

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ КЛЮЧЕВЫХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И ОСТРЫМ КАРДИОРЕНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

Сиверина А.В., Скородумова Е.А., Костенко В.А.,
Пивоварова Л.П., Арискина О.Б., Фёдоров А.Н.,
Скородумова Е.Г.

Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия
«Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Сиверина Анна Викторовна
«СПб НИИ скорой помощи
им. И. И. Джанелидзе»
Будапештская ул., д. 3А,
Санкт-Петербург, Россия, 192242
E-mail: Gudkovanna_09@mail.ru

Статья поступила в редакцию 23.10.2017
и принята к печати 07.02.2017

Резюме

Целью данного исследования явилось оценить клиническое течение инфаркта миокарда (ИМ) у больных с острым повреждением почек (ОПП) на госпитальном этапе в зависимости от наличия полиморфизма генов: Leu28Pro APOE, G681A CYP2C19, Trp212Ter CYP2C19, Val174Ala SLCO1B1, C786T NOS3. В исследование включены 86 пациентов, лечившихся в ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе в 2016 году по поводу ИМ. Все пациенты были разделены на 2 группы. В первую (I) вошли 34 больных с ИМ и ОПП. Во вторую (II) — 52 человека с ИМ, но без ОПП. Всем пациентам производился забор венозной крови, для выявления полиморфных вариантов генов. Метод основывался на анализе геномной ДНК человека, выделенной из лейкоцитов крови, методом полимеразной цепной реакции. Произведено сопоставление полученных лабораторных данных и клинической картины заболевания между группами. Репрезентативность и достоверность различий между параметрами в выборках оценены с использованием углового преобразования Фишера, t-критерия Стьюдента, проведен однофакторный анализ. Было доказано, что у больных с ИМ и ОПП достоверно чаще выявляются мутации в генетических вариантах: G681A CYP2C19, C786T NOS3, Val174Ala SLCO1B1, на фоне чего отмечалось ухудшение течения ИМ в госпитальном периоде и увеличение случаев летальных исходов.

Ключевые слова: полиморфизм генов, инфаркт миокарда, острое повреждение почек.

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (6): .6–12

GENETIC VARIANTS OF FUNCTIONING OF THE KEY PATHOGENETIC MECHANISMS IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION AND ACUTE CARDIORENAL SYNDROME

Siverina V. A., Skorodumova E. A., Kostenko V. A.,
Pivovarova L. P., Ariskina O. B., Fedorov A. N.,
Skorodumova E. G.

Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze research institute
of emergency medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Anna V. Siverina
St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research
Institute of Emergency Medicine
Budapeshtskaya, str. 3, Saint Petersburg,
Russia, 192242
E-mail: Gudkovanna_09@mail.ru

Received 23 October 2017;

accepted 07 February 2018.

Abstract

The aim of this study was to evaluate, depending upon presence, the impact of genes polymorphism Leu-28Pro APOE, G681A CYP2C19, Trp212Ter CYP2C19, Val174Ala SLCO1B1, C786T NOS3 on the clinical course of myocardial infarction (MI) in patients with associated acute kidney injury (AKI) in hospital. The study included 86 patients treated in SPb Research Institute of Emergency Care. I. I. Dzhanelidze in 2016 about IM. All patients were divided into 2 groups. The first (I) included 34 patients with MI and AKI. The second one — 52 patients with MI without AKI. All patients were taken venous blood, to detect polymorphic genes variants. The method was based upon the analysis of genomic human DNA, isolated from blood leukocytes by polymerase chain reaction. We compared the data of gene analysis and clinical presentation between groups. The representativeness and significance of differences between parameters in the samples evaluated using the nonparametric angular Fischer criteria, t — criteria of Student, single-factor analysis. It has been proven that patients with MI and AKI significantly higher rate of detected mutations in genetic variants such as G681A CYP2C19, C786T NOS3, Val174Ala SLCO1B1, associated with a worsening of the course of myocardial infarction in the hospital period obtained.

Key words: gene polymorphism, myocardial infarction, acute kidney injury.

For citation: Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2017; 4 (6): 6–12.

На сегодняшний день ишемическая болезнь сердца (ИБС) и, особенно такая ее форма как инфаркт миокарда (ИМ), занимают лидирующие позиции, как по количеству смертей, так и по числу случаев инвалидизации населения. По данным федеральной службы государственной статистики, в 2012 году от ИМ умерло 563 000 человек, что составляет чуть больше половины от общего количества летальных исходов в следствие ИБС [1]. Развитие острого повреждения почек (ОПП) на фоне протекающего ИМ укладывается в понятие — острого кардиоренального синдрома (ОКРС) [2]. По данным различных источников, ОКРС при ИМ встречается в 40–70 и в 32% случаев ассоциируется с неблагоприятными ближайшими исходами [3]. Так, в исследовании, представленном Makenzi и соавторами, у пациентов с ИМ и ОПП летальный

исход регистрировался в 21% случаев, против 1% в группе с ИМ без ОПП [4]. Немаловажное влияние на прогноз больных с ОКРС оказывает и стадия ОПП [5]. При наблюдении за 637 пациентами с ОКРС риск неблагоприятных исходов на 30-й день при I стадии ОПП (KDIGO) составлял 3,9%, при II ст. — 19,4%, а при III ст. — до 50 % [5]. За последние 20 лет были усовершенствованы тактика и общие принципы лечения больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Наряду со значительным расширением спектра эффективных фармакологических средств, получили широкое распространение эндоваскулярные и хирургические методы восстановления кровотока в коронарных артериях. Однако, неутешительно высокие цифры летальности стимулируют поиск более эффективных методов диагностики и лечения ИБС. Всё большее

внимание привлекает к себе персонализированная медицина, на развитие которой повлиял прогресс в фармакогенетике. Персонализированная медицина трактуется как «применение геномных и молекулярных данных для лучшего оказания медицинской помощи, содействия клиническим испытаниям новых продуктов (в том числе и лекарственных средств), а также помощь в определении предрасположенности человека к конкретным заболеваниям или патологическим состояниям» [6].

В настоящее время известно много вариантов полиморфных генов, мутации которых влияют на этиопатогенез заболеваний сердечно-сосудистого континуума, в частности, ИМ. Среди них — гены, регулирующие тромбообразование, липидный обмен, воспалительные реакции, работу ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем, функционирование эндотелия [7, 8, 9, 10]. Однако, вопрос о прогностической роли выявляемых мутаций в полиморфных генах при ИМ с ОПП не изучен.

Цель исследования

Оценить особенности клинического течения инфаркта миокарда у больных с острым повреждением почек на госпитальном этапе с учетом влияния мутантных генотипов полиморфизма основных генов, связанных с ключевыми аспектами патогенеза заболевания.

Материалы и методы

Обследовано 86 пациентов, лечившихся в ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе в 2016 году по поводу ИМ, из них мужчин — 60,2%, женщин — 39,8%. Средний возраст больных составил $62,1 \pm 4,2$ лет. Все пациенты были разделены на 2 группы. В первую (I) вошли 34 больных с ИМ и ОПП. Во вторую (II) — 52 человека с ИМ, но без ОПП. Выборки были сопоставимы по полу и возрасту. Выявление полиморфизма генов основывалось на анализе геномной ДНК человека, выделенной из лейкоцитов крови, методом полимеразной цепной реакции «SNP-ЭКСПРЕСС» ООО НПФ «Литех». Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Microsoft office Excel 10.0. Для оценки различий выборочных совокупностей использовали критерий Стьюдента (*t*). Сравнение качественных признаков проводили на основании углового преобразования Фишера, также определяли отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Для всех видов анализа проводилась оценка репрезентативности полученных результатов. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Распределение полиморфизмов генов в группах приведено в табл. 1.

Мутации полиморфизма Leu28Pro гена APOE приводит к изменению структуры молекулы апополипротеина, нарушает механизм липидного обмена и потенцирует гиперлипидотеинемиию. По данным литературы, частота встречаемости варианта 28Pro $< 1\%$ в европейских популяциях, однако, риск вероятности развития ИБС при определении этой однонуклеотидной замены (SNP) повышается в 5,3 раза [11]. При сравнении групп достоверной разницы не получено, тем не менее, важно отметить, что клинически ИМ у 3 пациентов с гомозиготой по аллелю С полиморфизма Leu28Pro протекал значительно тяжелее: у 2 больных был отёк легких, у 1 — фибрилляция желудочков.

Ген CYP2C19 «чувствительности к клопидогрелю» отвечает за выработку активного фермента, который трансформирует пролекарство клопидогрел в активный тиоловый метаболит [12]. Мутации в полиморфных варианты G681A гена CYP2C19*2 и Trp212Ter гена CYP2C19*3 обуславливают снижение или утрату функциональной способности энзима, причем, как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии [13]. В российской популяции частота носительства полиморфизма G681A гена CYP2C19*2 составляет 11,4 — 13,3% [14]. У больных ИБС частота встречаемости значительно выше — 27,3% [15]. Гомозиготы по аллелю «дикого типа» *1*1 достоверно чаще встречались во второй группе, относительно первой, $p < 0,05$. Гетерозиготы — носители только одного мутантного аллеля *1*2 и *1*3, приблизительно с одинаковой частотой встречались во всех группах, $p > 0,05$. К группе «слабых метаболизаторов» относились больные, генотип которых состоял из двух аллелей со сниженной функциональной активностью, таких как *2*3, *2*2, *3*3. Статистически значимая разница между группами была отмечена только по генотипу *2*2, где в I выборке он встречался у 20,6% (7 человек) и у 3,8% (2 больных) второй, $p < 0,05$. Был проведен однофакторный анализ, который также подтвердил достоверность полученных результатов.

Изменение работы белков-переносчиков под влиянием генетических мутаций (генетического полиморфизма) ассоциировано со снижением функциональной активности транспортера органических анионов (OATP-C) у носителей полиморфного варианта Val174Ala гена SLCO1B1. OATP-C осуществляет перенос статинов из крови в печень для последующей биотрансформации. Носительство мутантного аллеля сопряжено с замедлением функционирования транспортера, накоплением

Таблица 1. Распределение полиморфизмов генов в группах I и II

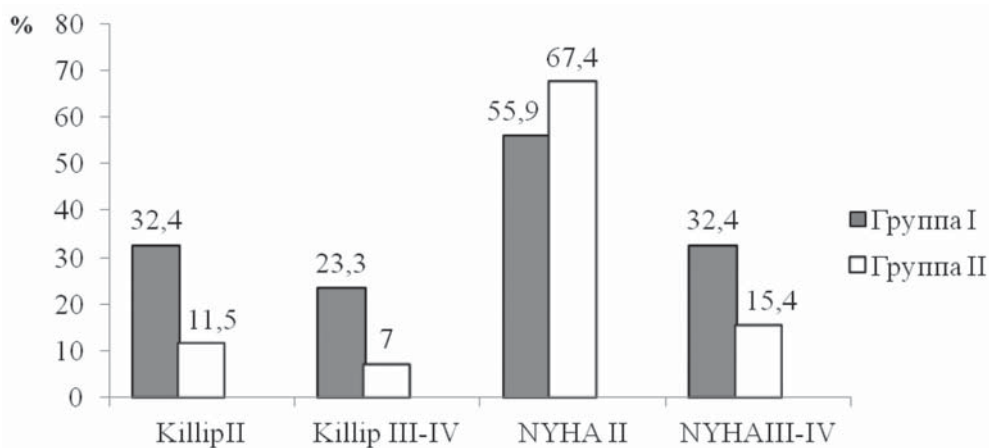
Полиморфизм	Группа	Группа I n = 34	Группа II n = 52	t / p	ОШ с 95% ДИ
APOE Leu28 Pro n (%)	LeuLeu	25 (73,5)	41 (78,8)	t = 0,56 p > 0,05	0,75 [0,27; 2,05]
	LeuPro	7 (20,6)	10 (19,2)	t = 0,15 p > 0,05	1,08 [0,37;3,21]
	ProPro	2 (5,9)	1 (2,0)	t = 0,15 p > 0,05	3,19 [0,29;36,60]
CYP2C19 G681A и Trp212Ter n (%)	*1*1	12 (35,3)	37 (71,2)	t = 3,47 p < 0,05	0,22 [0,09;0,56]
	*1*2	8 (23,5)	9 (17,4)	t = 0,69 p > 0,05	1,47 [0,50;4,28]
	*1*3	3 (8,8)	2 (3,8)	t = 0,90 p > 0,05	2,42 [0,38;15,30]
	*2*3	2 (5,9)	1 (1,9)	t = 0,89 p > 0,05	3,18 [0,28;36,60]
	*2*2	7 (20,6)	2 (3,8)	t = 2,25 p < 0,05	6,48 [1,26;33,40]
	*3*3	2 (5,9)	1 (1,9)	t = 0,89 p > 0,05	3,19 [0,28;36,60]
SLCO1B1 Val174Ala n (%)	ValVal	14 (41,2)	25 (48,1)	t = 0,63 p > 0,05	0,76 [0,32;1,81]
	ValAla	13 (38,2)	25 (48,1)	t = 0,91 p > 0,05	0,67 [0,28;1,61]
	AlaAla	7 (20,6)	2 (3,8)	t = 2,25 p < 0,05	6,74 [1,31;34,71]
NOS3 C786T n (%)	CC	11 (32,4)	38 (73,1)	t = 4,03 p < 0,05	0,18 [0,07;0,45]
	CT	15 (44,1)	11 (21,2)	t = 2,25 p < 0,05	2,94 [1,14;7,69]
	TT	8 (23,5)	3 (5,8)	t = 2,23 p < 0,05	5,03 [1,23;20,58]

статинов в крови с развитием нежелательных явлений в мышечной ткани. Это диктует необходимость индивидуального подхода к выбору максимальной дозы препарата с учетом генотипа [16]. Пациенты с гомозиготой по аллелю Ala варианта Val174Ala гена SLCO1B1 достоверно чаще встречаются в первой выборке 20,6%, против 3,8%, $p < 0,05$.

К исследованным полиморфизмам относились также C786T гена NOS3, который отвечает за выработку эндотелиальной оксид азота (NO) —

синтазы (eNOS). Этот фермент участвует в синтезе NO эндотелием и, следовательно, в регуляции сосудистого тонуса, кровотока и артериального давления. NO играет роль и в патогенезе ИБС, поскольку угнетает пролиферацию гладкомышечных клеток, а также обладает протекторным эффектом в отношении агрегации тромбоцитов и ингибирует адгезию лейкоцитов к эндотелию. Подавление или снижение активности eNOS приводит к недостатку оксида азота — дисфункции эндотелия, которой,

Рисунок 1. Встречаемость сердечной недостаточности в выборках



согласно классической теории «ответ на повреждение», отводится основная роль в атерогенезе, а также развитии атеротромбоза. SNP C786T достоверно чаще встречается в I группе, как с генотипом СТ — 44,1%, так и с ТТ — 23,5%, по сравнению со II — 21 и 5,8%, $p < 0,05$.

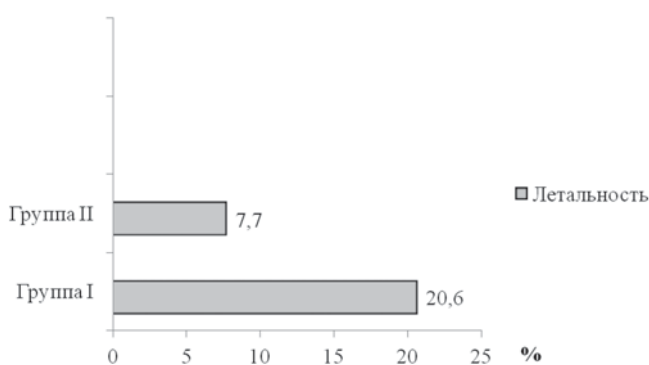
Клиническая картина в группах была следующей: Q-ИМ в первой группе диагностирован в 52,9%, во второй — 53,8% случаев, $p > 0,05$. Не Q-ИМ в I — 47,1%, во II — 46,2%, достоверной разницы между выборками не выявлено, $p > 0,05$. ИМ в прошлом перенесли 32,4% пациентов первой выборки, 15,4% — второй, $p < 0,05$. Гипертоническая болезнь диагностирована у 98,9% больных общей группы. Распределение частоты случаев острой и хронической сердечной недостаточности (ХСН) представлено на рис. 1.

При анализе диагностики острой сердечной недостаточности (ОСН) по II класса по Killip статистически значимая разница отмечалась между I группой 32,4% и контролем 11,5%, $p < 0,01$. ОСН Killip III-IV классов в 3 раза чаще наблюдалась у

пациентов с ИМ и ОПП — 23,3%, относительно группы сравнения — 7,0%, $p < 0,05$. ХСН II функционального класса (ФК) по Нью-Йоркской классификации (NYHA) чаще встречалась у больных II выборки — 67,4%, против 55,9% первой, $p > 0,05$. Однако, ХСН III-IV ФК преобладала у пациентов с ИМ и ОПП — 32,4%, II — 15,4%, $p < 0,05$. Желудочковые нарушения сердечного ритма высоких градаций значительно чаще регистрировались в группе с ИМ и ОПП — 35,3%, по сравнению с контрольной выборкой — 19,2%, $p < 0,05$. Рецидивы острого коронарного синдрома (ОКС) в 3 раза чаще встречались в первой группе (17,6%), относительно группы контроля (5,8%), $p < 0,05$. Причём, у 14,7% человек с ИМ и ОПП, перенёвших рецидив ОКС, при повторной коронароангиографии выявлены тромбозы стентов, в контрольной группе данное осложнение не определялось. Этот факт ассоциируется с высокой частотой встречаемости генотипа *2*2 гена CYP2C19 у пациентов первой выборки.

Распределение госпитальной летальности в группах, представлено на рис. 2.

Рисунок 2- Госпитальная летальность



Следствием более тяжелого течения ИМ у больных с ОПП, явились высокие цифры госпитальной летальности у этой категории пациентов: I — 20,6%, II — 7,7%, $p < 0,05$.

Выводы

1. У больных с ОПП на фоне ИМ статистически чаще регистрировались носители: генотипа *2*2 гена CYP2C19, ответственного за чувствительность к клопидогрелю; генотипа AlaAla гена SLCO1B1, определяющего чувствительность к статинам; аллеля Т как в гетерозиготном так и гомозиготном положении гена NOS3, обеспечивающего выработку NO.

2. У пациентов ОПП и ИМ достоверно чаще выявлялись мутантные аллели исследуемых генов, на фоне чего отмечалось ухудшение течения ИМ в госпитальном периоде: увеличивалось количество случаев ОСН и ХСН, желудочковых нарушений сердечного ритма, рецидивов ОКС и летальных исходов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. The Demographic Yearbook of Russia — 2014. Web page in Russian. [Демографический ежегодник России — 2014. Электронный ресурс]. URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/B14_16/Main.htm (11 октября 2017).
2. Skorodumova EA, Kostenko VA, Ilyina VA, Siverina AV, Fedorov AN. Interference of background chronic kidney disease and acute tubular damage in patients with myocardial infarction. *Translational Medicine = Translyatsionnaya meditsina*. 2016; 3 (2): 40–45. In Russian [Скородумова Е.А., Костенко В.А., Ильина В.А., Сиверина А.В., Фёдоров А.Н. Взаимовлияние фоновой хронической болезни почек и острого канальцевого повреждения у пациентов с инфарктом миокарда. *Трансляционная медицина*. 2016; 3 (2): 40–45].
3. Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumyantsev AS, Kayukov IG. Acute kidney injury. Moscow: Medical information Agency, 2015: 228–238. In Russian. [Смирнов А. В., Добронравов В. А., Румянцев А. Ш., Каюков И. Г. Острое повреждение почек. М.: Медицинское информационное агентство, 2015: 228–238].
4. Marenzi G, Gabiati A, Bertoli SV, et al. Incidence and relevance of acute kidney injury in patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am.J.Cardiol*. 2013; 20 (1): 816–822.
5. Roy AK, McGorrian C, Treacy C, et al. A Comparison of Traditional and Novel Definitions (RIFLE, AKIN, and KDIGO) of Acute Kidney Injury for the Prediction of Outcomes in Acute Decompensated Heart Failure. *Cardiorenal Med*. 2013; 3 (1): 26–37.
6. Abrahams E, Ginsburg GS, Silver M. The Personalized Medicine Coalition: goals and strategies. *Am. J. Pharmacogenomics*. 2005; 5: 345–355.
7. Bochkov NP, Puzyrev VP, Smirnyagina SA. Clinical genetics. Moscow: Geotar-Media, 2011. p. 592. In Russian [Бочков Н.П., Пузырёв В.П., Смирныхина С.А.. Клиническая генетика. М.: Гэотар-Медиа, 2011. с. 592].
8. Pchelina SN, Sirotkina OV, Sheidina AM, et al. Genetic Factors of Risk of Development of Myocardial Infarction in Young Men Living in North-West Region of Russia. *Cardiology = Kardiologiya*. 2007; 7: 29–34. In Russian. [Пчелина С.Н., Сироткина О.В., Шейдина А.М. и др. Генетические факторы риска инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста, проживающих в северо-западном регионе России. *Кардиология*. 2007; 7: 29–34].
9. Shesternya PA, Shulman VA, Nikulina SYu. Genetic aspects of myocardial infarction: problems and perspectives. *Russian Journal Of Cardiology*. 2012; 1 (93): 4–9. In Russian. [Шестерня П А, Шульман ВА, Никулина С Ю. Генетические аспекты инфаркта миокарда: проблемы и перспективы. *Российский кардиологический журнал*. 2012; 1 (93): 4–9].
10. Schunkert H, Erdmann J, Samani NJ. Genetics of myocardial infarction: a progress report. *Eur. HeartJ*. 2010; 31 (8): 918–925.
11. Postgenomic and nanotechnological innovations. ApoE (apolipoprotein E). Web page in Russian. [«ПИННИ» (Постгеномные и нанотехнологические инновации) ApoE (аполипопротеин E). Электронный ресурс.] URL: <http://пинни.рф/information/genes-information/132.html> (11 октября 2017).
12. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ, et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost*. 2007; 5 (12): 2429–2436.
13. Zelenskaya EM, Slepuhina AA, Koch NV, et al. Genetic, pathophysiological and clinical aspects of antiplatelet therapy. *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. 2015; 1:12–19. In Russian [Зеленская Е.М., Слепухина А.А., Кох Н.В. и др.. Генетические, патофизиологические и клинические аспекты антиагрегантной терапии. *Фармакогенетика и Фармакогеномика*. 2015; 1: 12–19].
1. Mirzaev KB, Sychev DA, Karkischenko VN, et al. CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17 allele and genotype frequencies in clopidogrel-treated patients with coronary heart disease from the Russian population. *Biomedicine = Biomedistina*. 2013; 1: 117–128. In Russian [Мирзаев К.Б., Сычёв Д.А., Каркищенко В.Н. и др. Частота полиморфных маркеров CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP2C19*17 среди русской популяции и сравнение распространенности CYP2C19*2 у пациентов с ишемической болезнью сердца, получающих терапию клопидогрелем, и здоровых добровольцев. *Биомедицина*. 2013;1: 117–128].
2. Komarov AL, Panchenko EP, Donnikov AE et al. Factors Determining Clinical Effectiveness of Clopidogrel and Prognosis of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *Cardiology = Kardiologiya*. 2011; 2: 8–18. In Russian. [Комаров А.Л., Панченко Е.П., Донников А.Е. др. Факторы, определяющие клиническую эффективность клопидогрела и прогноз у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2011; 2: 8–18].
3. Sychev DA, Shuev GN, Prokofiev AB. Applied aspects of SLCO1B1 pharmacogenetic testing for predicting of statin-induced myopathy and personalization of statins therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013; 9 (6): 698–700. In Russian. [Сычев Д.А., Шуев Г.Н., Прокофьев А.Б. Прикладные аспекты применения фармакогенетического тестирования по SLCO1B1 для прогнозирования развития статинов индуцированной миопатии и персонализации применения статинов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2013; 9 (6): 698–700].

Информация об авторах:

Сиверина Анна Викторовна, врач-кардиолог, отдел неотложной кардиологии и ревматологии, ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе»;

Скородумова Елена Андреевна, д.м.н., старший научный сотрудник, отдел неотложной кардиологии и ревматологии, ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе»;

Костенко Виктор Авенирович, к.м.н., руководитель отдела неотложной кардиологии и ревматологии, ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе»;

Пивоварова Людмила Павловна, д.м.н., руководитель отдела лабораторной диагностики, ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе»;

Арискина Ольга Борисовна, к.б.н., научный сотрудник, отдел лабораторной диагностики, ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе»;

Фёдоров Артём Николаевич, врач-кардиолог, отдела неотложной кардиологии и ревматологии, ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе»;

Скородумова Елизавета Геннадьевна, м.н.с., отдел неотложной кардиологии и ревматологии, ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе»;

Author information:

Anna V. Siverina, cardiologist of Department of emergency cardiology and rheumatology, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine;

Elena A., Skorodumova MD., senior researcher at Department of emergency cardiology and rheumatology,

St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine;

Viktor A. Kostenko, PhD, head of Department of emergency cardiology and rheumatology St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine;

Lyudmila P. Pivovarova, MD, head of Department of laboratory diagnostics, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine;

Olga B. Ariskina, PhD, researcher of Department of laboratory diagnostics, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine;

Artyom N. Fedorov, cardiologist of Department of emergency cardiology and rheumatology, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine;

Elizaveta G. Skorodumova, MSc, of Department of emergency cardiology and rheumatology, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine.