

Биохимические предикторы атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных с метаболическими нарушениями

Е.М.Суркичин[✉], И.П.Шуваев, Э.У.Асымбекова, С.Т.Мацкеплишвили
ФГБНУ Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева. 121552, Россия, Москва, Рублевское ш., д. 135

Метаболический синдром представляет собой сочетание основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в основе развития которого лежит снижение чувствительности тканей к инсулину. До настоящего времени нет единого мнения о патогенезе взаимодействия основных составляющих его состояний. С открытием эндокринной функции жировой ткани появились данные, позволяющие предположить, что развитие и прогрессирование атеросклероза могут быть следствием дисбаланса адипокинов. Данная работа посвящена изучению взаимосвязи лептина и адипонектина с клинико-лабораторными показателями при наличии метаболических нарушений.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, метаболический синдром, адипонектин, лептин.

✉elena.surkichina@yandex.ru

Для цитирования: Суркичин Е.М., Шуваев И.П., Асымбекова Э.У., Мацкеплишвили С.Т. Биохимические предикторы атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных с метаболическими нарушениями. КардиоСоматика. 2015; 6 (3): 33–37.

Biochemical predictors of coronary atherosclerosis in patients with metabolic disorders

Е.М.Surkichin[✉], I.P.Shuvaev, E.U.Asymbekova, S.T.Matskeplishvili
A.N.Bakulev Scientific Center of Cardiovascular Surgery. 121552, Russian Federation, Moscow, Rublevskoe sh., d. 135

Metabolic syndrome represents a combination of different major risk factors of cardiovascular diseases and is mainly related to impaired insulin sensitivity in biological tissues. Common understanding of pathogenesis and relationship of different pathological conditions within metabolic syndrome is still missing. New data on endocrine function of adipose tissue suggests that development and progression of atherosclerosis in this situation may be related to adipokines dysbalance. This study investigates correlation of leptin and adiponectin with clinical and laboratory changes in patients with metabolic disorders.

Key words: ischemic heart disease, metabolic syndrome, adiponectin, leptin.

✉elena.surkichina@yandex.ru

For citation: Surkichin E.M., Shuvaev I.P., Asymbekova E.U., Matskeplishvili S.T. Biochemical predictors of coronary atherosclerosis in patients with metabolic disorders. Cardiosomatics. 2015; 6 (3): 33–37.

Введение

Широкомасштабные международные исследования показали, что заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в значительной мере определяются наличием факторов их риска. Однако из всего многообразия выделяют несколько основных факторов риска: артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия, ожирение и инсулиннезависимый сахарный диабет (СД), которые оказываются взаимосвязанными метаболически, при этом ключевую роль играют инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия, усиливая как атерогенный потенциал каждого по отдельности, так и общий суммарный коронарный риск. Причем при увеличении количества выявленных компонентов уровень заболеваемости возрастает. У таких пациентов вдвое увеличена распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы и приблизительно в 5 раз повышена вероятность их развития в течение 4,5 года по сравнению с лицами, у которых нет сочетания метаболических нарушений. Таким образом, не

вызывает сомнения, что ожирение, АГ, ИР, нарушение толерантности к углеводам, дислипидемия являются мощными предрасполагающими факторами развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе и ишемической болезни сердца (ИБС).

В последнее время многих исследователей заинтересовал вопрос о роли таких цитокинов, как лептин и адипонектин, которые рассматриваются как связующее звено между метаболическими нарушениями и поражением сердечно-сосудистой системы вследствие дисбаланса адипокинов: повышение уровней факторов, усиливающих ИР, – лептина, и снижение уровней факторов, препятствующих ее развитию, – адипонектина. Концентрация адипонектина в крови отрицательно коррелирует с индексом массы тела (ИМТ), в то время как уровень лептина, напротив, коррелирует с количеством подкожных жировых отложений. И хотя в последнее время акцент на проблему наличия совокупности метаболических нарушений значительно усилился, до настоящего времени мало изучена роль адипонектина и лептина в их развитии.

Биохимические параметры больных 4 подгрупп				
Показатели	1а-подгруппа	2а-подгруппа	1б-подгруппа	2б-подгруппа
ОХС	6,0±0,5	5,68±0,2	6,9±0,4	6,1±0,3
ХС ЛПНП	3,6±0,2	3,4±0,2	3,9 ±0,3	3,5±0,5
ХС ЛПВП	1,2±0,1	1,2±0,1	1,1±0,1	1,0±0,1
ТГ	2,4±0,3	1,63±0,2	3,75±0,9	3,2±0,6
Индекс атерогенности	4,1±0,3	3,85±0,2	5,1±0,3	4,9±0,5
Глюкоза	8,2±0,7	6,5±0,3	9,2±0,8	8,1±1,7
Гликированный гемоглобин	8,5±0,4	3,6±0,6	9,0±0,6	4,3±2,1
С-пептид	3,8±0,3	4,0±0,3	4,0±0,6	4,37±1,3
Адипонектин	5,99±0,4	8,3±0,7	5,7±0,8	7,1±0,8
НОМА-IR	5,6±1,0	4,8±0,5	5,9±1,2	5,5±1,0
CARO	1,2±0,1	0,5±0,1	1,6±0,3	0,4±0,1

По этой причине целью исследования стали проведение сравнительного анализа биохимических показателей у пациентов с метаболическими нарушениями и ИБС и без нее, а также определение влияния уровней адипонектина и лептина на липидный и углеводный обмен у лиц с метаболическими нарушениями и ИБС.

Материал и методы

Обследован 81 пациент в возрасте 55–58 лет, проходивший плановое обследование в ФГБНУ «НЦССХ им. А.Н.Бакулева». У всех больных отмечалась избыточная масса тела (ИМТ>25 кг/м²), объем талии 94 см и более (мужчины), 80 см и более (женщины), АГ>140/90 мм рт. ст. и/или постоянный прием гипотензивных препаратов, повышение уровня глюкозы натощак более 6,1 ммоль/л, повышение уровня общего холестерина (ОХС) и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) более 1,7 ммоль/л (более 150 мг/дл), снижение ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) менее 0,9 ммоль/л для мужчин, менее 1 ммоль/л – для женщин. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – 41 больной с ИБС; 2-я группа – 40 пациентов без ИБС.

Средний возраст по группам составил 57,8±1,25 и 55,3±1,8 года; по длительности заболевания – 8,9±0,9 года в 1-й группе и 8,0±1,39 года – во 2-й; по ИМТ – 35±0,8 и 37±0,7 кг/м²; по объему талии в 1-й группе – 118±1,62 см и во 2-й – 121±1,5 см; АГ отмечалась у всех больных, у большинства пациентов 1-й группы отмечался СД типа 2 – 28 (68%), в то время как нарушение толерантности к углеводам отмечалось у 13 (32%) лиц. У большинства пациентов 2-й группы, наоборот, отмечалось нарушение толерантности к углеводам – 29 (75%) и у 11 (28%) был обнаружен СД типа 2.

План обследования включал в себя общеклинические методы исследования, измерение антропометрических показателей: рост, масса тела, объем талии; расчет ИМТ по формуле: масса тела (кг)/рост (м²). Степень ожирения оценивали по критериям Всемирной организации здравоохранения (1997 г.) [1]. Проводился комплекс неинвазивной диагностики (электрокардиография – ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография – ЭхоЭКГ, стресс-ЭхоЭКГ, ультразвуковая доплерография). Пациентам исследовали липидный и углеводный обмен, определяли уровни лептина и адипонектина. Определение адипонектина выполнено методом иммуноферментного анализа (ELISA) на диагностическом наборе Human adiponectin ELISA (Biovendor Cat. No. RD 195023100). Уровень лептина определялся имму-

ноферментным методом с применением реактивов PSL компании Phoenix Pharmaceuticals. Для изучения углеводного обмена в плазме венозной крови измеряли концентрацию глюкозы и иммунореактивного инсулина натощак и через 2 ч после приема 75 г глюкозы. Определялся гликированный гемоглобин. ИР оценивалась при помощи модели оценки гомеостаза (Homeostasis Model Assessment) – индекса НОМА-IR, который вычисляется по формуле [2]:

инсулин натощак (мкМЕ/мл) × глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5 (в норме он составляет около 1) и CARO:

глюкоза натощак (ммоль/л)/инсулин натощак (млЕд/мл).

За норму считается индекс более 0,33.

Для изучения липидного профиля определяли уровни ОХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП. Коэффициент атерогенности определяли по формуле Климова:

коэффициент атерогенности = (ОХ-ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета статистических программ. Для выявления существенных различий между средними значениями разных совокупностей исходно сопоставляемых групп больных применяли критерий Стьюдента. Данные считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования

При исследовании взаимосвязи уровней адипонектина и лептина с клинико-лабораторными показателями было установлено, что уровень лептина был повышен у пациентов обеих групп (норма лептина, определенная в плазме здоровых людей, составила 11,0 нг/мл); в 1-й группе уровень лептина составил 20,5 нг/мл; во 2-й – 37,5 нг/мл ($p=0,004$). В среднем у больных отмечался повышенный уровень лептина – гормона жировой ткани по сравнению с нормой, что объясняется чрезмерным развитием жировой ткани – у всех пациентов наблюдалось абдоминальное ожирение. В то же время у 24% пациентов отмечались сниженные цифры лептина (4,8±0,7 нг/мл), все эти лица имели ИБС. Больные (76%) имели повышенное содержание лептина – 37,6±3,6 нг/мл, из них 63% имели ИБС, 36% – не имели.

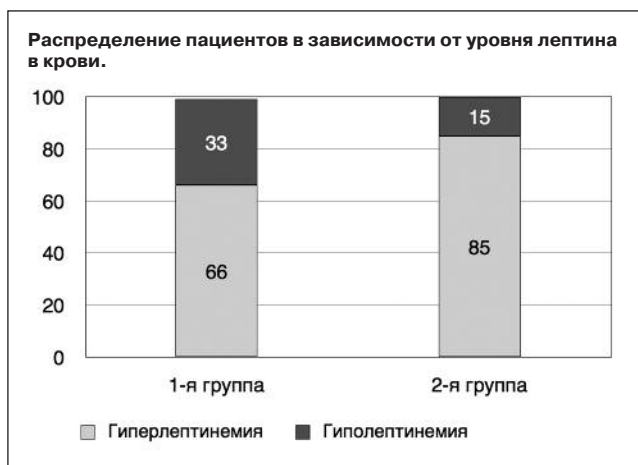
Уровень адипонектина у лиц с метаболическим синдромом (МС) был снижен при наличии ИБС по сравнению с нормой. У пациентов с метаболическими нарушениями без ИБС содержание адипонектина было практически в пределах нормальных значений и от нормы не отличалось. При сравнении между группами выявлено, что средний уровень ади-

понектин в крови у пациентов 1-й группы был меньше, чем во 2-й (соответственно 5,9 мг/мл и $8,1 \pm 0,6$ мг/мл); $p=0,001$. Показатели углеводного и липидного обмена у больных с гипoadипонектиемией были выше, чем у лиц с нормальным уровнем адипонектина. Была обнаружена отрицательная корреляция наличия ИБС с уровнем лептина ($r=-0,27$; $p=0,01$), т.е. чем ниже содержание лептина, тем больше вероятность наличия и/или развития ИБС. Коэффициент корреляции между наличием ИБС и содержанием адипонектина в крови у пациентов с МС был выше, чем с содержанием лептина, и составил $-0,42$, ($p=0,0009$). Таким образом, у лиц с ИБС уровни лептина и адипонектина были значительно ниже, чем у больных без ИБС, а также развитие и тяжесть течения ИБС у пациентов с данными метаболическими расстройствами отрицательно связаны с уровнем содержания в крови адипонектина и лептина.

Для того чтобы оценить механизмы влияния гормонов жировой ткани на развитие атеросклероза и ИБС, был проведен анализ динамики изменений липидного и углеводного обмена в зависимости от содержания лептина и адипонектина в крови. Нами рассмотрены подгруппы больных с гиполептинемией и гиперлептинемией отдельно: пациенты 1-й группы и 2-й группы. В 1-й группе среди всех больных с ИБС у 66% имело место повышенное содержание лептина ($28,6 \pm 3,1$ нг/мл) и у 33% – пониженное содержание лептина ($4,5 \pm 0,8$ нг/мл). Во 2-й группе повышенное содержание лептина имело место у 85% пациентов ($43,1 \pm 5,5$ нг/мл) и только у 15% – пониженное содержание лептина ($5,8 \pm 1,5$ нг/мл); см. рисунок.

Все больные 1-й группы (МС+ИБС) были разделены на 2 подгруппы в зависимости от уровня лептина в крови 1: 1а – 26 (66%) пациентов с гиперлептинемией и 1б – 14 (33%) лиц с гиполептинемией. Соответственно, все пациенты 2-й группы (МС) были разделены на 2 подгруппы 1: 2а – 34 (85%) человека с гиперлептинемией и 2б – 6 (15%) лиц с гиполептинемией. Наличие ИБС у пациентов с МС сопровождается выраженной гиполептинемией у 33% больных по сравнению с 15% пациентов без ИБС ($p=0,04$); гиперлептинемия, наоборот, чаще встречается у лиц без ИБС – 85% против 66% ($p=0,03$).

Для выявления воздействия гипо- или гиперлептинемии на развитие ИБС у пациентов с МС были сравнены показатели липидного обмена между подгруппами. Выявлено, что гиполептинемия в обеих группах сопровождается несколько большим содержанием в крови ОХС, ЛПНП, ТГ и меньшим содержанием ХС ЛПВП. Индекс атерогенности также был выше у больных б-подгруппы, чем у больных а-подгруппы. Так, у лиц с МС и ИБС индекс атерогенности составил в 1а-подгруппе $4,1 \pm 0,3$ и в 1б-подгруппе – $5,1 \pm 0,3$ ($p=0,02$); у пациентов с МС без ИБС во 2а-подгруппе индекс атерогенности составил $3,85 \pm 0,2$, а во 2б-подгруппе – $4,9 \pm 0,5$ ($p=0,05$). Можно предположить, что у больных с МС и гиполептинемией риск развития ИБС намного выше, чем у пациентов с гиперлептинемией. Соответственно, у лиц с высокими цифрами уровня лептина и МС риск развития ИБС ниже. Показатели углеводного обмена также были более нарушенными у больных с гиполептинемией, чем с гиперлептинемией в обеих группах. Содержание адипонектина было также ниже у пациентов с гиполептинемией. В таблице представлены результаты биохимического анализа крови пациентов всех подгрупп.



Какой-либо закономерной связи по индексам ИР не выявлено. Таким образом, низкое содержание лептина сопровождается высоким риском развития ИБС.

Обсуждение

Для определения роли адипокинов в развитии метаболических нарушений, связанных с ИР, в нашем исследовании была оценена связь концентрации адипонектина и лептина с клинико-лабораторными показателями [3]. Основная функция лептина – защита периферических тканей от эктопического накопления липидов [4, 5]. По мнению некоторых авторов [6, 7], лептин является антистеатогенным гормоном, который регулирует гомеостаз жирных кислот, предохраняя от развития липотоксикоза. При ожирении существует относительная резистентность гипоталамуса к центральному действию лептина [4], в результате чего уровень лептина в крови повышается. Предполагают, что лептинорезистентность играет существенную роль в формировании нарушений липидного обмена при ожирении в условиях ИР [4, 7].

Лептин не только представляет собой центральный регулятор массы жира в организме, но и участвует в регуляции углеводного обмена. Он обладает способностью тормозить действие инсулина на глюконеогенез в печени; в жировой ткани он подавляет стимулированный инсулином транспорт глюкозы [5]. Данные о влиянии лептина на продукцию инсулина достаточно противоречивы. Показано, что длительная гиперлептинемия ингибирует экспрессию матричной РНК инсулина, уровень инсулина снижается [8]. Активация симпатико-адреналовой системы под воздействием лептина вызывает рост частоты сердечных сокращений и задержку жидкости, что приводит к увеличению сердечного выброса и повышению артериального давления [5]. По результатам клинических исследований, в которых приняли участие более 1 тыс. пациентов, показано, что лептин снижается при сильном ожирении или распространенном атеросклерозе, часто сопровождающемся развитием ИБС. Если же в крови пациента содержится много лептина, ни ожирение, ни атеросклероз, ни ИБС, ни инсульты ему не грозят [9]. Однако, по данным других авторов, повышение лептина в крови однозначно связано именно с процессами, сопровождающимися накоплением массы тела, и развитием атеросклероза [10]. В нашем исследовании значимое повышение уровня лептина более 11 ммоль/л отмечалось у пациентов обеих групп, что согласуется с данными литературы, средняя концентрация этого показателя составила 28,9 нг/мл, однако у больных без ИБС концентрация лептина была достоверно выше,

чем у пациентов 1-й группы ($p=0,004$), причем гиполептинемия ассоциировалась с более худшими биохимическими показателями (ОХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ, глюкоза крови и гликированный гемоглобин). Также полученная в нашей работе обратная корреляция между уровнем лептина и стенозами, окклюзиями коронарных артерий ($r=-0,27$; $p=0,03$), развитием ИБС ($r=-0,27$; $p=0,01$) может служить показателем риска развития неблагоприятных событий.

В отличие от других адипокинов, секреция которых увеличивается пропорционально нарастанию массы жировой ткани, уровень адипонектина при ожирении ниже, чем у людей с нормальной массой тела [4, 11]. Несмотря на то что гормон вырабатывается жировыми клетками, у пациентов с ожирением его уровень снижен [12, 13]. Полученные экспериментальные данные [10] продемонстрировали тормозящее влияние адипонектина на дифференцировку преадипоцитов, что подтверждает его возможное влияние на регуляцию жировой массы тела. Снижение концентрации адипонектина при разных заболеваниях сердечно-сосудистой системы свидетельствует в пользу того, что адипонектин обладает антиатерогенным эффектом, а низкая концентрация адипонектина является маркером атеросклероза [14]. Было установлено, что у мужчин с минимальными показателями адипонектина риск развития ИБС был в 2 раза выше, чем у наблюдаемых с максимальными концентрациями этого гормона [15, 16]. Также имеются данные о связи уровня гормона и риска развития инфаркта. Ученые предполагают, что гормон противодействует накоплению жиров в стенках артерий, тем самым уменьшая вероятность образования тромбов, которые могут приводить к инфаркту миокарда. Есть и данные о том, что адипонектин уменьшает воспаление, которое вносит свой отрицательный вклад в развитие сердечных заболеваний [17]. Низкий уровень адипонектина позволяет заранее предположить развитие ожирения и ИР [12]. Это подтверждается многочисленными полученными данными, в которых при повышении концентрации эндогенного, а также введении экзогенного рекомбинантного адипонектина [18] увеличивается чувствительность клеток к инсулину, а его сниженная концентрация ведет к развитию ИР. Эти данные подтверждаются и в нашей работе. Исследовав уровень адипонектина у пациентов с МС в нашей работе, было выявлено, что адипонектин у лиц без ИБС был достоверно выше, чем у больных с наличием ИБС и коронарными событиями ($p=0,001$). Причем средний уровень адипонектина в 1-й группе составил 5,9 мг/мл, а во 2-й – 8,1 мг/мл. Также в нашей работе получена обратная корреляционная зависимость уровня адипонектина и развития ИБС ($r=-0,4$; $p=0,00009$), установлена корреляция адипонектина и ИР ($r=-0,2$; $p=0,01$), коронарного атеросклероза ($r=-0,2$; $p=0,03$) и окклюзий коронарных артерий ($r=-0,27$; $p=0,01$).

Выводы

Таким образом, проанализировав взаимосвязь уровней адипокинов с клинико-лабораторными показателями, можно говорить о том, что сниженная концентрация адипонектина и лептина в сыворотке крови ассоциирована с неблагоприятными показателями углеводного и липидного обмена. Также установлена отрицательная взаимосвязь между уровнями лептина и адипонектина и атеросклеротическим поражением коронарных артерий: $r=-0,3$ ($p=0,01$) и $r=-0,42$ ($p=0,0009$), что способствует раз-

витию коронарного атеросклероза и ИБС у данной категории больных.

Литература/References

1. Cook S, Weitzman M, Auinger P et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 157 (8): 821–7.
2. De Bakker J, Van Capelle F, Janse M et al. Slow conduction in the infarcted human heart, “zigzag” course of activation. *Circulation* 1999; 88 (3): 915–26.
3. EGIR definition of metabolic syndrome. *Diabet Med* 2002; 16: 442–3.
4. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity rasouli and kern. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 64–73.
5. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006; 189: 47–60.
6. Wannamethee SG et al. Adipokines and risk of type 2 diabetes in older men. *Diabet Care* 2007; 30: 1200–5.
7. Grundy SM, Cleeman Jr, Daniels SR et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association. National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2007; 112 (17): 2735–52.
8. Guzder RN, Gatling W, Mullee MA, Byrne CD. Impact of metabolic syndrome criteria on cardiovascular disease risk in people with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49 (10): 49–55.
9. Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Mechanisms of insulin resistance in humans and possible links with inflammation. *Hypertension* 2005; 45 (5): 828–33.
10. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108 (4): 414–9.
11. Оганов Р.Г., Мамедов М.Н. Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома. М.: Медицинская книга, 2007. / Oganov R.G., Mamedov M.N. Shkola po diagnostike i lecheniiu metabolicheskogo sindroma. M.: Meditsinskaya kniga, 2007. [in Russian]
12. Chen YH, Lin SJ, Lin FY et al. High glucose impairs early and late endothelial progenitor cells by modifying nitric oxide-related but not oxidative stress-mediated mechanisms. *Diabetes* 2007; 56: 1559–68.
13. Shaw LJ, Marwick TH, Zoghbi WA et al. Why all the focus on cardiac imaging? [Editorial]. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 789–94. [PMID: 20633864]; 92 (5): 650–7.
14. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A et al. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005; 111 (11): 1448–54.
15. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003; 26 (8): 2442–50.
16. Vyssoulis G, Karpanou E, Adamopoulos D et al. Metabolic syndrome in patients with essential hypertension. Hypertension Unit, 1st Cardiology Department, Hippokraton Hospital, Athens Medical School, Greece. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23 (2): 109–14. Doi: 10.1016/j.numecd.2011.03.011.
17. Ghosh S, Karin M. Missing pieces in the NF-kappa-B puzzle. *Cell* 2002; 109 (Suppl): S81–96.
18. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423 (6941): 762–9.
19. Группа экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. 2009. <http://www.cardiosite.ru/recommendations/article/> / Gruppya ekspertov Vserossiiskogo nauchnogo obshestva kardiologov. Rekomendatsii ekspertov Vserossiiskogo nauchnogo obshestva kardiologov po diagnostike i lecheniiu metabolicheskogo sindroma. Vtoroi peresmotr. 2009. <http://www.cardiosite.ru/recommendations/article/> [in Russian]
20. Маколкин В.И. и др. Необходимость гликемического контроля при лечении метаболического синдрома. *Consillium Medicum*. 2007; 9 (5): 58–62. / Makolkin V.I. i dr. Neobkhodimost' glikemicheskogo kontrolya pri lechenii metabolicheskogo sindroma. *Consillium Medicum*. 2007; 9 (5): 58–62. [in Russian]

Сведения об авторах

Суркичин Елена Михайловна – канд. мед. наук, врач-кардиолог клинко-диагностического отд-ния ФГБНУ НЦССХ им. А.Н.Бакулева. E-mail: elena.surkichina@yandex.ru

Шуваев Игорь Петрович – канд. мед. наук, врач-кардиолог клинко-диагностического отд-ния ФГБНУ НЦССХ им. А.Н.Бакулева

Асымбекова Эльмира Уметовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. клинко-диагностического отд-ния ФГБНУ НЦССХ им. А.Н.Бакулева

Мацкеплишвили Симон Тэймуразович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. клинко-диагностического отд-ния ФГБНУ НЦССХ им. А.Н.Бакулева

— * —