

СВЯЗЬ ПРОПРОТЕИНА КОНВЕРТАЗЫ СУБТИЛИЗИН КЕКСИНОВОГО ТИПА 9 С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ СОСУДОВ КАРОТИДНОГО И КОРОНАРНОГО БАССЕЙНОВ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Ю.Ю. Вуколова¹, И.В. Губарева¹, Г.И. Киселева¹, О.В. Желтякова², Н.Н. Крюков¹

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара;

² ЧУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Самара „ОАО РЖД“», Самара

Для цитирования: Вуколова Ю.Ю., Губарева И.В., Киселева Г.И., и др. Связь пропротеина конвертазы субтилизин кексинового типа 9 с атеросклерозом сосудов каротидного и коронарного бассейнов у больных артериальной гипертонией // Аспирантский вестник Поволжья. – 2019. – № 5–6. – С. 54–59. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2019.19.3.54-59>

Поступила: 18.07.2019

Одобрена: 27.08.2019

Принята: 09.09.2019

▪ Клинические исследования последнего десятилетия обнаружили возможность использовать пропротеин конвертазу субтилизин кексинового типа 9 (PCSK9) для прогнозирования сердечно-сосудистого риска как при артериальной гипертонии, так и при ассоциированных с ней состояниях. Однако сведения противоречивы, и не до конца сформирована доказательная база. Проведенное исследование — это попытка прогнозировать атеросклеротическое поражение сосудов и развитие сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертонией в зависимости от уровня PCSK9.

▪ **Ключевые слова:** гипертоническая болезнь; атеросклероз; PCSK9; сердечно-сосудистый риск.

ASSOCIATION OF PROPROTEIN CONVERTASE SUBTILISINE/KEXIN TYPE 9 (PCSK9) WITH VESSEL ATHEROSCLEROSIS OF CAROTID AND CORONARY BASINS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Yu.Yu. Vukolova¹, I.V. Gubareva¹, G.I. Kiselyova¹, O.V. Zheltyakova², N.N. Kryukov¹

¹ Samara State Medical University, Samara, Russia;

² Road Clinical Hospital at the Station of Samara of JSC “RZD”, Samara, Russia

For citation: Vukolova YuYu, Gubareva IV, Kiselyova GI. Association of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) with vessel atherosclerosis of carotid and coronary basins in patients with arterial hypertension. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2019;(5-6):54-59. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2019.19.3.54-59>

Received: 18.07.2019

Revised: 27.08.2019

Accepted: 09.09.2019

▪ Clinical studies over the past decade have demonstrated the possibility of using the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) to predict cardiovascular risk in both arterial hypertension and associated conditions. However, the information is contradictory and the evidence base has not been fully assembled. This study is an attempt to predict atherosclerotic vascular disease and the development of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension depending on the level of PCSK9.

▪ **Keywords:** hypertension; atherosclerosis; PCSK9; cardiovascular risk.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в том числе артериальная гипертензия (АГ), несмотря на прогресс клинической медицины, по-прежнему доминируют в структуре заболеваемости и смертности в нашей стране. Распространенность АГ в России выросла с 39,7 до 43,4 %, особенно интенсивный рост в мужской популяции отмечен в 45,5 % случаев [1]. Показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в России неиз-

менно являются одними из самых высоких в мире, превышая значения в развитых странах в 4–6 раз [2]. Кардиоваскулярный риск напрямую связан с повышенным уровнем артериального давления, гиперхолестеринемией и атеросклеротическими осложнениями. Сочетание АГ и атеросклероза является наиболее распространенной коморбидностью. Открытие механизма действия пропротеин конвертазы субтилизин кексинового типа 9

(PCSK9) N.G. Seidah et al. в 2003 г. изменило понимание дислипидемии [9]. Важную роль в обмене холестерина (ХС) играют рецепторы липопротеинов низкой плотности (Р-ЛПНП), которые осуществляют захват липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) для утилизации их из кровеносного русла. Уменьшение количества Р-ЛПНП или их инактивация ведет к нарушению липидного обмена. Пропропротеин, связываясь с Р-ЛПНП, приводит к его разрушению и препятствует выходу последнего на поверхность гепатоцита [11]. Таким образом, количество Р-ЛПНП снижается, а количество ХС-ЛПНП увеличивается [10, 11]. Учитывая роль пропротеина в метаболизме ХС, все же до конца не изучен его вклад в процесс формирования и прогрессирования атеросклероза. Изучение PCSK9 в атерогенезе является перспективным направлением. Поиск новых возможностей снижения ХС-ЛПНП, особенно у пациентов очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), определил разработку и внедрение нового класса гиполлипидемических препаратов, ингибирующих PCSK9. Однако определение концентрации PCSK9 в сыворотке крови не входит в рутинную практику перед их назначением. Причина этого — значительный разброс параметров пропротеина в клинических исследованиях. По данным существующих на сегодняшний день работ, концентрация PCSK9 в сыворотке крови варьирует от 30 нг/мл [5] до 3000 нг/мл [6]. Изучение влияния концентрации PCSK9 у больных АГ на развитие атеросклероза каротидного и коронарного бассейнов, а также оценка вклада в прогноз развития ССО остается актуальным, что и послужило основанием к проведению данного исследования.

Цель исследования — оценить выраженность атеросклеротических изменений сонных и коронарных артерий (КА) у больных АГ в зависимости от уровня PCSK9 сыворотки крови.

Объекты и методы исследования

Обследован 161 пациент мужского пола в возрасте от 23 до 66 лет, без АГ и с АГ I–III стадии с достигнутым целевым уровнем АД (I–II степени). Из них без АГ — 7 %, АГ 2-го риска ССО (без поражения органов мишеней) — 15 %, АГ 3-го риска ССО (с поражением органов мишеней) — 34 %, АГ 4-го риска ССО (в сочетании с ишемической болезнью сердца) — 44 %. Критерии включения: острый коронарный синдром менее чем за 6 мес. до исследования, сахарный

диабет 1-го типа, семейная гиперхолестеринемия, тяжелые нарушения ритма и проводимости сердца. У всех изучены факторы сердечно-сосудистого риска (ССР) — возраст, статус курения, отягощенная наследственность, индекс массы тела, а также определена степень ССР. Уровень суммарного ССР по шкале SCORE: риск 1 — менее 1 % — низкий риск ССО; риск 2 — от 1 до 5 % — средний риск ССО; риск 3 — от 5 до 10 % — высокий риск ССО; более 10 % — очень высокий риск развития ССО.

Уровень ХС, ХС-ЛПНП, триглицеридов, глюкозы крови определяли на биохимическом анализаторе Architect С 800 (США) с использованием реактивов этой фирмы. Всем пациентам проведено исследование PCSK9 сыворотки крови с помощью иммуноферментного анализа (R&D SYSTEMS a bio-techne brand Quantikine ELISA (PCSK9), США). Образцы венозной крови были получены утром натощак после 12-часового голодания. Образцы хранились в замороженном состоянии при температуре -70°C .

В зависимости от уровня PCSK9 по квартилям, пациенты были распределены по группам: в 1-ю группу ($n = 41$) вошли пациенты с уровнем PCSK9 108–250 нг/мл, во 2-ю группу ($n = 37$) — 251–400 нг/мл, в 3-ю группу ($n = 45$) — 420–560 нг/мл, в 4-ю группу ($n = 38$) — 580–860 нг/мл.

Для выявления поражений сосудов каротидного бассейна использовали дуплексное сканирование брахиоцефального ствола на аппарате En Vizor Philips. Согласно национальным рекомендациям 2017 г. по кардиоваскулярной профилактике, при оценке толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) верхней границей считали значение 0,8 мм; утолщение ТКИМ — 0,8–1,3 мм; атеросклеротическая бляшка — локальное утолщение более 1,3 мм, но при степени сужения менее 50 % [4].

Для определения коронарного атеросклеротического поражения сосудов использовали рентгеноконтрастную коронарную ангиографию (КАГ) на ангиографическом комплексе General Electric Innova 3100, по методике Сельдингера. При анализе ангиографических данных использовались следующие параметры степени сужения в КА: неизменные КА, выраженная извитость КА, степень сужения менее 50 %, более 50 %, а также количество сужений КА.

Сбор и хранение данных осуществляли в пакете Microsoft Excel. Для статистического анализа использовали специализированное программное обеспечение: SPSS 21 (лицензия № 20130626-3). Количественные призна-

ки представлены в работе в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm S$). Проверку закона распределения выполняли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Поскольку были выявлены отклонения от нормальных показателей, сравнения групп выполняли с помощью непараметрического дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса, межгрупповые сравнения по критерию Манна – Уитни – Вилкоксона. Для признаков, оцененных в номинальной шкале, выполняли анализ таблиц сопряженности с расчетом критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона. При размерности таблицы сопря-

женности 2×2 использовали поправку Йетса на непрерывность либо точный метод Фишера. Описательные статистики для качественных признаков включают абсолютное значение и проценты по группе. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Обследованные пациенты не отличались по возрасту, индексу массы тела,

Таблица 1 / Table 1

Клиническая характеристика исследуемых групп Clinical characteristic of the study groups

| Показатель | PCSK9 по группам | | | | p_{1-2} | p_{1-3} | p_{1-4} | p_{2-3} | p_{2-4} | p_{3-4} |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | 1-я группа ($n = 41$) | 2-я группа ($n = 37$) | 3-я группа ($n = 45$) | 4-я группа ($n = 38$) | | | | | | |
| Возраст, лет | 47,22 ± 12,59 | 48,62 ± 9,39 | 49,00 ± 9,23 | 51,21 ± 6,98 | 0,972 | 0,846 | 0,346 | 0,859 | 0,241 | 0,301 |
| Индекс массы тела | 26,20 ± 3,01 | 28,29 ± 3,41 | 27,76 ± 4,30 | 27,86 ± 4,49 | 0,004 | 0,067 | 0,166 | 0,556 | 0,262 | 0,790 |
| Холестерин, ммоль/л | 4,96 ± 1,00 | 4,76 ± 1,05 | 5,22 ± 1,02 | 5,16 ± 0,80 | 0,453 | 0,299 | 0,275 | 0,088 | 0,114 | 0,812 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,48 ± 0,79 | 1,67 ± 0,88 | 1,29 ± 0,53 | 1,40 ± 0,65 | 0,275 | 0,401 | 0,953 | 0,030 | 0,279 | 0,368 |
| Липопротеины низкой плотности, ммоль/л | 3,29 ± 0,91 | 3,10 ± 1,08 | 3,56 ± 0,97 | 3,43 ± 0,91 | 0,339 | 0,160 | 0,549 | 0,058 | 0,161 | 0,570 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,41 ± 0,81 | 5,44 ± 0,91 | 5,30 ± 0,57 | 5,47 ± 0,70 | 0,896 | 0,990 | 0,262 | 0,937 | 0,306 | 0,190 |

Таблица 2 / Table 2

Процентное соотношение факторов риска (курение, наследственность) исследуемых групп The percentage of the risk factors (smoking, inheritance) of the study groups

| Показатель | | 1-я группа ($n = 41$), % | 2-я группа ($n = 37$), % | 3-я группа ($n = 45$), % | 4-я группа ($n = 38$), % |
|------------------|-------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Курение | не курит | 48,8 | 40,5 | 60,0 | 52,6 |
| | курит | 51,2 | 59,5 | 40,0 | 47,4 |
| Наследственность | неотягощена | 92,7 | 86,5 | 88,9 | 86,8 |
| | отягощена | 7,3 | 13,5 | 11,1 | 13,2 |

Таблица 3 / Table 3

Распределение пациентов с различным поражением сосудов брахиоцефального ствола в зависимости от PCSK9 Distribution of patients with different lesions of the vessels of the brachiocephalic trunk depending on PCSK9

| Дуплексное сканирование брахиоцефального ствола | | 1-я группа ($n = 41$), % | 2-я группа ($n = 37$), % | 3-я группа ($n = 45$), % | 4-я группа ($n = 38$), % |
|---|---|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Толщина комплекса интима-медиа | до 0,8 мм | 53,7 | 32,4 | 26,7 | 21,1 |
| | 0,8–1,3 мм | 46,3 | 59,5 | 60,0 | 76,3 |
| | более 1,3 мм (атеросклеротическая бляшка) | – | 8,1 | 13,3 | 2,6 |

Таблица 4 / Table 4

Распределение пациентов с различным поражением коронарных артерий в зависимости от PCSK9
Distribution of patients with different coronary artery lesions depending on PCSK9

| Коронарная ангиография | | 1-я группа (n = 41), % | 2-я группа (n = 37), % | 3-я группа (n = 45), % | 4-я группа (n = 38), % |
|------------------------|----------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Коронарные артерии | не измененные | 31,7 | 29,7 | 40,0 | 15,8 |
| | извитые | 19,5 | 10,8 | 26,7 | 36,8 |
| | поражение менее 50 % | 2,4 | 5,4 | 6,7 | 0 |
| | поражение более 50 % | 46,3 | 54,1 | 26,7 | 47,4 |

уровню ХС, триглицеридов, ХС-ЛПНП, глюкозе крови. Также не выявлено значимого отличия зависимости уровня PCSK9 от статуса курения ($\chi^2 = 3,1; p = 0,3$) и наличия отягощенной наследственности ($\chi^2 = 0,9; p = 0,8$) (табл. 2).

Результаты дуплексного сканирования сосудов брахиоцефального ствола у обследованных больных представлены в табл. 3.

Установлено, что в 1-й группе преобладали пациенты с нормальными значениями ТКИМ — до 0,8 мм (53,7 %), у остальных ТКИМ изменилась от 0,8 до 1,3 мм, атеросклеротические бляшки — отсутствовали. С нарастанием уровня PCSK9 процент поражения мозговых сосудов увеличился и составил 76,3 % в 4-й группе. Наличие АСБ регистрировались у 8,1; 13,3; 2,6 % пациентов во 2-й, 3-й, 4-й группах соответственно.

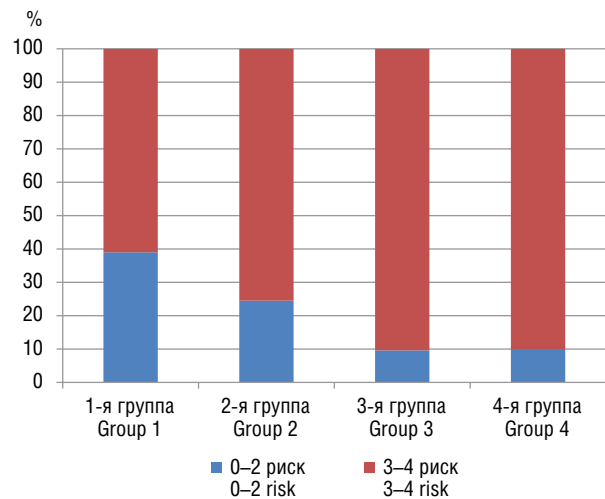
Данные анализа КАГ в зависимости от уровня PCSK9 представлены в табл. 4.

Во всех группах количество пациентов с неизменными КА и со стенотическим поражением последних значимо не отличалось ($p = 0,3$). Однако процент больных с извитостью КА повышался по мере увеличения уровня PCSK9 и, возможно, это свидетельствует о прогрессировании эндотелиальной дисфункции КА.

Степень атеросклеротического поражения сосудов определяет стратификацию риска ССО у больных АГ. В нашем исследовании мы проанализировали ССР у больных АГ в зависимости от PCSK9 сыворотки крови (см. рисунок).

В 1-й группе преобладают пациенты с 3–4 ССР — 61 %, по мере роста уровня пропротеина у пациентов в 4-й группе процент 3–4 риска ССО возрастает до 89,5 %. Таким образом, полученные результаты выявили, что с увеличением концентрации уровня PCSK9 сопряжено нарастание риска ССО ($p = 0,002$), что свидетельствует о возможности использовать данный показатель в оценке ССР у больных АГ.

PCSK9 играет важную роль в изменении концентрации ХС-ЛПНП. Однако работы по



Распределение сердечно-сосудистого риска у обследованных больных в зависимости от PCSK9

Distribution of cardiovascular risk in examined patients depending on PCSK9

изучению роли PCSK9 в качестве маркера формирования атеросклероза неоднозначны и малочисленны. В своем исследовании мы не обнаружили взаимосвязи уровня PCSK9 с традиционными факторами риска (возраст, статус курения, отягощенная наследственность, ожирение) у больных АГ. Аналогичные результаты получены Р.М. Ridker et al. [8].

Нами установлена достоверная связь между уровнем PCSK9 и выраженностью атеросклеротических изменений сосудов брахиоцефального ствола. Полученные данные согласуются с результатами С.Ј. Lee et al., которые продемонстрировали связь концентрации PCSK9 с ТКИМ у больных АГ [7].

В исследованиях S.H. Yang et al. было обнаружено, что уровень PCSK9 коррелировал с ТКИМ у лиц, имевших гипертоническую болезнь в анамнезе [14]. А.Б. Попова и др. не выявили достоверных различий между уровнем пропротеина и ТКИМ с максимальным процентом стеноза. В их исследовании зна-

чение PCSK9 не отличалось у лиц с увеличением ТКИМ, наличием атеросклеротических бляшек и не зависело от их количества [3]. Возможно, это связано с неоднородностью подобранных групп: не учтен гендерный подход; все пациенты с гиперхолестеринемией имеют в анамнезе повышение значений холестерина крови; нет четкой градации больных по нозологии.

Особенностью нашего исследования является однородность по гендерному признаку состава групп, сопоставимых по возрасту и уровню ХС.

С. Werner et al. также выявили, что повышенный уровень PCSK9 может предсказывать развитие ССО [12]. У. Xiao et al. в 2016 г. после проведения мета-анализа проспективных исследований не обнаружили достоверного различия между PCSK9 и ССО [13].

Таким образом, результаты проведенного исследования и данные литературы о влиянии концентрации PCSK9 на развитие атеросклероза, а также вклад в прогноз ССР неоднозначны, что, вероятно, связано с неоднородностью групп по нозологии и большим разбросом уровня PCSK9 и требует проведения дальнейших исследований.

Выводы

1. Уровень PCSK9 у пациентов мужского пола не зависит от традиционных факторов риска (статуса курения, наличия отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям).
2. Изменение степени выраженности атеросклеротических поражений сосудов каротидного бассейна достоверно зависит от уровня PCSK9 ($p = 0,08$; $r = 0,2$).
3. Концентрация PCSK9 в сыворотке крови у больных АГ не влияет на степень атеросклероза коронарных артерий, но, возможно, свидетельствует о прогрессировании эндотелиальной дисфункции последних.
4. Концентрация PCSK9 нарастает по мере роста риска ССО ($p = 0,002$).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13. – № 4. – С. 4–14. [Boyctsov SA, Balano-

va YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Cardiovascular therapy and prevention. 2014;13(4):4-14. (In Russ.)]

2. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23. – № 6. – С. 7–122. [Boyctsov SA, Pogosova NV, Bubnova MG, et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian journal of cardiology*. 2018;23(6):7-122. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>.
3. Попова А.Б. Связь уровня пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 с показателями липидного профиля и атеросклерозом сонных артерий у пациентов с гиперхолестеринемией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2017. – 26 с. [Popova AB. Svyaz' urovnya proproteinovoy konvertazy subtilizin-keksinovogo tipa 9 s pokazatelyami lipidnogo profilya i aterosklerozom sonnykh arteriy u patsiyentov s giperkholesterinimiyey. [dissertation abstract] Moscow; 2017. 26 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01008710433>. Ссылка активна на 14.09.2019.
4. Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. 3-е изд., перераб. и доп. – М., 2018. – 152 с. [Sergienko IV, Ansheles AA, Kuharchuk VV. Dislipidemii, ateroskleroz i ishemicheskaya bolezni' serdca: sovremennyye aspekty patogeneza, diagnostiki i lecheniya. 3rd revised and updated. Moscow; 2018. 152 p. (In Russ.)]
5. Chernogubova E, Strawbridge R, Mahdessian H, et al. Common and low-frequency genetic variants in the PCSK9 locus influence circulation PCSK9 levels. *Arterioscler Tromb Vasc Biol*. 2012;32:1526-1534. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.111.240549>.
6. Lacosci SG, Lagace TA, Cohen JC, et al. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(7):2537-2543. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0141>.
7. Lee CJ, Lee YH, Park SW, et al. Association of serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 with carotid intima-media thickness in hypertensive subjects. *Metabolism*. 2013;62(6):845-850. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.01.005>.
8. Ridker PM, Rifai N, Bradwin G, Rose L. Plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 levels and risk first cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2016;37(6):554-560. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv568>.
9. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, et al. The secretory protein convertase neuralapoptosis-regulated convertase 1: liver generation and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:928-933. <https://doi.org/10.1073/pnas.0335507100>.

10. Surdo PL, Bottomley MJ, Calzetta A, et al. Mechanistic implications for LDL receptor degradation from the PCSK9/LDLR structure at neutral pH. *EMBO Rep.* 2011;12(12):1300-1305. <https://doi.org/10.1038/embor.2011.205>.
11. Vaudo G, Marchesi S, Siepi D, et al. Metabolic syndrome and preclinical atherosclerosis: focus on femoral arteries. *Metabolism.* 2007;56(4):541-546. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2006.11.016>.
12. Werner C, Hoffman MM, Winker K, et al. Risk prediction with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in patients with stable coronary disease on statin treatment. *Vascul Pharmacol.* 2014;62(2):94-102. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2014.03.004>.
13. Xiao Y, Peng C, Huang W, et al. Circulation proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) concentration and risk of cardiovascular events – systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Circulation J.* 2017;81(8):1150-1157. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-16-1142>.
14. Yang SH, Du Y, Li S, et al. Plasma PCSK9 level in unrelated to blood pressure and not associated independently with carotid intima-media thickness in hypertensives. *Hypertens Res.* 2016;39(8):598-605. <https://doi.org/10.1038/hr.2016.38>.

■ Информация об авторах

Юлия Юрьевна Вуколова — ассистент кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: yuliavuk@gmail.com.

Ирина Валерьевна Губарева — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: irigub@rambler.ru.

Галина Ивановна Киселева — кандидат медицинских наук, заведующий учебной частью кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: kafedravn@yandex.ru.

Ольга Викторовна Желтякова — кандидат биологических наук, заведующий КДЛ, ЧУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Самара ОАО „РЖД“». E-mail: makola71@mail.ru.

Николай Николаевич Крюков — заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара. E-mail: kafedravn@yandex.ru.

■ Information about the authors

Yulia Yu. Vukolova — Assistant, Internal Diseases Department, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: yuliavuk@gmail.com.

Irina V. Gubareva — Doctor of Medical Sciences, Head of the Internal Diseases Department, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: irigub@rambler.ru.

Galina I. Kiseleva — Candidate of Medical Sciences, Director of Teaching, Internal Diseases Department, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: kafedravn@yandex.ru.

Olga V. Zheltyakova — Candidate of Biological Science, Head of CDL, Road Clinical Hospital at the Station of Samara, JSC “RZD”. E-mail: makola71@mail.ru.

Nikolai N. Kryukov — Honoured Science Worker of Russia, Doctor of Medical Sciences, Professor, Internal Diseases Department, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: kafedravn@yandex.ru.