektsii. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2006; 11: 8–14.

6. *Daly KP, Seifert ME, Chandraker A, Zurakowski D, Nohria A, Givertz MM et al.* VEGF-C, VEGF-A and related angiogenesis factors as biomarkers of allograft vasculopathy in cardiac transplant recipients. *J. Heart. Lung. Transplant.* 2013; 32 (1): 120–128.
7. *Richter B, Koller L, Hohensinner PJ, Zorn G, Brekalo M, Berger R et al.* A multi-biomarker risk score improves prediction of long-term mortality in patients with advanced heart failure. *International Journal of Cardiology.* 2013; 168 (2): 1251–1257.
8. *Tait BD, Süsal C, Gebel HM, Nickerson PW, Zachary AA, Claas FHJ et al.* Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and Non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation.* 2013; 95 (1): 19–47.
9. *Patel JK, Kobashigawa JA.* Thoracic organ transplantation: Laboratory methods. *Methods in Molecular Biology.* 2013; 1034: 127–143.
10. *Andrikopoulou E, Mather PJ.* Current insights: Use of Immuknow in heart transplant recipients. *Progress in Transplantation.* 2014; 24 (1): 44–50.
11. *Breen EJ, Polaskova V, Khan A.* Bead-based multiplex immuno-assays for cytokines, chemokines, growth factors and other analytes: Median fluorescence intensities versus their derived absolute concentration values for statistical analysis. *Cytokine.* 2015; 71 (2): 188–198.
12. *Escudero-Esparza A, Martin TA, Davies ML, Jiang WG.* PGF isoforms, PLGF-1 and PGF-2, in colorectal cancer and the prognostic significance. *Cancer Genomics and Proteomics.* 2009; 6 (4): 239–246.
13. *Готье СВ, Иткин ГП, Шемакин СЮ, Саитгареев РШ, Попцов ВН, Захаревич ВМ и др.* Первый опыт клинического применения отечественного аппарата вспомогательного кровообращения на базе имплантируемого осевого насоса для двухэтапной трансплантации сердца. *Вестник трансплант. и искусств. органов.* 2013; XV (3): 92–101. *Gautier SV, Itkin GP, Shemakin SYu, Saitgareev RSh, Poptsov VN, Zakharevich VM et al.* Pervyy opyt klinicheskogo primeneniya otechestvennogo apparata vspomogatel'nogo krovoobrashcheniya na baze implantiruемого oseвого nasosa dlya dvukhetapnoy transplantatsii serdtsa. *Vestnik transplant. i iskusstv. organov.* 2013; XV (3): 92–101.

Статья поступила в редакцию 11.02.2015 г.