

© ГРИНШТЕЙН И. Ю., САВЧЕНКО А. А., ГРИНШТЕЙН Ю. И., САВЧЕНКО Е. А., ПЕТРОВА М. М.

УДК 616.155.2:616.12-009.72

## АКТИВНОСТЬ НАД- И НАДФ-ЗАВИСИМЫХ ДЕГИДРОГЕНАЗ ТРОМБОЦИТОВ У АСПИРИНРЕЗИСТЕНТНЫХ БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

И. Ю. Гринштейн<sup>1</sup>, А. А. Савченко<sup>1,2</sup>, Ю. И. Гринштейн<sup>1</sup>, Е. А. Савченко<sup>1</sup>, М. М. Петрова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра терапии ИПО, зав. — д. м. н., проф. Ю. И. Гринштейн; кафедра клинико-лабораторной диагностики ИПО, зав. — к. м. н., доцент Е. Н. Анисимова; кафедра поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, зав. — д. м. н., проф. М. М. Петрова; кафедра физиологии им. проф. А. Т. Пшоники, зав. — д. м. н., проф. А. А. Савченко;

<sup>2</sup> ФГБУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, директор — член-корр. РАМН В. Т. Манчук; лаборатория молекулярно-клеточной физиологии и патологии, рук. — д. м. н., проф. А. А. Савченко.

**Резюме.** Изучены особенности активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов крови у 101 пациента мужского пола в возрасте 38-73 лет аспиричувствительных и аспирирезистентных больных стабильной стенокардией напряжения разных функциональных классов. Наиболее выраженные нарушения активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах обнаружены у резистентных к аспирину больных IV функционального класса стенокардии. Необходим поиск путей воздействия на метаболический статус тромбоцитов для повышения чувствительности рецепторов к аспирину у больных стабильной стенокардией.

**Ключевые слова:** стенокардия, тромбоциты, НАД- и НАДФ-зависимые дегидрогеназы, резистентность к аспирину.

Сердечно-сосудистые заболевания являются основными причинами заболеваемости и смертности в мире. Аспирин или ацетилсалициловая кислота (АСК) наиболее доступный и широко назначаемый антиагрегационный препарат, используемый для первичной и вторичной профилактики тромбозов. При первичной профилактике аспирин снижает риск сосудистых событий на 12%, а риск не фатального инфаркта миокарда на 20% [5].

Антиагрегационный эффект аспирина у людей не одинаков. У части больных блокирующие свойства аспирина в отношении агрегации тромбоцитов могут быть минимальными либо со временем утрачиваются. Пациенты резистентные к аспирину в большей степени подвержены возникновению сердечно-сосудистых событий [2,9,13]. Распространенность резистентности к аспирину варьирует в пределах от 0,4% до 60% [6,8,9]. Одной из причин подобной вариабельности может быть отсутствие единого стандартизованного метода определения агрегации тромбоцитов. Однако до настоящего времени остается не изученным метаболизм тромбоцитов, не отвечающих снижением агрегации, на терапии аспирином у больных коронарной болезнью сердца. Изучение метаболической активности тромбоцитов у больных стабильной стенокардией позволило бы пролить свет на некоторые механизмы возникновения устойчивости к антиагрегационной терапии АСК.

Поэтому целью работы явилось изучение уровней активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах у аспириночувствительных и аспирирезистентных больных в зависимости от ФК стенокардии.

### Материалы и методы

Под нашим наблюдением находился 101 пациент мужского пола со стенокардией II-IV функционального класса

(ФК) в возрасте от 38 до 73 лет. Контрольная группа состояла из 35 доноров. У всех больных определялись показатели гемостаза на фоне терапии АСК в дозе 75-100 мг/сутки. Агрегацию тромбоцитов крови измеряли на оптическом агрегометре «Биола» (Россия). По результатам агрегатометрии больные были разделены на две группы: аспириночувствительные (АЧ) и аспирирезистентные (АР).

Уровни активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах крови определяли с помощью биолюминесцентного метода [3]. Биолюминесцентный анализ проводили с использованием биферментного препарата, выделенного из *Photobacterium leognathi* (получен в Институте биофизики СО РАН, Красноярск), и биолюминоцентного анализатора БХЛ-3606М (Красноярск). Данным методом определялась активность следующих ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (Г3ФДГ), малик-фермента (НАДФМДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции лактатдегидрогеназы (ЛДГ и НАДН-ЛДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции малатдегидрогеназы (МДГ и НАДН-МДГ), НАД- и НАДФ-зависимых реакций глутаматдегидрогеназ (НАДФГДГ и НАДФГДГ), НАДН- и НАДФН-зависимых реакций глутаматдегидрогеназ (НАДН-ГДГ и НАДФН-ГДГ), НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ) и глутатионредуктазы (ГР). Активность оксидоредуктаз выражали в ферментативных единицах (Е) на 1 мг белка (1 Е = 1 мкмоль/мин [1]). Содержание белка определяли по методу Брэдфорда.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007). Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного

размаха в виде 25 и 75 перцентилей ( $C_{25}-C_{75}$ ). Для проверки нормальности распределения исследуемых переменных использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Учитывая, что распределение переменных отличалось от нормального, проверку гипотезы о статистической значимости различий величин исследуемых показателей проводили с помощью критерия Краскела-Уолиса при множественных сравнениях и критерия Манна-Уитни при попарных сравнениях. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При исследовании уровней активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах у АЧ и АР больных разных ФК стенокардии обнаружено, что наиболее выраженные изменения выявляются у АР больных IV ФК (табл. 1). Так, у больных данной группы относительно контрольных значений снижена активность Г6ФДГ, НАДФМДГ, НАДФГДГ и НАДФИЦДГ. Причем, активность НАДФМДГ в тромбоцитах АР больных IV ФК стенокардии также снижена и относительно уровней, выявляемых у АР больных III ФК и АЧ больных IV ФК. Активность НАДФИЦДГ у АР больных IV ФК также снижена относительно значений, выявляемых у АР больных II ФК стенокардии. Кроме того, у АЧ и АР больных III ФК активность НАДФГДГ снижена относительно контрольного уровня, а у АЧ больных IV ФК стенокардии снижена активность Г6ФДГ относительно контрольного диапазона.

В зависимости от ФК стенокардии и чувствительности к АСК обнаружено изменение активности некоторых НАД-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов крови (табл. 2). Активность Г3ФДГ снижена относительно контрольного диапазона у АЧ больных II и III ФК стенокардии, а также у АР больных III и IV ФК. Относительно контрольного уровня и активности у АЧ больных II ФК у АЧ больных IV ФК стенокардии понижена активность ЛДГ. В то же время, у АР больных IV ФК стенокардии активность ЛДГ снижена относительно контрольного диапазона и уровней активности, выявленных у АР больных II и III ФК.

При исследовании уровней активности НАДН- и НАДФН-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов крови в зависимости от ФК стенокардии и чувствительности к аспирину обнаружено, что у АЧ больных III ФК относительно контрольных уровней повышена активность НАДН-ЛДГ, НАДН-МДГ и НАДН-ГДГ (табл. 3). Активность ГР у АЧБ больных IV ФК повышена относительно контрольных показателей. Активность НАДН-ГДГ у АРБ больных IV ФК стенокардии увеличена относительно контрольного диапазона.

Таблица 1

### Активность НАДФ-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов (мкЕ/мг белка) у АЧ и АР больных разных ФК стенокардии (Ме, $C_{25}-C_{75}$ )

Группы	Г6ФДГ	НАДФМДГ	НАДФГДГ	НАДФИЦДГ
1. Контроль, n=35	28,58 20,49-67,60	4,86 2,35-14,74	2,66 0,71-5,06	54,89 29,67-140,81
2. АЧ II ФК, n=16	22,96 6,77-36,71	9,52 0,26-69,67	0,78 0,01-1,55	53,98 8,57-232,02
3. АР II ФК, n=18	16,99 11,03-63,90	4,76 0,14-11,82	0,79 0,03-1,58	162,80 93,58-365,58
4. АЧ III ФК, n=16	22,69 9,54-33,87	2,88 0,28-11,11	0,02 0,01-1,04 $p_1=0,005$	18,62 1,80-111,34
5. АР III ФК, n=18	21,00 11,30-42,36	3,06 0,16-4,34	0,55 0,02-2,29 $p_1=0,039$	75,91 1,95-163,55
6. АЧ IV ФК, n=16	10,32 0,12-17,30 $p_1=0,003$	4,16 1,63-18,00	1,24 0,10-3,87	58,20 2,94-138,62
7. АР IV ФК, n=18	7,87 0,31-34,09 $p_1=0,014$	0,05 0,01-1,25 $p_1=0,002$ $p_5=0,025$ $p_6=0,022$	0,79 0,02-1,75 $p_1=0,033$	9,56 2,48-9,83 $p_1<0,001$ $p_5=0,008$

Примечание:  $p_1$  – статистически значимые различия с показателями контрольной группы;  $p_3$  – -/- с показателями АР больных II ФК стенокардии;  $p_5$  – -/- с показателями АР больных III ФК стенокардии;  $p_6$  – с показателями АЧ больных IV ФК стенокардии.

Таблица 2

### Активность НАД-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов (мкЕ/мг белка) у АЧ и АР больных разных ФК стенокардии (Ме, $C_{25}-C_{75}$ )

Группы	Г3ФДГ	ЛДГ	МДГ	НАДГДГ	НАДИЦДГ
1. Контроль, n=35	59,47 25,99-115,36	1565,86 1064,82-2719,37	793,09 107,72-1822,56	574,09 91,03-1195,13	3,84 0,01-346,87
2. АЧ II ФК, n=16	16,66 0,11-34,75 $p_1=0,028$	1844,38 1232,04-2809,11	408,58 75,95-851,02	438,00 58,22-1154,31	0,11 0,01-72,21
3. АР II ФК, n=18	53,68 9,35-88,66	2693,52 2577,92-8591,27	397,05 37,97-718,16	397,12 45,00-577,16	7,67 1,93-73,49
4. АЧ III ФК, n=16	20,85 5,97-35,66 $p_1=0,019$	1115,59 650,07-2089,07	357,11 46,20-1877,86	310,73 27,13-414,13	4,00 0,25-89,88
5. АР III ФК, n=18	11,86 7,96-24,76 $p_1=0,007$	1148,78 804,03-2378,03	248,61 92,96-1270,15	504,67 69,49-831,93	10,63 0,41-83,91
6. АЧ IV ФК, n=16	21,38 15,36-40,34	1018,73 241,89-1489,39 $p_1=0,049$ $p_5=0,046$	112,03 2,23-354,10	463,61 127,38-786,77	10,15 0,36-78,22
7. АР IV ФК, n=18	4,41 3,87-20,24 $p_1=0,003$	462,37 414,99-946,36 $p_1=0,001$ $p_3=0,008$ $p_5=0,018$	305,38 248,98-1246,37	416,35 48,95-927,16	8,45 0,26-90,80

Примечание:  $p_1$  – статистически значимые различия с показателями контрольной группы;  $p_2$  – -/- с показателями АЧ больных II ФК стенокардии;  $p_3$  – -/- с показателями АР больных II ФК стенокардии;  $p_5$  – с показателями АР больных III ФК стенокардии.

**Таблица 3**  
**Активность НАДН- и НАДФН-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов (мкЕ/мг белка) у АЧ и АР больных разных ФК стенокардии (Ме,  $C_{25}$ - $C_{75}$ )**

Группы	НАДН-ЛДГ	НАДН-МДГ	ГР	НАДН-ГДГ	НАДФН-ГДГ
1. Контроль, n=35	97,00 5,01-284,00	399,30 228,26-636,91	8,93 2,07-25,26	84,71 27,22-205,55	92,81 55,66-239,30
2. АЧ II ФК, n=16	84,12 3,00-283,37	496,04 117,46-1847,10	15,42 3,69-28,98	302,31 5,62-657,03	236,85 29,40-384,15
3. АР II ФК, n=18	147,72 73,86-452,34	614,24 545,47-800,70	7,41 5,45-24,51	129,98 89,47-222,98	82,33 59,98-163,15
4. АЧ III ФК, n=16	318,90 135,75-531,01 $p_1=0,023$	590,92 471,23-1245,95 $p_1=0,016$	5,96 0,90-21,54	162,84 78,74-411,42 $p_1=0,048$	67,26 19,57-162,03
5. АР III ФК, n=18	342,46 15,27-459,79	579,38 383,92-706,70	13,67 0,78-54,33	161,97 43,83-360,42	69,76 16,07-164,48
6. АЧ IV ФК, n=16	227,37 66,26-559,72	347,85 154,84-776,62	27,42 13,48-57,05 $p_1=0,046$	134,88 35,08-449,75	120,83 93,78-234,95
7. АР IV ФК, n=18	178,78 11,01-923,56	1048,81 90,74-1712,31	10,00 4,58-147,78	490,81 28,70-664,34 $p_1=0,032$	125,76 32,65-400,70

Примечание:  $p_1$  – статистически значимые различия с показателями контрольной группы.

Исследуемые оксидоредуктазы занимают ключевые позиции основных метаболических путей. Следовательно, их анализ позволяет не только оценить уровни активности отдельных ферментов, но и определить интенсивность метаболических путей или циклов, а также реактивность метаболических процессов в целом. Так, Г6ФДГ является ключевым и инициализирующим ферментом пентозофосфатного цикла, от активности которого зависит ряд пластических процессов [1,12]. Снижение ее активности в тромбоцитах крови больных IV ФК стенокардии в независимости от чувствительности к аспирину определяет недостаточность синтетических процессов в клетках. Необходимо отметить, что Г6ФДГ также является основным конкурентом гликолиза за субстрат [1,12]. Однако у больных IV ФК стенокардии не обнаружены изменения активности анаэробной реакции ЛДГ, тогда как активность аэробной ЛДГ и у АЧ и АР больных IV ФК стенокардии значительно понижена. В то же время, у АЧ больных III ФК стенокардии повышение активности анаэробной реакции ЛДГ и НАДН-зависимой реакции МДГ отражает высокий уровень синтеза НАДН в цитоплазматическом компартменте тромбоцитов крови. Ферментом, осуществляющим перенос продуктов липидного катаболизма на окислительно-восстановительные реакции гликолиза, является Г3ФДГ [7,10], уровень активности которой понижен у АЧ больных II и III ФК стенокардии и АР больных III и IV ФК. Следовательно, ингибирование Г3ФДГ не влияет на уровень анаэробного окисления глюкозы в тромбоцитах крови больных разных ФК стенокардии.

Частично недостаточность пентозофосфатного цикла может быть компенсирована малик-ферментом, который является ключевым в системе липидного анаболизма [4,15]. Однако у АР больных IV ФК стенокардии активность фермента снижена. Г6ФДГ и НАДФМДГ являются основными

ферментами, восстанавливающими НАДФ до НАДФН. Известно, что уровень концентрации последнего в клетке влияет на активность ГР, которая в составе глутатион-зависимой антиоксидантной системы контролирует уровень перекисных процессов. При этом, несмотря на понижение активности Г6ФДГ и отсутствие изменений активности НАДФМДГ, у АЧ больных IV ФК стенокардии активность ГР повышается.

Тромбоциты являются клетками, в которых сохранились и функционируют митохондрии [11,14]. В связи с этим, биоэнергетика данного типа клеток определяется не только анаэробным окислением глюкозы, но и аэробными процессами. Известно, что интенсивность аэробного дыхания во многом определяется активностью цикла трикарбоновых кислот [1]. Однако, активность МДГ и НАДИЦДГ, входящих в лимонный цикл, у больных разных ФК

стенокардии в зависимости от чувствительности к аспирину не изменяется. В то же время у некоторых групп, обследованных больных, наблюдается понижение активности вспомогательных дегидрогеназных реакций – НАДФГДГ и НАДФИЦДГ. Причем, активность обоих ферментов снижена только в группе АР больных IV ФК стенокардии.

Цикл трикарбоновых кислот, являясь амфиболическим, тесно взаимосвязан с реакциями аминокислотного обмена [1]. Связующими ферментами являются глутаматдегидрогеназы, которые также участвуют в реакциях азотного обмена. Активность НАД(Ф)Н-зависимых реакций глутаматдегидрогеназ отражает уровень оттока субстратов с цикла Кребса на реакции аминокислотного обмена. Обнаружено, что максимальная активность НАДН-ГДГ является в тромбоцитах у АР больных IV ФК стенокардии, что отражает выраженный отток субстратов с энергетических реакций на процессы аминокислотного обмена. Следует отметить, что наблюдаемые наиболее выраженные изменения метаболического статуса тромбоцитов крови у больных при IV ФК стенокардии согласуются с таковыми при хронической сердечной недостаточности [2]. Вероятно, свойственная этим состояниям гипоксия является одним из триггеров метаболических нарушений в тромбоцитах, наиболее выраженных у резистентных с аспирину больных.

Таким образом, у больных разных ФК стенокардии, в зависимости от чувствительности к аспирину, выявляются значительные различия в метаболизме тромбоцитов крови. Наиболее выраженные нарушения активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах крови обнаружены у АР больных IV ФК: низкая активность Г6ФДГ и НАДФМДГ определяет ингибирование пластического обмена и реакций липидного анаболизма; понижение активности НАДФГДГ и НАДФИЦДГ отражает нарушения компенсаторных

процессов в цикле трикарбоновых кислот, проявляющихся на фоне повышенного уровня НАДН-зависимого субстратного оттока на реакции аминокислотного обмена. Кроме того, пониженная активность аэробной реакции ЛДГ в тромбоцитах у больных IV ФК стенокардии определяет снижение субстратного стимулирования аэробных реакций, что также отрицательно влияет на энергетические процессы в целом. Метаболизм тромбоцитов крови у больных III ФК стенокардии характеризуется низким уровнем липидного катаболизма и активности НАДФГДГ. Дополнительно у АЧ больных III ФК выявляется активация анаэробной энергетики и НАДН-зависимой субстратной стимуляции реакций аминокислотного обмена. У больных II ФК стенокардии выявляются наименьшие изменения в метаболизме тромбоцитов крови. Таким образом, характеристика особенностей активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов крови у больных разных ФК стенокардии позволила определить некоторые метаболические механизмы аспиринорезистентности для последующей возможности разработки методов повышения чувствительности к препаратам ацетилсалициловой кислоты.

#### ACTIVITY OF NAD- AND NADP-DEPENDENT DEHYDROGENASE THROMBOCYTES IN ASPIRIN-RESISTANT PATIENTS WITH STABLE STENOCARDIA

I. Yu. Grinchtein<sup>1</sup>, A. A. Savchenko<sup>1,2</sup>, Yu. I. Grinchtein<sup>1</sup>, E. A. Savchenko<sup>1</sup>, M. M. Petrova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno – Yasenetsky;

<sup>2</sup> Institute for Medical Problems of the North, Siberian Division, Russian Academy of Medical Sciences

**Abstract.** Were studied the features of the activity of NAD- and NADP-dependent dehydrogenases of blood thrombocytes in 101 males 38-73 years old and aspirin-sensitive and aspirin-resistant patients with stable stenocardia of different functional classes. The most marked disturbances of activity of NAD (P)-dependent dehydrogenases in thrombocytes were found in aspirin-resistant patients with IV stenocardia functional class. It is necessary to find the ways of influence to the metabolic status of thrombocytes to increase receptor sensitivity to aspirin in patients with stable stenocardia.

**Key words:** stenocardia, thrombocytes, NAD-and NADP-dependent dehydrogenase, aspirin resistance.

#### Литература

1. Биохимия / Под ред. Е. С. Северина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 784 с.
2. Гринштейн Ю.И., Савченко А.А., Гринштейн И.Ю. и др. Особенности гемостаза, метаболической активности тромбоцитов и частота резистентности к аспирину у больных с хронической сердечной недостаточностью после аорто-коронарного шунтирования // Кардиология. – 2008. – № 6. – С. 51-56.
3. Савченко Е.А., Савченко А.А., Герасимчук А.Н. и др. Оценка метаболического статуса тромбоцитов в норме

и при ишемической болезни сердца // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 5. – С. 33-36.

4. Al-Dwairi A., Pabona J.M., Simmen R.C. et al. Cytosolic malic enzyme 1 (ME1) mediates high fat diet-induced adiposity, endocrine profile, and gastrointestinal tract proliferation-associated biomarkers in male mice // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 10. – P. 46716.
5. Baigent C., Blackwell L., Collins R. et al. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials // Lancet. – 2009. – Vol. 373, № 9678. – P. 1849-1860.
6. Cañivano Petreñas L., García Yubero C. Resistance to aspirin: Prevalence, mechanisms of action and association with thromboembolic events. A narrative review // Farm. Hosp. – 2010. – Vol. 34, № 1. – P. 32-43.
7. De la Roche M., Tessier S.N., Storey K.B. Structural and functional properties of glycerol-3-phosphate dehydrogenase from a mammalian hibernator // Protein J. – 2012. – Vol. 31, № 2. – P. 109-119.
8. Dussailant G., Zapata M., Fardella P. et al. Frequency and characteristics of aspirin resistance in Chilean cardiovascular patients // Rev. Med. Chile. – 2005. – Vol. 133, № 4. – P. 409-417.
9. Friend M., Vucenik I., Miller M. Platelet responsiveness to aspirin in patients with hyperlipidaemia // BMJ. – 2003. – Vol. 326, № 7380. – P. 82-83.
10. Guo Z.P., Zhang L., Ding Z.Y. et al. Improving ethanol productivity by modification of glycolytic redox factor generation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase mutants of an industrial ethanol yeast // J. Ind. Microbiol. Biotechnol. – 2011. – Vol. 38, № 8. – P. 935-943.
11. Hayashi T., Tanaka S., Hori Y. et al. Role of mitochondria in the maintenance of platelet function during in vitro storage // Transfus. Med. – 2011. – Vol. 21, № 3. – P. 166-174.
12. Ho H.Y., Cheng M.L., Chiu D.T. Glucose-6-phosphate dehydrogenase--from oxidative stress to cellular functions and degenerative diseases // Redox Rep. – 2007. – Vol. 12, № 3. – P. 109-118.
13. Krasopoulos G., Brister S. J., Beattie W. S. et al. Aspirin 'resistance' and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis // BMJ. – 2008. – Vol. 336. – P. 195-198.
14. Misztal T., Przesław K., Rusak T. et al. Peroxynitrite – altered platelet mitochondria – a new link between inflammation and hemostasis // Thromb. Res. – 2013. – Vol. 131, № 1. – P. 17-25.
15. Murugan S., Hung H.C. Biophysical characterization of the dimer and tetramer interface interactions of the human cytosolic malic enzyme // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 12. – P. 50143.

#### Сведения об авторах

- Гринштейн Игорь Юрьевич – к. м. н., докторант кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: grinst@rambler.ru.  
 Савченко Андрей Анатольевич – г. м. н., проф., зав. кафедрой физиологии им. проф. А.Т. Пшоника КрасГМУ; руководитель лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН; e-mail: aasavchenko@yandex.ru.  
 Гринштейн Юрий Исаевич – г. м. н., проф., зав. кафедрой терапии ИПО КрасГМУ e-mail: grinstein.yi@mail.ru.  
 Савченко Елена Алексеевна – к. м. н., ассистент кафедры клинико-лабораторной диагностики ИПО КрасГМУ; e-mail: esavchenko@mail.ru.  
 Петрова Марина Михайловна – г. м. н., проф., зав. кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: stk99@yandex.ru.