

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ВЫСОКАЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У МУЖЧИН С КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ В СИБИРИ

Воевода М.И.^{1*}, Рагино Ю.И.¹, Чернявский А.М.², Цымбал С.Ю.², Семаева Е.В.², Полонская Я.В.¹, Иванова М.В.¹
Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН¹; Новосибирский НИИ патологии кровообращения Росздрава², Новосибирск

Резюме

У мужчин 42–70 лет — жителей Сибири — с коронароангиографически документированным коронарным атеросклерозом выявлена высокая распространенность метаболического синдрома — 89% случаев, что свидетельствует о его значимом вкладе в развитие атеросклероза в этом регионе. Показаны ассоциации уровней воспалительно-деструктивных биомаркеров (высоко чувствительного С-реактивного протеина, воспалительных цитокинов и деструктивных металлопротеиназ) с компонентами метаболического синдрома при уже имеющемся коронарном атеросклерозе, что отражает патофизиологическую роль воспаления в развитии метаболического синдрома.

Ключевые слова: коронарный атеросклероз, коронароангиография, метаболический синдром, воспалительные биомаркеры, металлопротеиназы.

Со времени Фремингемского исследования известно, что гиперхолестеринемия (ГХС), преимущественно за счет повышенного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП-ХС), играет ключевую роль в развитии коронарного атеросклероза и ИБС [5]. Исследованиями в мире и в России выявлены также сильные независимые ассоциации гипертриглицеридемии (ГТГ) и сниженного уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛВП-ХС) с развитием ИБС [1, 15]. Ранее нами было показано, что в Сибири для мужчин с коронарным атеросклерозом в сравнении с мужчинами репрезентативной популяционной выборки характерными потенциально атерогенными показателями липидного профиля крови являются не столько повышенные уровни общего ХС и ЛНП-ХС, сколько повышенный уровень ТГ и сниженный уровень ЛВП-ХС [1].

Повышенные уровни ЛНП-ХС и ТГ и сниженный уровень ЛВП-ХС являются компонентами метаболического синдрома (МС), активно изучаемого в последние годы [4, 7, 19] и характеризующегося увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, вызывающих развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертензии (АГ). Доказано, что у лиц с МС риск развития ИБС и ее осложнений значительно выше в сравнении с лицами без МС [11].

В патогенезе МС значимую роль играет воспаление, т. к. адипоцитами висцеральной жировой ткани активно секретируются воспалительные цитокины [7]. Давно известна роль фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), вызывающего ингибирование активности тирозинкиназы инсулинового рецептора и фос-

форилирование тирозина — субстрата инсулинового рецептора, что способствует развитию инсулинорезистентности [13]. Кроме ФНО-альфа, развитию инсулинорезистентности при ожирении способствуют и другие воспалительные цитокины и медиаторы, активно секретируемые адипоцитами и мигрирующими в жировую ткань моноцит/макрофагами, тучными клетками и лимфоцитами — интерлейкины-1 и -6 (ИЛ-1, ИЛ-6), моноцит хемоаттрактантный протеин 1. В последние годы в серии исследований у лиц с ожирением и МС выявлен повышенный уровень в крови биомаркера вяло текущего воспалительного процесса — высоко чувствительного С-реактивного протеина (вчСРП) [16] и, начиная с 2004 г., многими авторами предлагается добавить повышенный уровень вчСРП к перечню компонентов МС [16, 18, 19].

Целью нашего исследования было изучить распространенность метаболического синдрома и уровни воспалительных биомаркеров у мужчин с выраженным коронарным атеросклерозом в сибирском регионе, где, по данным международных эпидемиологических исследований, крайне высока распространенность ИБС и факторов риска [17].

Материал и методы

Исследование было проведено в рамках программы совместных научно-исследовательских работ научно-исследовательского института терапии Сибирского отделения РАМН и Новосибирского научно-исследовательского института патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина Росздрава. Проведение исследования было одобрено этическими комитетами учреждений (протоколы № 1 от 14.09.2005 г. и № 4 от 28.09.2005 г.).

Таблица 1

Характеристика компонентов метаболического синдрома у мужчин с коронарным атеросклерозом

Показатели (n=96)	Минимум, Максимум, Медиана	Квартили 25 75	М, m, σ	Нормальный уровень * (абс. число, %)	Повышенный уро- вень ** (абс. число, %)
ОТ, см (норма ≤94,0, увеличение >94,0)	75,0 130,0 102,0	96,0 111,0	102,9 1,1 10,1	n=11 11%	n=85 89% p<0,0000
ИМТ, кг/м² (нет ожирения <30,0, ожирение ≥30,0)	23,7 42,8 30,5	27,6 32,5	30,2 0,3 3,5	n=38 40%	n=58 60% p<0,004
АД, мм рт.ст. (норма ≤140/90, повышение >140/90)	99,7/60 186,7/110,0 133,3/80,8	125,0/80,0 149,6/90,0	137,2/85,7 1,8/0,9 17,1/9,1	n=46 48%	n=50 52% p>0,05
ТГ, ммоль/л (норма ≤1,7, повышение >1,7)	0,7 8,5 1,8	1,4 2,4	2,2 0,1 1,3	n=43 45%	n=53 55% p>0,05
ЛВП-ХС, ммоль/л (норма ≥1,0, снижение <1,0)	0,5 1,5 0,9	0,8 1,0	0,9 0,0 0,2	n=33 34%	n=63 66% p<0,0000
ЛНП-ХС, ммоль/л (норма ≤3,0, повышение >3,0)	1,5 7,0 3,8	3,0 4,8	3,9 0,1 1,2	n=21 22%	n=75 78% p<0,0000
Глюкоза, мм/л (норма ≤6,1, повышение >6,1)	3,5 12,5 5,1	4,5 5,7	5,2 0,1 1,2	n=75 78%	n=21 22%
С-пептид, нг/мл (условно норма <0,5, повышение ≥0,5) [10]	0,3 3,3 0,4	0,36 0,8	0,7 0,08 0,7	n=63 66%	n=33 34%
вчСРП, мг/л (условно норма <2,0, повышение ≥2,0) [2]	0,5 20,5 5,7	1,8 8,7	6,1 0,4 3,4	n=25 26%	n=71 74% p<0,0000

Примечание: * – согласно Рекомендациям ВНОК (2007 г.) [2]; ** – для ЛВП-ХС – сниженный уровень.

В исследование было включено 96 мужчин в возрасте 42-70 лет (в среднем – 56,1±1,2 лет) с коронарным атеросклерозом, верифицированным при проведении селективной коронароангиографии на ангиографической установке “Advantex LC/LP” (General Electric, США), без ОКС со стабильной стенокардией напряжения, которые поступили в Клинику ННИИПК Росздрава на операцию аортокоронарного шунтирования. Всеми пациентами заполнялась форма информированного согласия на участие в исследовании.

У 72 пациентов (75%) в анамнезе с давностью не менее 6 месяцев был перенесенный ИМ. Длительность ИБС была от 1 до 40 лет, в среднем – 7,1±1,3 лет. У 14 пациентов (14,5%) была стенокардия напряжения II ФК, у 67 (70%) – III ФК и у 15 (15,5%) – IV ФК. По данным коронароангиографии, в соответствии с классификацией ACC/ANA Guidelines for coronary angiography (1999), у 17 мужчин (18%) имелось атеросклеротическое поражение одной из трех магистральных ветвей коронарных артерий (передняя нисходящая или правая, или левая огибающая артерия), у 30 (31%) – двух и у 49 (51%) – всех трех ветвей коронарных артерий.

После анализа существующих современных дефиниций и критериев МС, предлагаемых веду-

щими в мире организациями и ассоциациями (NCEP 2001 [9], IDF 2006 [4], АНА 2005 [11], ADA [14]), в нашем исследовании для диагностики МС были использованы критерии Российских рекомендаций, подготовленных экспертами ВНОК 2008 [3]. Основным критерием МС являлось абдоминальное ожирение, когда объем талии (ОТ) у мужчин был >94 см. Ожирение определяли по индексу массы тела (ИМТ) ≥30,0 кг/м². Дополнительными критериями МС были наличие артериальной гипертензии (АГ) и АД >140/90 мм рт.ст., повышение уровней ТГ крови >1,7 ммоль/л, ЛНП-ХС >3 ммоль/л, снижение уровня ЛВП-ХС <1,0 ммоль/л, гипергликемия плазмы крови натощак >6,1 ммоль/л. Диагноз МС ставился при наличии у пациента абдоминального ожирения и 2-х из дополнительных критериев.

У всех пациентов однократно забирали кровь из локтевой вены утром натощак через 12 ч после приема пищи. Показатели липидного профиля (общий ХС, ТГ, ЛВП-ХС и ЛНП-ХС) и глюкозы сыворотки крови измеряли энзиматическими методами с использованием стандартных реактивов Biocon Fluitest (Германия) на биохимическом анализаторе Labsystem FP-901 (Финляндия). Пересчет

Таблица 2

Уровни воспалительно-деструктивных биомаркеров в крови ($M \pm m$) в подгруппах с разными компонентами метаболического синдрома у мужчин с коронарным атеросклерозом

Группы Показатели	ИНЗСД (+) n=21	ИНЗСД (-) n=75	Ожирение (+) n=58	Ожирение (-) n=38	АД >140/90 n=50	АД ≤140/90 n=46
hsCRP, мг/л	6,9±0,6* p<0,05	5,4±0,5	6,2±0,6	5,3±0,5	7,0±0,6* p<0,05	5,5±0,5
ИЛ-6, пг/мл	10,0±1,0	10,5±1,0	10,9±1,1* p<0,05	7,9±0,8	11,3±1,1	10,5±1,0
ИЛ-8, пг/мл	35,8±3,4	29,3±2,9	32,1±3,3* p<0,05	18,9±1,9	35,2±3,5* p<0,05	25,0±2,4
ИЛ-1-бета, пг/мл	1,7±0,2	2,1±0,2	1,8±0,2	1,5±0,1	2,5±0,2* p<0,05	1,3±0,1
ФНО-альфа, пг/мл	4,3±0,4* p<0,05	2,8±0,3	3,5±0,3* p<0,05	2,0±0,2	4,1±0,5* p<0,05	2,2±0,2
ММП-3, нг/мл	9,9±1,0	9,6±0,9	9,6±1,0	11,3±1,2	9,7±1,0	9,5±0,9
ММП-9, нг/мл	431,4±44,5* p<0,05	234,4±29,8	468,7±50,4* p<0,05	194,5±31,3	456,8±46,2	470,4±48,9
ТИМП-1, нг/мл	450,4±46,7	444,0±47,4	452,9±42,8	415,7±43,5	449,5±47,2	442,9±47,1

глюкозы сыворотки крови в глюкозу плазмы крови осуществлялся по формуле: глюкоза плазмы (ммоль/л) = $-0,137 + 1,047 \times$ глюкоза сыворотки (ммоль/л) [12].

Методами иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем ELISAs определяли в сыворотке крови уровни С-пептида (тест-системы DSL), вчСРП (тест-системы Biomerica), ФНО-альфа, ИЛ-1-бета, ИЛ-6, ИЛ-8, деструктивных металлопротеиназ ММП-3 и ММП-9 и тканевого ингибитора металлопротеиназ ТИМП-1 (тест-системы BCM Diagnostics) на ИФА анализаторе Multiscan EX (Финляндия).

Статистическую обработку результатов проводили в программе SPSS for Windows (версия 10.05) с оценкой для каждой переменной среднего значения (M), стандартного отклонения (σ), стандартной ошибки средней (m), минимального и максимального значений, медианы, нижнего и верхнего квартилей. При сравнении выборок с условно нормальными и повышенными значениями использовали критерий Стьюдента для альтернатив. При корреляционном анализе использовали критерии Пирсона и Спирмена.

Результаты и обсуждение

У 58 из 96 (60%) мужчин с коронарным атеросклерозом показатель ИМТ $\geq 30,0$ кг/м² свидетельствовал о наличии ожирения (табл. 1). Из 38 человек (40%) без ожирения повышенный ИМТ, свидетельствующий об избыточной массе тела (ИМТ 25,0-29,9 кг/м²), был у 29 человек (30%). Таким образом, у 90% мужчин с коронарным атеросклерозом был повышенный ИМТ, что отразилось и на среднем значении в группе в целом — $30,2 \pm 0,3$ кг/м², оказавшемся в ранге цифр

ожирения. Результаты оценки индекса ОТ показали наличие абдоминального ожирения у большинства мужчин (у 89%), что также повлияло на высокое среднее значение показателя в целом в группе (табл. 1).

Повышенные цифры АД ($\geq 140/90$ мм рт.ст.) на момент измерения при поступлении в клинику были у 50 мужчин из 96 (52%). Однако фактически, согласно клиническим данным, АГ была у большинства мужчин (у 84 человек, 87%), но за счет приема эффективных гипотензивных лекарственных средств у 34 мужчин с имеющейся АГ цифры АД на момент измерения при поступлении в клинику были $< 140/90$ мм рт.ст.

Повышенный уровень ТГ крови был у 55% мужчин и в целом средний уровень показателя в группе был повышенным — 2,2 ммоль/л. Показатель ЛВП-ХС был низким у большинства обследованных (у 66%) и в целом в группе, средний уровень ЛВП-ХС был $< 1,0$ ммоль/л. Уровень ЛНП-ХС был повышенным также у большинства (у 78%) обследованных.

Результаты измерения гликемии плазмы натощак показали, что этот показатель был $> 6,1$ ммоль/л [3] у 21 мужчины (22%), а у 78% — в пределах нормы (табл. 1). Был также проведен анализ гипергликемии по критерию ADA (2003) [10]. Этот показатель был $> 5,6$ ммоль/л у 30 мужчин (31%), а у 69% — $\leq 5,6$ ммоль/л. В то же время из 96 пациентов с коронарным атеросклерозом у 21 (22%) был инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНЗСД), в том числе у 11 из них за счет приема эффективных гипогликемических лекарственных препаратов уровень глюкозы в крови не был повышен на момент обследования. Сахарного диабета I типа у мужчин, включенных в исследование, не было.

Результаты комплексной оценки исследованных признаков МС (основного и дополнительных) в целом

в группе выявили его наличие у всех 85 мужчин с абдоминальным ожирением, т. е. у 89% мужчин с коронарным атеросклерозом. Это указывает на высокую распространенность МС при коронарном атеросклерозе и, вероятно, на его доминирующий вклад в развитие ИБС в сибирском регионе.

Поскольку инсулинорезистентность и гиперинсулинемия являются ключевыми в патогенезе МС, у всех пациентов с коронарным атеросклерозом был исследован уровень в крови С-пептида — устойчивого фрагмента эндогенно продуцируемого проинсулина, “отрезаемого” от него при образовании инсулина — с учетом того, что уровень С-пептида четко соответствует уровню инсулина, вырабатываемого в организме [20]. Согласно рекомендациям по клинико-лабораторной диагностике сахарного диабета, составленным экспертами American Diabetes Association [20], уровень С-пептида в крови $\geq 0,5$ нг/мл мы оценивали как повышенный (табл. 1). Повышение уровня С-пептида было у 33 мужчин (34%). Дополнительно можно отметить, что у 9 мужчин с ИНЗСД, вероятно за счет приема гипогликемических лекарственных препаратов, уровень С-пептида в крови не был повышен на момент обследования.

Как отмечено выше, многими учеными предлагается добавить повышенный уровень вЧСРП к перечню компонентов МС [16, 18, 19]. Этот показатель оценивался нами как повышенный при уровне в крови $\geq 2,0$ мг/л, согласно Российским рекомендациям ВНОК 2007 г. [2]. Как видно из таблицы 1, уровень вЧСРП оказался повышенным у большинства пациентов — у 74%. В целом в группе средний уровень вЧСРП оказался высоким — 6,1 мг/л. У 15 мужчин (16%) уровень вЧСРП был выше 10,0 мг/л. Японские ученые во главе с профессором Е. Oda в своих публикациях [16, 18] предлагают при МС считать повышенным уровень вЧСРП $\geq 0,65$ мг/л. В нашем исследовании такой уровень вЧСРП был у 93 мужчин (97%) из 96.

Второй раздел исследования был посвящен оценке ассоциаций компонентов МС у мужчин с коронарным атеросклерозом с некоторыми воспалительно-деструктивными биомаркерами. В анализе между подгруппами мужчин с наличием и отсутствием разных компонентов МС мы не сравнивали подгруппы лиц с и без абдоминального ожирения ($OT < и > 94$ см) из-за значительной численной разницы ($n=11$ и $n=85$ мужчин, соответственно). В табл. 2 представлены результаты сравнительного анализа уровней воспалительно-деструктивных биомаркеров в крови у мужчин с и без ИНЗСД, ожирения и АГ.

У мужчин с ИНЗСД в крови отмечены более высокие уровни вЧСРП и ФНО-альфа в сравнении с лицами без ИНЗСД (в 1,3 и 1,5 раз, соответственно), что хорошо согласуется с известными литературными данными [7, 13, 18, 19]. Кроме того, в подгруппе с ИНЗСД оказался выше и уровень ММП-9 в 1,8 раза в сравнении с под-

группой без ИНЗСД. У мужчин с ожирением в крови отмечены более высокие уровни ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-альфа в сравнении с лицами без ожирения (в 1,4, 1,7 и 1,75 раз, соответственно), что также согласуется с данными других исследований [7, 13]. Кроме того, в подгруппе с ожирением также оказался выше уровень ММП-9 в 2,4 раза в сравнении с подгруппой без ожирения.

Известно, что уровень ММП-9 повышен в крови при атеросклерозе (повышение $\geq 48,0$ нг/мл) [6]. В нашем исследовании уровень ММП-9 оказался значительно повышенным у всех 96 мужчин (100%) со средним показателем в группе в целом — 463,1 нг/мл. Но, важно подчеркнуть, что выявленный более высокий уровень ММП-9 в крови у мужчин с коронарным атеросклерозом и с дополнительно имеющимися ИНЗСД и ожирением отражает, на наш взгляд, значимый вклад повышенной секреции этой деструктивной желатиназы активированными макрофагами в ответ на происходящий апоптоз висцеральных адипоцитов, имеющий место при ИНЗСД, ожирении и МС.

У мужчин с коронарным атеросклерозом и с показателями АД $>140/90$ мм рт.ст. выявлены в крови более высокие уровни большинства изученным нами воспалительных биомаркеров — вЧСРП, ИЛ-8, ИЛ-1-бета и ФНО-альфа в сравнении с лицами без АГ (в 1,3, 1,4, 1,9 и 1,9 раз, соответственно).

Проведенный корреляционный анализ выявил множественные связи между биомаркерами воспаления, деструкции и некоторыми компонентами МС, в том числе наиболее выраженные корреляции (r Пирсона, r Спирмена, $p < 0,001$) 1) ФНО-альфа с ОТ (0,297, 0,278), с ИМТ (0,281, 0,269), с ИЛ-8 (0,481, 0,546); 2) вЧСРП с наличием МС (0,291, 0,276), с АГ (0,281, 0,275), с ИЛ-6 (0,556, 0,672) и с ММП-9 (0,439, 0,389); 3) ИЛ-8 с наличием МС (0,223, 0,331), с ИМТ (0,217, 0,236) и с ЛНП-ХС (0,375, 0,287); 4) ИЛ-6 с АГ (0,254, 0,289), с с-пептидом (0,287, 0,311), с ММП-3 (0,350, 0,269) и с ММП-9 (0,248, 0,459).

Обсуждая полученные результаты, важно отметить, что в литературе хорошо известны данные о высоких уровнях в крови воспалительных и деструктивных биомаркеров при коронарном атеросклерозе [6, 8]. В нашем исследовании показаны ассоциации уровней воспалительных и деструктивных биомаркеров с компонентами МС при уже имеющемся у 100% пациентов выраженном коронарном атеросклерозе.

Таким образом, у мужчин с коронарным атеросклерозом в Сибири выявлена высокая распространенность МС (в 89% случаев), что свидетельствует о его значимом вкладе в развитие атеросклероза в этом регионе. Показаны ассоциации уровней воспалительных и деструктивных биомаркеров с компонентами МС при уже имеющемся коронарном атеросклерозе, что отражает патофизиологическую роль воспаления в развитии метаболического синдрома.

Литература

1. Воевода М.И., Семаева Е.В., Рагино Ю.И. и др. Липидные и липопротеиновые нарушения при коронарном атеросклерозе. Сравнение с популяционными данными. // Российский кардиологический журнал, 2005; № 4: 58-63.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. III пересмотр. // Всероссийское научное общество кардиологов, Москва, 2007, 26 с.
3. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации. // Всероссийское научное общество кардиологов, Москва, 2008, 36 с.
4. Alverti K.G., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome — new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. // Diabetic medicine, 2006; 23: 469-480.
5. Anderson K.M., Castelli W.P., Levy D. Cholesterol and mortality. 30-year follow-up from the Framingham study. // J. Am. Med. Assoc., 1987; V. 257: 2176-2180.
6. Bucova M., Bernadic M., Buckingham T. C-reactive protein, cytokines and inflammation in cardiovascular diseases. // Bratisl. Lek. Listy., 2008, 109 (8): 333-340.
7. Dandona P., Aljada A., Chaudhuri A. et al. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity and inflammation. // Circulation, 2005; 111: 1448-1454.
8. Empana J.-P., Canoui-Poitine F., Luc G. et al. on behalf of the PRIME Study Group. Contribution of novel biomarkers to incident stable angina and acute coronary syndrome: the PRIME Study. // Eur. Heart J., 2008, 29: 1966-1974.
9. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult treatment panel III). // JAMA, 2001, Vol. 285: 2486-2497.
10. Genuth S., Alberti K.G., Bennett P. et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. American Diabetes Association. // Diabetes Care, 2003; 26: 3160-3167.
11. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: a statement for health care professionals: an American Heart Association/ National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. // Circulation, 2005; 112: 2735-2752.
12. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary the task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European society of cardiology and of the European association for the study of diabetes. // European Heart Journal, 2007; 28: 88-136.
13. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. // Science, 1993; 259: 87-91.
14. Klein S., Allison D.B., Heymsfield S.B. et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from Shaping America's Health: Association for weight management and obesity prevention; NAASO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association (ADA). // Diabetes Care, 2007; 30: 1647-1652.

С остальными источниками литературы (15-20) можно ознакомиться в редакции.

Abstract

In 42-70-year-old Siberian men with coronary atherosclerosis, verified by coronary angiography, the prevalence of metabolic syndrome (MS) was as high as 89%, which suggests an important role of MS in atherosclerosis development in the Siberian region. In pre-existing coronary atherosclerosis, biomarkers of inflammation and destruction (highly sensitive C-reactive protein, inflammatory cytokines, and destructive metalloproteinases) correlated with MS components, reflecting the pathophysiological role of inflammation in MS development.

Key words: Coronary atherosclerosis, coronary angiography, metabolic syndrome, inflammatory biomarkers, metalloproteinases.

Поступила 18/05-2009

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов Президента РФ № МД-539.2007.7, РФФИ № 09-04-00374а и гранта Мэрии г. Новосибирска № 22-08.

© Коллектив авторов, 2010

E-mail: voevoda@iimed.ru, ragino@iimed.ru

г. Новосибирск, 630089, ул. Б. Богаткова, 175/1

[Воевода М.И. (*контактное лицо) — д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, директор, Рагино Ю.И. — д.м.н., зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований, Чернявский А.М. — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе, Цымбал С.Ю. — врач-кардиолог, Семаева Е.В. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением, Полонская Я.В. — к.м.н., научный сотрудник, Иванова М.В. — научный сотрудник].