



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-112-117>
УДК 616.12-008.331.1:616.379-008.64]-008.852

Изучение механизма коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с нарушением толерантности к углеводам или сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с артериальной гипертензией

О.А. Трубачева¹, И.В. Петрова², И.В. Кологривова^{1,2}, А.М. Гусакова¹,
О.Л. Шнайдер¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания все чаще ассоциированы с такими патологиями, как нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет (СД) 2-го типа. Такое сочетание вызывает целый ряд отрицательных явлений в организме, увеличивая вероятность возникновения риска тромботических осложнений, негативно сказываясь на общем прогнозе заболеваний. Тромбоциты тесно связаны с началом и распространением тромбоза.

Цель работы: изучить особенности коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с нарушением толерантности к углеводам (НТУ) или с СД 2-го типа в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) и возможность реализации эффекта через цАМФ-зависимую сигнальную систему.

Материал и методы. Проведено одномоментное поперечное исследование, в которое были включены 37 пациентов с АГ и метаболическими нарушениями в возрасте 40–65 лет и 20 здоровых добровольцев. В сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом выполняли количественное определение показателей углеводного обмена (глюкозы и гликозилированного гемоглобина). Агрегационную активность тромбоцитов исследовали турбидиметрическим методом на двухканальном лазерном анализаторе, определяли степень и скорость агрегации богатой тромбоцитами плазмы по кривым светопропускания и среднего размера агрегатов под влиянием индуктора коллагена. Внутриклеточную концентрацию цАМФ тромбоцитов увеличивали прединкубацией в течение 30 мин: с форсколином (Sigma) стимулятором аденилатциклазы и 3-изобутил-1-метилксантина (Sigma) ингибитором фосфодиэстеразы 3 и 5 в конечных концентрациях 100 мкМ.

Результаты. Получено повышение коллаген-индуцированной агрегации и увеличение размера агрегатов у пациентов с НТУ в сочетании с АГ. Выявлены корреляционные связи между уровнем гликозилированного гемоглобина, степенью агрегации и размером агрегатов тромбоцитов у пациентов двух групп, а у пациентов с СД 2-го типа в сочетании с АГ – размера агрегатов со стажем заболевания.

Заключение. Полученные результаты указывают на дисрегуляцию цАМФ-опосредованной сигнальной системы, связанную с хронической гипергликемией у исследуемых групп пациентов.

Ключевые слова:	тромбоцит, агрегация, агрегат, сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, артериальная гипертензия.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 139 от 18.11.2015).

✉ Трубачева Оксана Александровна, e-mail: Otrubacheva@inbox.ru.

Для цитирования:

Трубачева О.А., Петрова И.В., Кологривова И.В., Гусакова А.М., Шнайдер О.Л. Изучение механизма коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с нарушением толерантности к углеводам или сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с артериальной гипертензией. *Сибирский медицинский журнал*. 2019;34(4):112–117. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-112-117>.

Mechanism of collagen-induced platelet aggregation in patients with impaired carbohydrate tolerance or type 2 diabetes mellitus in combination with arterial hypertension

Oxana A. Trubacheva¹, Irina V. Petrova², Irina V. Kologrivova¹,
Anna M. Gusakova¹, Olga L. Schneider¹

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Siberian State Medical University, 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

Introduction. Cardiovascular diseases are increasingly associated with pathologies, such as impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus (T2DM). This combination causes several negative phenomena in the body, increasing the likelihood of thrombotic complications and negatively affecting the overall prognosis of the diseases. Platelets are closely related to the onset and spread of thrombosis.

Objective. To study collagen-induced platelet aggregation and to elucidate the mechanism of action through the cyclic adenosine monophosphate (cAMP)-dependent signaling system in patients with impaired carbohydrate tolerance or T2DM in combination with hypertension.

Material and Methods. A cross-sectional study was conducted. The study included 37 patients with hypertension and metabolic disorders aged 40–65 years and 20 healthy volunteers. Serum parameters of carbohydrate metabolism (glucose and glycosylated hemoglobin) were quantitatively determined by the immunoturbidimetric method. Platelet aggregation activity was investigated by turbidimetry with a two-channel laser analyzer. The degree and the rate of platelet aggregation in platelet-rich plasma were determined based on the curves of light transmission and platelet aggregate mean size in the presence of collagen. Intracellular concentrations of cAMP in platelets were increased by preincubation with adenylate cyclase activator, Forskolin (Sigma), and phosphodiesterase type 3 and 5 inhibitor, 3-isobutyl-1-methylxanthine (Sigma), at final concentrations of 100 µm for 30 min.

Results. An increase in collagen-induced platelet aggregation and size increase of platelet aggregates were observed in patients with impaired carbohydrate tolerance in combination with hypertension. The correlation relationships were detected between the level of glycosylated hemoglobin, degree of platelet aggregation, and size of platelet aggregates in patients of two groups. The correlation relationships were also detected between the size of platelet aggregates and the duration of the disease in patients with type 2 diabetes in combination with hypertension.

Conclusions. The obtained results suggest a dysregulation in the cAMP-mediated signaling system associated with chronic hyperglycemia in study patients.

Keywords: platelets, aggregation, aggregate, diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, hypertension.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Adherence to ethical standards: informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Cardiology Research Institute of Tomsk NRMCC (protocol No 139 from 18.11.2015).

For citation: Trubacheva O.A., Petrova I.V., Kologrivova I.V., Gusakova A.M., Schneider O.L. Mechanism of collagen-induced platelet aggregation in patients with impaired carbohydrate tolerance or type 2 diabetes mellitus in combination with arterial hypertension. *The Siberian Medical Journal*. 2019;34(4):112–117. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-112-117>.

Сердечно-сосудистые заболевания, занимающие первое место среди причин смертности в России, часто ассоциированы с такими патологиями обмена веществ, как нарушение толерантности к углеводам (НТУ) и сахарный диабет (СД) 2-го типа. Известно, что такое сочетание вызывает целый ряд отрицательных явлений в организме, значимо увеличивая вероятность возникновения риска тромботических осложнений, негативно сказываясь на общем прогнозе заболеваний [1–3]. Некоторые авторы рассматривают тромбоциты как источник активного синтеза гуморальных факторов, стимулирующих одновременно процессы образования тромба и воспаления [4–6], что приводит к осложнениям в виде микро- и макроангиопатий с уменьшением продолжительности жизни пациентов с метаболическими нарушениями в сочетании с АГ. Вышеизложенные обстоятельства создают потребность в изучении агрегации тромбоцитов у пациентов с НТУ или СД 2-го типа в сочетании с АГ и выявлении возможных механизмов развития осложнений для улучшения прогноза заболевания.

Цель исследования: изучить особенности коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с НТУ или СД 2-го типа в сочетании с АГ и возможность реализации эффекта через цАМФ-зависимую сигнальную систему.

Материал и методы

Проведено одномоментное поперечное исследование, в которое были включены 37 пациентов с АГ и метаболическими нарушениями в возрасте 40–65 лет и 20 здоровых добровольцев. Характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1.

Все обследованные пациенты получали регулярную комбинированную антигипертензивную терапию, пациенты с СД 2-го типа стандартную сахароснижающую терапию. Агрегационную активность суспензии тромбоцитов исследовали с помощью метода Г. Борна в модификации З.А. Габбасова на двухканальном лазерном анализаторе (220 LA «НПФ Биола», Россия). Для индукции агрегации использовали коллаген в конечной концентрации 2 мг/мл. Внутриклеточную концентрацию цАМФ тромбоцитов увеличивали прединкубацией в течение 30 мин: с форсколином (Sigma) – стимулятором аденилатциклазы и 3-изобутил-1-метилксантина (IBMX) (Sigma) ингибитором фосфодиэстеразы 3 и 5 в конечных концентрациях 100 мкМ. Оценивали степень агрегации по кривой светопропускания в %, размер агрегатов по кривой среднего размера агрегатов в условных единицах. Для каждого образца крови пациента оценивали экспериментальные значения светопропускания, что приводило к индивидуальной калибровке прибора, где богатая тромбоцитами плазма принималась за 0%, а бедная тромбоцитами плазма – за 100% агрегации у данного пациента. В сыворотке крови определяли количественные показатели углеводного обмена глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA_{1C}). Анализ данных проводили при помощи программы STATISTICA 10.0 for Windows фирмы Statsoft. Результаты агрегации

представлены в виде M (min-max), где M – среднее значение показателя, а клинические показатели – в виде $M \pm$ стандартное отклонение. При попарном сравнении выборок применяли U -критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони, а для зависимых выборок T -критерий Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена.

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика исследуемых групп

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of study groups

Показатели Parameters	Здоровые доноры ($n = 20$) Healthy donors	Пациенты с НТУ и АГ ($n = 22$) Patients with impaired glucose tolerance and hypertension	Пациенты с СД 2-го типа и АГ ($n = 15$) Patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension
Стаж АГ в сочетании с метаболическими нарушениями, лет Duration of hyper- tension in combina- tion with metabolic disorders, year	–	3 ± 1	9 ± 3
Артериальное давление систоли- ческое/диастоличе- ское, мм рт. ст. Systolic/diastolic pressure, mmHg	$125/80 \pm 2$	$135 \pm 8/93 \pm 5^*$	$156 \pm 7/97 \pm 6^*$
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	$24 \pm 0,1$	$29 \pm 2^*$	$30 \pm 2^*$
Гликозилированный гемоглобин (HbA _{1C}), % Glycosylated hemoglobin (HbA _{1C}), %	$4,1 \pm 0,2$	$5,5 \pm 0,6^*$	$8,5 \pm 1,2^{*\#}$
Глюкоза (натощак), ммоль/л Glucose (fasting), mmol/L	$4,3 \pm 0,2$	$6,1 \pm 0,3^*$	$9,89 \pm 0,6^{*\#}$

Примечание: * – $p \leq 0,05$ по сравнению со значениями здоровых доноров, # – $p \leq 0,05$ по сравнению со значениями между группами пациентов.

Note: * – $p \leq 0.05$ as compared with the corresponding values of healthy donors, # – $p \leq 0.05$ for comparisons between patient groups.

Результаты и обсуждение

В исследовании обнаружено повышение показателей давления, уровня глюкозы, HbA_{1C} в группах пациентов по сравнению с группой здоровых доноров. Группы больных значительно различались по уровню глюкозы и HbA_{1C} (см. табл. 1).

Высокий уровень глюкозы повышает реактивность тромбоцитов и приводит к стимуляции агрегации за счет повышенной осмоляльности клетки [1, 7]. При СД реак-

тивность тромбоцитов связывают с повышенным уровнем тромбоксана, который облегчает тромбоцитарную агрегацию [7, 8]. Несмотря на интенсивное изучение, механизм, лежащий в основе взаимосвязи между гипергликемией и гиперактивностью тромбоцитов, остается неясным.

Установлено, что степень агрегации тромбоцитов существенно повышена у пациентов с НТУ и АГ по сравнению со здоровыми (табл. 2). Размер агрегатов значимо увеличен в обеих группах пациентов по сравнению со здоровыми. В исследовании у пациентов с НТУ наблю-

даются гиперреактивные тромбоциты с повышенной реакцией даже на незначительные раздражители и быстрым разрушением, что стимулирует высвобождение незрелых гиперреактивных тромбоцитов [8–10]. Также тромбоциты у пациентов циркулируют в условиях гипергликемии, за счет чего происходит гликозилирование поверхностных белков тромбоцитов с последующим повышением их адгезивных свойств [1, 4, 11, 12]. Увеличение размеров агрегатов является неблагоприятным признаком, так как агрегаты практически не деформируются, что вызывает нарушение транскапиллярного обмена [3].

Таблица 2. Показатели агрегации тромбоцитов исследуемых групп

Table 2. Indicators of platelet aggregation in the study groups

	Здоровые доноры (n = 20) Healthy donors		Пациенты с НТУ и АГ (n = 22) Patients with ICT and hypertension		Пациенты с СД 2-го типа и АГ (n = 15) Patients with T2DM and hypertension	
	Размер агрегата, у.е. Unit size, c.u.	Степень агрегации, % Degree of aggregation, %	Размер агрегата, у.е. Unit size, c.u.	Степень агрегации, % Degree of aggregation, %	Размер агрегата, у.е. Unit size, c.u.	Степень агрегации, % Degree of aggregation, %
Коллаген Collagen	6,1 (5,26,9)	46,2 (38,852,7)	11,3* (10,812)	60,5* (57,8–62,5)	12,2* (12,012,5)	42,6 (41,843,4)
Коллаген, форсколин Collagen, Forskolin	2,7\$ (2,23,1)	7,3\$ (4,89,1)	2,5*\$ (2,23,3)	1,45*\$ (1,4–2,2)	8,9*# (8,08,4)	23,5*\$ (20,5–26,4)
Коллаген + IBMX Collagen + IBMX	5,9 (5,76,1)	13,6 \$ (10,716,0)	1,8*\$ (1,71,8)	1,6*\$ (1,5–2,7)	1,8*# \$ (1,72,0)	2,7*# \$ (2,5–2,8)

Примечание: * – $p \leq 0,05$ по сравнению со значениями у здоровых доноров, # – по сравнению со значениями у пациентов с НТУ и АГ, \$ – по сравнению со значениями в отсутствие форсколина или IBMX, АГ – артериальная гипертензия, НТУ – нарушение толерантности к углеводам, СД – сахарный диабет, у.е. – условные единицы.

Note: * – significant differences with $p \leq 0.05$ compared with the corresponding values in healthy donors; # – significant differences with $p \leq 0.05$ compared with patients with impaired glucose tolerance and hypertension; \$ – significant differences with $p \leq 0.05$ compared with the corresponding values in the absence of forskolin or IBMX; AH – arterial hypertension; ICT – impaired carbohydrate tolerance; T2DM – type 2 diabetes mellitus; c.u. – conventional units.

Проведенный корреляционный анализ показал связь между уровнем HbA_{1c} у пациентов с НТУ и АГ со степенью агрегации и размером агрегатов тромбоцитов ($r = 0,71$ и $r = 0,86$ соответственно, $p \leq 0,05$), у пациентов с СД 2-го типа и АГ со степенью агрегации, размером агрегатов ($r = 0,53$ и $r = 0,61$ соответственно, $p \leq 0,05$) и стажем заболевания СД ($r = 0,51$; $p \leq 0,05$). Полученные нами данные о взаимосвязи повышенного уровня гликозилированного гемоглобина с повышением агрегации тромбоцитов согласуются с результатами исследования [11], проведенного на большой когорте пациентов с СД; в нашем исследовании выявлена корреляционная связь и на преддиабетической стадии. Кроме того, определена взаимосвязь повышенного уровня гликозилированного гемоглобина с размером агрегатов у пациентов.

Установлено, что в присутствии форсколина происходит снижение агрегации тромбоцитов и уменьшение размеров агрегатов у пациентов с НТУ и АГ и у здоровых добровольцев. У пациентов с СД 2-го типа и АГ также вы-

явлено снижение агрегации, однако степень агрегации снизилась менее выражено, чем в других группах, а размер агрегатов не изменился по сравнению с результатом в отсутствие форсколина и остался повышенным по сравнению с параметром у здоровых доноров и пациентов с НТУ в присутствии форсколина. В исследовании С. Livingstone [13] показано, что при СД 2-го типа происходит снижение активации аденилатциклазы простагландином E1. В работе [8] отмечается, что нарушение функции аденилатциклазы при СД может быть связано с инсулинорезистентностью, однако механизм до конца не установлен и еще менее изучен у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе. При инкубации тромбоцитов с IBMX степень агрегации снижалась во всех группах, причем более выраженное снижение агрегации и уменьшение размеров агрегатов отмечалось в обеих группах пациентов (см. табл. 2).

Повышение агрегационной активности тромбоцитов, отмечаемое при нарушениях углеводного обмена, ассоциированных с АГ, прежде всего, связано с хрони-

ческой гипергликемией. Это обстоятельство приводит и к дисрегуляции цАМФ-опосредованной сигнальной системы, обнаруженной в проведенном исследовании. Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с метаболическими нарушениями существует высокий риск тромботических осложнений, возможно,

связанный с гиперактивацией фосфодиэстеразы, что подтверждается более значимым снижением агрегации у пациентов обеих групп посредством ингибирования фосфодиэстеразы. Данные исследования могут помочь в разработке новых методов регуляции агрегации тромбоцитов и образования тромбов.

Литература / References

1. Бондаренко И.З., Ширина И.А. Механизмы тромбообразования, ассоциированного с сахарным диабетом: что определяет прогноз интервенционного вмешательства? Сахарный диабет. 2013;3:58–63. Bondarenko I.Z. Shirshina I.A. mechanisms of thrombosis associated with diabetes mellitus: what determines the prognosis of intervention? *Diabetes*. 2013;3:58–63.
2. Kahn N.N., Bauman W.A., Hatcher V.B., Sinha A.K. Inhibition of platelet aggregation and the stimulation of prostacyclin synthesis by insulin in humans. *Am. J. Physiol.* 1993;265(6):2160–2167.
3. Marcucci R., Gori A.M., Panizza R., Giusti B., Valente S., Giglioli C. et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay. *Circulation*. 2009;119(2):237–242. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.812636.
4. Vinik A.I., Erbas T., Park T.S., Nolan R., Pittenger G.L. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1476–1485. DOI: 10.2337/diacare.24.8.1476.
5. Cambien B., Bergmeier W., Saffaripour S. Antithrombotic activity of TNF- α . *J. Clin. Invest.* 2003;112(10):1589–1596. DOI: 10.1172/JCI19284.
6. Collet J.-P., Cuisset T., Rang \acute{e} G., Cayla G., Elhadad S., Pouillot C. et al. Bed-side monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N. Engl. J. Med.* 2012;367(22):P2100–2109. DOI: 10.1056/NEJMoa1209979.
7. Sudic D., Razmara M., Forslund M., Ji Q., Hjemdahl P., Li N. High glucose levels enhance platelet activation: involvement of multiple mechanisms. *Br. J. Haematol.* 2006;133(3):315–322. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06012.x.
8. Kakouros N., Rade J.J., Kourliouros A., Resar J.R. Platelet function in patients with diabetes mellitus from a theoretical to a practical perspective. *International Journal of Endocrinology*. 2011. DOI: 10.1155/2011/742719.
9. Hunter R.W., Hers I. Insulin/IGF-1 hybrid receptor expression on human platelets: consequences for the effect of insulin on platelet function. *J. Thromb. Haemost.* 2009;7(12):2123–2130. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03637.x.
10. Keating F.K., Sobel B.E., Schneider D.J. Effects of increased concentrations of glucose on platelet reactivity in healthy subjects and in patients with and without diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 2003;92(11):1362–1365. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.08.033.
11. Randriamboavonjy V., Fleming I. Insulin, insulin resistance, and platelet signaling in diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(4):528–530. DOI: 10.2337/dc08-1942.
12. Tang W.H., Stitham J., Gleim S., Di Febbo C., Porreca E., Fava C. et al. Glucose and collagen regulate human platelet activity through aldose reductase induction of thromboxane. *J. Clin. Invest.* 2011;121(11):4462–4476. DOI: 10.1172/JCI59291.
13. Livingstone C., McLellan A.R., McGregor M., Wilson A., Connell J.M., Small M. et al. Altered G-protein expression and adenylate cyclase activity in platelets of non-insulin-dependent diabetic (NIDDM) male subjects. *Biochim. Biophys. Acta*. 1991;1096(2):127–133. DOI: 10.1016/0925-4439(91)90050-j.
14. Neergaard-Petersen S., Hvas A., Grove L.E., Larsen B.S., Gregersen S., Kristensen S.D. Influence of haemoglobin A1c levels on platelet aggregation and platelet turnover in patients with coronary artery disease treated with aspirin. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132629. DOI: 10.1371/journal.pone.0132629.

Информация о вкладе авторов

Трубачева О.А. – создание базы данных, набор материала, выполнение и интерпретация проведенных исследований, статистическая обработка, написание текста статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Петрова И.В. – написание текста статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Кологривова И.В. – статистическая обработка, написание текста статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Гусакова А.М. – статистическая обработка, написание текста статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Шнайдер О.Л. – опрос и подбор пациентов, проведение необходимого перечня обследований, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Information on author contributions

Trubacheva O.A. – database creation, collection of material, study completion, data interpretation, statistical processing of data, writing the text of the article, approval of the final version for publication, and full responsibility for the content of the article.

Petrova I.V. – writing the text of the article, approval of the final version for publication, and full responsibility for the content of the article.

Kologrivova I.V. – statistical processing, writing the text of the article, approval of the final version for publication, and full responsibility for the content of the article.

Gusakova A.M. – statistical analysis, writing the text of the article, final approval of the final version for publication, and full responsibility for the content of the article.

Schneider O.L. – survey and selection of patients, performing the necessary examinations, approval of the final version for publication, and full responsibility for the content of the article.

Сведения об авторах

Трубачева Оксана Александровна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение функциональной и лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1253-3352.

E-mail: Otrubacheva@inbox.ru.

Information about the authors

Oxana A. Trubacheva, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-1253-3352.

E-mail: Otrubacheva@inbox.ru.

Петрова Ирина Викторовна, д-р биол. наук, профессор кафедры биофизики и функциональной диагностики, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-9034-4226.

E-mail: ivpetrova57@yandex.ru.

Кологривова Ирина Вячеславовна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение функциональной и лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4537-0008.


E-mail: ikologrivova@gmail.com.

Гусакова Анна Михайловна, канд. фарм. наук, научный сотрудник, отделение функциональной и лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3147-3025.

E-mail: mag_a@mail.ru.

Шнайдер Ольга Леонидовна, врач-кардиолог, отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

E-mail: Shnaider@cardio-tomsk.ru.

 **Трубачева Оксана Александровна**, e-mail: Otrubacheva@inbox.ru.

Irina V. Petrova, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Department of Biophysics and Functional Diagnostics, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0001-9034-4226.

E-mail: ivpetrova57@yandex.ru.

Irina V. Kologrivova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4537-0008.


E-mail: ikologrivova@gmail.com.

Anna M. Gusakova, Cand. Sci. (Pharm). Research Scientist, Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-3147-3025.

E-mail: mag_a@mail.ru.

Olga L. Schneider, Cardiologist, Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

E-mail: Shnaider@cardio-tomsk.ru.

 **Oxana A. Trubacheva**, e-mail: Otrubacheva@inbox.ru.

Поступила 22.08.2019
Received August 22, 2019