

УДК: 616.13/16 – 018.74

© А.О. Салашенко¹, В.В. Генкель¹, В.А. Сумеркина¹,
О.А. Алексеева¹, М.Н. Денисенко¹, С.А. Калугина²

*¹ГБОУ ВПО "Южно-Уральский государственный медицинский университет"
Минздрава России*

²МБУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница №1»

г. Челябинск, Россия

МЕХАНОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ФАКТОР ОЦЕНКИ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

Аннотация. С целью изучения взаимосвязей между скоростью сдвига как показателя механического стресса эндотелия и некоторыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний обследованы 50 человек. Определяли показатели липидного обмена, гемостаза, оценивали атеросклеротическое поражение сосудистого русла с использованием дуплексного сканирования. Показано, что высокие значения скорости сдвига были связаны с высокими показателями холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, уровнем высокочувствительного С-реактивного белка, уменьшением активности антитромбина. Высокие значения гликозилированного гемоглобина и атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей ассоциировались с низким приростом скорости сдвига в пробе с реактивной гиперемией. Оценка механочувствительности эндотелия является перспективным методом исследования в комплексной оценке дисфункции эндотелия.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, напряжение сдвига, механический стресс, проба с реактивной гиперемией, скорость сдвига.

© A.O. Salashenko¹, V.V. Genkel¹, V.A. Sumerkina¹, O.A. Alekseeva¹,
M.N. Denisenko¹, S.A. Kalugina²

¹South Ural State Medical University,

²City Clinical Hospital №1

Chelyabinsk, Russia

MECHANOSENSITIVITY OF THE VASCULAR WALL AS AN ADDITIONAL FACTOR OF THE ASSESSMENT OF ENDOTHELIAL FUNCTION

Abstract. To study the interdependence between the shear rate as an index of mechanical stress of the endothelium and some risk factors of cardio-vascular diseases we examined 50 patients. The rates of hemostasis, lipid metabolism and atherosclerotic lesion of the vascular system using duplex scanning were identified. It was determined that high shear rates were associated with high levels of cholesterol, cholesterol of low density lipoproteins, level of high-sensitivity C-reactive protein, reduced antithrombotic activity. High levels of glycated hemoglobin and atherosclerotic lesion of the arteries of lower extremities were associated with low increase of the shear rate in the test with post occlusion reactive hyperemia. Assessment of the mechanical stress of the endothelium is a perspective method of examination in complex evaluation of endothelial dysfunction.

Keywords: endothelial dysfunction, shear stress, mechanical stress, test with reactive hyperaemia, shear rate.

Артериальный эндотелий является ключевым регулятором сосудистого гомеостаза. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) занимает важнейшее место в инициации и прогрессировании атерогенеза [8]. Общепринятым считается определение ЭД как дисбаланса биосинтетической функции эндотелия [6]. При этом диагностика ЭД основывается на оценке циркулирующих в крови факторов, образование которых нарушается при ЭД, а также факторов, непосредственно вызывающих повреждение эндотелиоцитов [4]. Однако при существующем доминирующем подходе в диагностике ЭД значительно меньше внимания уделяется такой фундаментальной группе факторов как биомеханические факторы риска.

Монослой эндотелия непрерывно претерпевает воздействие механических сил, возникающих в результате движения крови. Это артериальное давление, действующее перпендикулярно сосудистой стенке, и напряжение сдвига кровотока, возникающее в результате тангенциального действия вязкостных сил на эндотелиальные клетки [9]. Напряжение сдвига, благодаря свойствам эндотелия, называемым механочувствительностью, способно конвертироваться в комплекс биохимических реакций, оказывающих целую серию эффектов, изменяющих эндотелиальный фенотип [5]. Установлено влияние напряжения сдвига на активацию тромбоцитов и иммунокомпетентных клеток, фактор Виллебранда, экспрессию молекул адгезии, и ряд других реакций, ведущих к дестабилизации атеросклеротической бляшки и атеротромбозу [4,13,14]. Вместе с тем, поскольку большая часть данных получена в ходе экспериментальных и небольших клинических исследований, остается ряд недостаточно изученных вопросов, касающихся взаимодействия между биологическими и биомеханическими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель исследования – изучить взаимосвязи между некоторыми биохимическими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и

скоростью сдвига как показателя механического стресса эндотелия.

Материалы и методы. В исследование включены 50 человек, среди них 29 мужчин, средний возраст которых составлял $57,4 \pm 9,86$ лет, и 21 женщина, средний возраст которых был $59,3 \pm 8,47$ лет. Диагноз ишемической болезни сердца (ИБС) был установлен у 14 человек. Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей (ОАСНК) диагностирован у 9 пациентов, гипертоническая болезнь – у 33 человек. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) осложняла течение гипертонической болезни у 8 больных, у – 4 течение ИБС. У 11 пациентов наблюдалось сочетание сахарного диабета 2 типа и гипертонической болезни, у 5 больных сахарный диабет 2 типа сочетался с ОАСНК, у 7 – с ИБС.

Все больные обследованы по единому протоколу. Проводили клиническое обследование, сбор анамнестических данных. Оценивали следующие лабораторные показатели: уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), гликозилированный гемоглобин, креатинин с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ. Также оценивали уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), активность антитромбина и фактора Виллебранда (ФВ). В план инструментального обследования входили: эхокардиографическое исследование, дуплексное сканирование сосудов каротидного бассейна с оценкой толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) общих сонных артерий (ОСА), оценкой гемодинамики в ОСА и внутренних сонных артериях (ВСА), атеросклеротической бляшки и локального стенозирования сосуда (в соответствии с рекомендациями Маннхеймского консенсуса), а также ультразвуковое исследование артерий нижних конечностей с осмотром подвздошных артерий, общих бедренных артерий (ОБА), наружных бедренных артерий и артерий берцового сегмента.

Также измеряли лодыжечно-плечевой индекс артериального давления (ЛПИ) с обеих сторон (Medison ЕКО7, Samsung).

Напряжение сдвига определяли следующим образом:

$$\text{Shear stress (SS)} = \text{Shear rate (SR)} \times \text{Bv}, \quad (1)$$

где shear stress – напряжение сдвига, shear rate – скорость сдвига, Bv – вязкость крови.

Измерение скорости сдвига (shear rate) определяли по формуле:

$$\text{SR} = 4 \times \text{Vpeak}/\text{Vd}, \quad (2)$$

где Vpeak – пиковая скорость кровотока в плечевой артерии, Vd – конечно-диастолический диаметр плечевой артерии. В тех случаях, когда не проводится прямого инвазивного определения вязкости крови, скорость сдвига может использоваться в качестве адекватного косвенного показателя напряжения сдвига.

С целью получения параметров, необходимых для расчета скорости сдвига, всем больным проводили пробу с постокклюзионной реактивной гиперемией (ПРГ) с помощью ультразвука (УЗ) высокого разрешения по D.S. Celermajer линейным датчиком с частотой 7-12 МГц [2]. Исследование выполняли натощак, после ночного сна. Пациент находился в положении на спине, после 10-минутного периода покоя, с правой верхней конечностью в положении супинации, субъективно удобном для пациента. Наложение манжеты (22-39 см) сфигмоманометра осуществляли в средней трети плеча с последующим нагнетанием давления на 50 mmHg выше систолического АД. Длительность компрессии составляла 5 минут. Плечевую артерию в В-режиме лоцировали в нижней трети плеча (над локтевой ямкой), лонгитудинально, с использованием анатомических ориентиров. Оценку пиковой скорости кровотока (см/с) и конечно-диастолического диаметра плечевой артерии (см) проводили до окклюзии и через 60 сек, 2 мин, 3 мин после окклюзии.

Статистическую обработку проводили с использованием ПО IBM SPSS Statistic, v.22, с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r), оценкой достоверности и силы связи, U-критерия Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение. Результаты основных клинических и параклинических методов исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Характеристика исследуемой группы (n = 50)

Показатель	M ± m
Возраст, лет	58,0±10,0
Индекс массы тела, кг/м ²	30,0±4,00
Общий холестерин, ммоль/л	4,87±1,06
Триглицериды, ммоль/л	1,78±1,02
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,71±1,12
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,38±0,37
Гликозилированный гемоглобин, %	5,58±1,38
Вч С-РБ, ммоль/л	3,32±3,51
Фибриноген, г/л	3,46±0,78
Активность антитромбина, %	104±16,4
Креатинин, мкмоль/л	107±24,2
СКФ, мл/мин/1,72м ²	59,8±15,2
КДР ЛЖ, см	5,23±0,68
КСР ЛЖ, см	3,36±0,57
ФВ, %	65,9±7,72
ИММЛЖ, г/м ²	124±24,3
ОТС	0,40±0,07
Толщина КИМ ОСА средняя, мм	1,05±0,18
Стеноз ЛОСА, %	14,0±16,2
Стеноз ПОСА, %	11,7±17,3
Стеноз ЛВСА, %	13,3±18,1
Стеноз ПВСА, %	16,3±21,5
ЛПИ слева	1,07±0,20
ЛПИ справа	1,12±0,24
Толщина КИМ ОБА средняя, мм	1,06±0,27
Толщина КИМ ПБА средняя, мм	0,91±0,29

Значения и динамика изменения скорости сдвига у обследованных

больных приведены на рисунке 1.

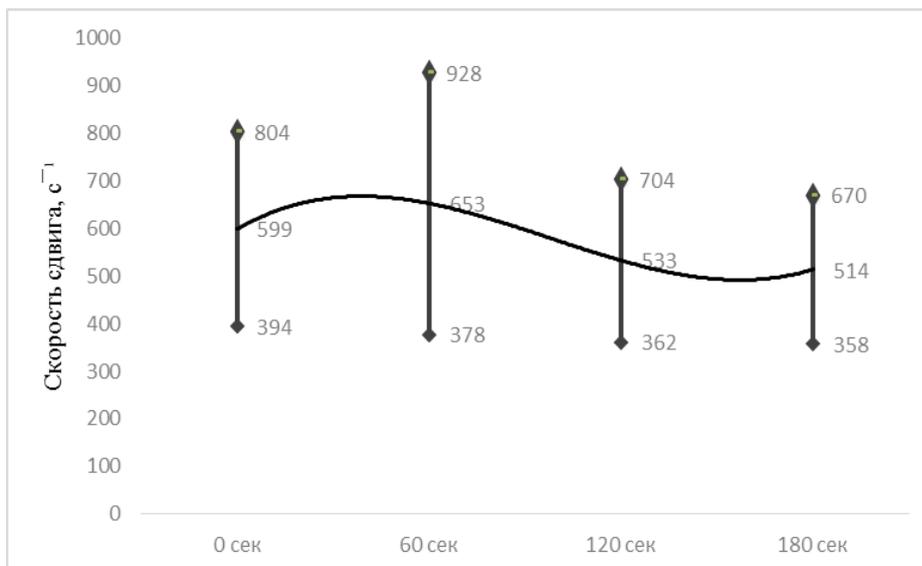


Рисунок 1. Динамика скорости сдвига в момент измерения (M±SD)

На основании вышеприведенных данных можно определить тенденцию в динамике скорости сдвига в период реактивной гиперемии: её рост в течение первых 60 секунд с последующим убыванием до значений ниже исходных в период до 3 минут. Это отражает вариативность взаимных изменений скорости кровотока и диаметра артерии: увеличение скорости кровотока в несколько раз непосредственно после декомпрессии манжеты, и постепенное нарастание диаметра плечевой артерии в последующие несколько минут.

Основные результаты корреляционного анализа между полученными значениями скорости сдвига и изучаемыми параметрами представлены в таблице 3.

Таблица 3.

**Коэффициент корреляции между скоростью сдвига
и биохимическими показателями**

Показатели	Коэффициент корреляции	p
ОХС, ммоль/л	0,48*	0,013
ХС ЛНП, ммоль/л	0,54**	0,002
вч-СРБ	0,46*	0,013
Активность антитромбина, %	-0,39**	0,006
ТГ, ммоль/л	0,45**	0,002
ХС ЛВП, ммоль/л	-0,37**	0,009
Активность ФВ, %	-0,26	0,145

Примечание: * $p < 0,05$; ** $< 0,01$

Как видно из таблицы, высокие значения скорости сдвига, отражающей механический стресс, претерпеваемый эндотелиоцитами, ассоциировались с такими факторами риска ССЗ, как холестерин, ХС-ЛНП, ТГ, вч-СРБ. Можно предположить, что вышеуказанные биохимические факторы, нарушая функционирование системы оксида азота, способствуют снижению дилатационного ответа плечевой артерии. В результате, в соответствии с формулой 2, происходит увеличение скорости сдвига. Помимо этого, высокие показатели скорости сдвига были связаны с уменьшением активности антитромбина, что возможно вызвано нарушением синтеза антитромбина в эндотелии под влиянием механического стресса.

В ходе анализа полученных данных обращало внимание то, что характер изменения скорости сдвига во времени различался у разных больных: у части пациентов скорость сдвига со временем нарастала, часть имела нисходящий тренд. Для оценки динамики скорости сдвига в период реактивной гиперемии оценивали прирост скорости сдвига, измеряемый в процентах. В ходе корреляционного анализа выявлены отрицательные взаимосвязи средней силы между приростом скорости сдвига и высоким

уровнем гликозилированного гемоглобина ($r = -0,60$; $p = 0,004$), степенью стенозирования артерий нижних конечностей ($r = -0,48$; $p = 0,011$). Таким образом, практическое значение имело не только абсолютное значение скорости сдвига, но и характер её изменение в ответ на компрессионный стресс.

Представленная работа основывалась на нескольких методологических допущениях. Во-первых, выбор оцениваемого параметра – скорость сдвига. Формула расчета скорости сдвига приведена выше. Напряжение сдвига в свою очередь равно произведению скорости сдвига на вязкость крови. Расчет напряжения сдвига, таким образом, предполагает инвазивную оценку вязкости крови, что является достаточно трудоемким процессом, поскольку ввиду высокой суточной вариабельности данного показателя необходимо его многократное прямое измерение [11]. Поэтому скорость рассматривается как адекватный суррогатный показатель напряжения сдвига в тех случаях, когда не происходит прямого измерения вязкости крови [15].

Дискуссионным является также вопрос выбора формулы расчета скорости сдвига. На сегодняшний день ситуация такова, что в отсутствии консенсуса по данному вопросу используют несколько вариантов расчета [11]. Однако все они являются дериватом формулы, описывающей закон Хагена – Пуазеля. Скорость сдвига при этом прямо пропорциональна скорости кровотока и обратно пропорциональна внутреннему диаметру артерии. Если измеряется пиковая скорость кровотока (профиль кровотока в сосуде принимается как параболический), то при расчете скорости сдвига используется коэффициент равный 4. Кроме того, в работах зарубежных авторов встречаются формулы, учитывающие только скорость кровотока и диаметр сосуда, либо использующие коэффициент равный 8, и т.д [1,12]. Наиболее часто исследователи используют принятую нами формулу [7,10].

Выводы:

1. Высокие значения скорости сдвига ассоциировались с высокими показателями холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, уровнем высокочувствительного С-реактивного белка.
2. Увеличение скорости сдвига было связано с уменьшением активности антитромбина, что возможно указывает на прямые каузальные связи между механическим стрессом и функционированием системы антитромбина.
3. Низкие показатели прироста скорости сдвига в пробе с реактивной гиперемией ассоциировались с высокими значениями гликозилированного гемоглобина и высоким процентом стенозирования артерий нижних конечностей.
4. Изучение и оценка механочувствительности эндотелия являются перспективным источником дополнительной диагностической информации в комплексной оценке дисфункции эндотелия.
5. Необходимо дальнейшее изучение взаимосвязей биомеханических и биохимических факторов риска на однородных контингентах больных, находящихся на разных стадиях сердечно-сосудистого континуума.

Список литературы:

1. *Betik A.C.* Flow-mediated dilation in human brachial artery after different circulatory occlusion conditions / A.C. Betik, V.B. Luckham, R.L. Hughson // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2004. – Вып. 286. – С. 442–448
2. *Celermajer D.S.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch et al. // *Lancet.* – 1992. – Вып. 340 (8828). – С. 1111–5.
3. *Cosemans J.M.* The effects of arterial flow on platelet activation, thrombus growth, and stabilization / J.M. Cosemans, A. Angelillo-Scherrer, N.J.A. Matheij et al. // *Cardiovasc Res.* – 2013. – Вып. 99. – С. 342–352.
4. *Deanfield John E.* Endothelial Function and Dysfunction / John E. Deanfield, Julian P. Halcox, Ton J. Rabelink // *Testing and Clinical Relevance*

Circulation. – 2007. – Вып. 15. – С. 1285–1295.

5. *Frueh J.* Systems biology of the functional and dysfunctional endothelium / J. Frueh, N. Maimari, T. Homma et al. // *Cardiovasc Res.* – 2013. – Вып. 99. – С. 334–341.

6. *Galley H.F.* Physiology of the endothelium / H.F. Galley, N.R. Webster // *British Journal of Anaesthesia.* – 2004. – Вып. 93 (1). – С. 105–13.

7. *Gibbs B.B.* The association of arterial shear and flow-mediated dilation in diabetes / B.B. Gibbs, D.A. Dobrosielski, M. Lima et al. // *Vasc Med.* – 2011. – Вып. 16. – С. 267–275.

8. *Harris R.A.* Ultrasound assessment of flow-mediated dilation / R.A. Harris, S.K. Nishiyama, D.W. Wray et al. // *Hypertension.* – 2010. – Вып. 55(5). – С. 1075–85.

9. *Максименко А.В.* Функции и состояние эндотелиального гликокаликса в норме и патологии / А.В. Максименко, А.Д. Турашев // *Атеросклероз и дислипидемии.* – 2011. – Вып. 2. – С. 4–18.

10. *Nishiyama S.K.* Limb-specific differences in flow-mediated dilation: the role of shear rate / S.K. Nishiyama, W.D. Walter, K. Berkstresser et al. // *J Appl Physiol.* – 2007. – Вып. 103. – С. 843–851.

11. *Pyke K.E.* Peak vs. total reactive hyperemia: which determines the magnitude of flow-mediated dilation? / K.E. Pyke, M.E. Tschakovsky // *J Appl Physiol.* – 2007. – Вып. 102. – С. 1510–1519.

12. *Pyke K.E.* Are the dynamic response characteristics of brachial artery flow-mediated dilation sensitive to the magnitude of increase in shear stimulus? / K.E. Pyke, J.A. Hartnett, M.E. Tschakovsky // *J Appl Physiol.* – 2008. – Вып. 105. – С. 282–292.

13. *Seneviratne A.* Biomechanical factors and macrophages in plaque stability / A. Seneviratne, M. Hulsmans, P. Holvoet et al. // *Cardiovasc Res.* – 2013. – Вып. 99. – С. 284–293.

14. *Sundd P.* Biomechanics of leukocyte rolling / P. Sundd, M.K. Pospieszalska, L.S. Cheung et al. // *Biorheology.* – 2011. – Вып. 48. – С. 1–35.

15. *Widlansky M.E.* Shear stress and flow-mediated dilation: all shear responses are not created equally // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2009. – Вып. 296. – С. H31–H32.

References

1. *Betik A.C.* Flow-mediated dilation in human brachial artery after different circulatory occlusion conditions / A.C. Betik, V.B. Luckham, R.L. Hughson. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, vol. 286, pp. 442–448.

2. *Celermajer D.S.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch et al. *Lancet*, 1992, vol. 340 (8828), pp. 1111–5.

3. *Cosemans J.M.* The effects of arterial flow on platelet activation, thrombus growth, and stabilization / J.M. Cosemans, A. Angelillo-Scherrer, N.J.A. Matheij

et al. *Cardiovasc Res*, 2013, vol. 99, pp. 342–352.

4. Deanfield John E. Endothelial Function and Dysfunction / John E. Deanfield, Julian P. Halcox, Ton J. Rabelink. *Testing and Clinical Relevance Circulation*, 2007, vol. 15 pp. 1285–1295.

5. Frueh J. Systems biology of the functional and dysfunctional endothelium / J. Frueh, N. Maimari, T. Homma et al. *Cardiovasc Res*, 2013, vol. 99, pp. 334–341.

6. Galley H.F. Physiology of the endothelium / H.F. Galley, N.R. Webster. *British Journal of Anaesthesia*, 2004, vol. 93 (1), pp. 105–13.

7. Gibbs B.B. The association of arterial shear and flow-mediated dilation in diabetes / B.B. Gibbs, D.A. Dobrosielski, M. Lima et al. *Vasc Med*, 2011, vol. 16, pp. 267–275.

8. Harris R.A. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation / R.A. Harris, S.K. Nishiyama, D.W. Wray et al. *Hypertension*, 2010, vol. 55(5), pp. 1075–85.

9. Maksimenko A.V. Functions and state of endothelial glycocalyx in the norm and pathology conditions / A.V. Maksimenko, A.D. Turashev. *Journal of Atherosclerosis and Dislipidemy*, 2011. vol. 2, pp. 4–18.

10. Nishiyama S.K. Limb-specific differences in flow-mediated dilation: the role of shear rate / S.K. Nishiyama, W.D. Walter, K. Berkstresser et al. *J Appl Physiol*, 2007, vol. 103, pp. 843–851.

11. Pyke K.E., Tschakovsky M.E. Peak vs. total reactive hyperemia: which determines the magnitude of flow-mediated dilation? *J Appl Physiol*, 2007, vol. 102, pp. 1510–1519.

12. Pyke K.E. Are the dynamic response characteristics of brachial artery flow-mediated dilation sensitive to the magnitude of increase in shear stimulus? / K.E. Pyke, J.A. Hartnett, M.E. Tschakovsky. *J Appl Physiol*, 2008, vol. 105, pp. 282–292.

13. Seneviratne A. Biomechanical factors and macrophages in plaque stability / A. Seneviratne, M. Hulsmans, P. Holvoet et al. *Cardiovasc Res*, 2013, vol. 99, pp. 284–293.

14. Sundd P. Biomechanics of leukocyte rolling / P. Sundd, M.K. Pospieszalska, L.S. Cheung et al. *Biorheology*, 2011, vol. 48, pp. 1–35.

15. Widlansky M.E. Shear stress and flow-mediated dilation: all shear responses are not created equally. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, vol. 296, pp. H31–H32.

Салашенко Алексей Олегович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации., 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского 64, (тел.: (351) 232-74-73, e-mail: salachenko@hotmail.com)

Генкель Вадим Викторович – ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО “ЮУГМУ” Минздрава России
(тел.: (351) 232-74-73, e-mail: henkel-07@mail.ru)

Сумеркина Вероника Андреевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ иммунологии ГБОУ ВПО “ЮУГМУ” Минздрава России
(тел.: 8-906-866-33-50, e-mail: cnil_uygmu@mail.ru)

Алексеева Ольга Александровна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО “ЮУГМУ” Минздрава России
(тел.: (351) 232-74-73, e-mail: aloa30@mail.ru)

Денисенко Милена Николаевна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО “ЮУГМУ” Минздрава России
(тел.: (351) 232-74-73, e-mail: milena19841984@list.ru)

Калугина Светлана Анатольевна – заведующая отделением кардиологии МБУЗ ОТКЗ ГKB №1, г. Челябинск, ул. Воровского, 16, 454048
(тел.: 8-906-891-67-21, e-mail: kaluginasa@inbox.ru)

Salashenko Aleksey Olegovich – Candidate of Medical Science, teaching assistant of the department of internal medicine, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Vorovskogo street, 64, 454092
(phone: 8-908-062-96-93, e-mail: salachenko@hotmail.com)

Genkel Vadim Viktorovich – resident of the department of internal medicine, South Ural State Medical University
(phone: 8-951-441-70-61, e-mail: henkel-07@mail.ru)

Sumerkina Veronika Andreevna - Candidate of Medical Science, senior researcher of the Research Institute for Immunology, South Ural State Medical University
(phone: 8-906-866-33-50, e-mail: cnil_uygmu@mail.ru)

Alekseeva Olga Aleksandrovna - Candidate of Medical Science, teaching assistant of the department of internal medicine, South Ural State Medical University, Chelyabinsk
(phone: 8-902-869-27-16, e-mail: aloa30@mail.ru)

Denisenko Milena Nikolaevna - postgraduate of the department of internal medicine, South Ural State Medical University, Chelyabinsk
(phone: 8-922-630-22-22, e-mail: milena19841984@list.ru)

Kalugina Svetlana Anatolyevna – head of the heart disease department, City Clinical Hospital №1, Chelyabinsk, Vorovskoy street, 64, 454048
(phone: 8-906-891-67-21, e-mail: kaluginasa@inbox.ru)