

ИММУННОБИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РЕСТЕНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

© 2018 г. Н. И. Грачев¹, А. А. Семенихин¹, Е. П. Турмова¹,
В. Ю. Рублев², С. А. Назаренко¹, Н. Е. Анохина¹

¹ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владивосток, Россия

²ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1», Владивосток, Россия

Поступила: 07.05.2018. Принята: 15.06.2018

Исследование было направлено на оценку прогностической роли биомаркеров воспаления для оценки риска рестеноза у пациентов при инфаркте миокарда и со стабильной стенокардией, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству. Забор крови выполнялся непосредственно перед и через 7 дней после ЧКВ для определения ИФН- γ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ФНО- α , ФНО- β , ТФР- β 1 и ТФР- β 2. Проведен множественный логистический анализ, который выявил предикторы развития рестеноза через 12 месяцев у пациентов после ЧКВ: ИФН- γ до ЧКВ (OR = 5,21) и 7 день после (OR = 3,84), ИЛ-6 до-ЧКВ (OR = 1,59), ИЛ-8 до ЧКВ (OR = 1,73), ИЛ-17 до ЧКВ (OR = 3,07) и 7 день после (OR = 2,34), ФНО- α до ЧКВ (OR = 1,88), ФНО- β до ЧКВ (OR = 1,98) и факторы роста: ТФР- β 1 через 7 дней после ЧКВ (OR = 1,82) и ТФР- β 2 через 7 дней после ЧКВ (OR = 2,04).

Ключевые слова: цитокины, чрескожное коронарное вмешательство, инфаркт миокарда, стенокардия, рестеноз

DOI: 10.31857/S102872210002391-5

Адрес: 690002 Владивосток, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Грачев Никита Игоревич

Тел.: +79841509770, **E-mail:** nik-vgmu@yandex.ru

Авторы:

Грачев Н. И., аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия;

Семенихин А. А., аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия;

Турмова Е. П., д.м.н., ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия;

Рублев В. Ю., врач сердечно-сосудистый хирург, ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1», Владивосток, Россия;

Назаренко С. А., студент лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия;

Анохина Н. Е., студент лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия;

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания лидируют в структуре причин общей смертности во всех развитых странах мира. В России их доля составляет 55,4%. В США ежегодно фиксируется 1,2 млн. коронарных событий [1]. В течение последних десятилетий чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) получило колоссальное развитие в лечении пациентов с инфарктом миокарда и стабильной стенокардией напряжения. Данная методика может быть компрометирована развитием рестеноза внутри стента. Для решения этой проблемы, со стороны врачебного сообщества было проведено множество исследований. Частота ангиографического рестено-

за была значительно снижена за счет стентирования, особенно стентами с лекарственным покрытием. Но, не смотря на все достижения, в определенных группах пациентов проблема остается нерешенной и оказывает значительное влияние на клинический исход и социально-экономический результат методики. Основным механизмом развития рестеноза в стентах является гиперплазия интимы [2].

Современные исследования подтверждают концепцию о первичном возникновении воспалительных и пролиферативных очагов на уровне адвентиции, а также их распространение от поврежденного сосуда к окружающим тканям [3]. В течение первых трех дней после ангиопластики в ней преобладают нейтрофилы и макрофаги [4].

Опубликовано ряд работ, изучающих роль воспаления для прогнозирования эффективности ЧКВ. Обнаружено, что некоторые провоспалительные биомаркеры – интерферон- γ (ИФН- γ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-17 (ИЛ-17), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), фактор некроза опухоли- β (ФНО- β) [5, 6, 7, 8, 9, 10] и трансформирующие факторы роста (ТФР- β 1, ТФР- β 2) потенциально могут быть связующим звеном между воспалением и развитием рестеноза после ЧКВ [6, 11]. В виду отсутствия единой точки зрения по данному вопросу, проблема прогнозирования рестеноза является важной клинической задачей. Следовательно, изучение влияния про- и противовоспалительных биомаркеров на развитие рестеноза после ЧКВ представляется актуальной темой для исследования.

Исходя из этого, **целью нашего исследования** явилось выявление прогностической роли биомаркеров воспаления для оценки риска рестеноза у пациентов с инфарктом миокарда и со стабильной стенокардией напряжения после ЧКВ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено в период с января 2013 года по январь 2017 года. В состав исследуемой группы вошло 73 пациента с инфарктом миокарда и 109 пациентов со стабильной стенокардией напряжения обоего пола от 41 до 74 лет, принятых в ГБУЗ Приморская краевая клиническая больница № 1 г. Владивосток. Лабораторные исследования проводились на базе ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. Отрицательный или положительный эффекты ЧКВ диагностировались ангиографически в те-

чении 12 месяцев после процедуры у всех пациентов. Группа контроля включала в себя 90 здоровых добровольцев, для определения среднего уровня цитокинов и факторов роста. Образцы периферической крови были взяты до и спустя 7 дней после ЧКВ. Определение сывороточных уровней ИФН- γ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17/ИЛ-17А, ФНО- α , ФНО- β , ТФР- β 1 и ТФР- β 2 проводилось с помощью метода твердофазного ИФА с использованием специфических реактивов «R&D Diagnostics Inc.» USA. Событие рестеноза идентифицировалось ангиографически при потере люминального диаметра целевого сосуда $\geq 50\%$ от диаметра минимального просвета. Повторная коронарная ангиография проводилась у всех пациентов через год после ЧКВ. Для количественных переменных с ненормальным распределением использовались среднее (медиана) и значения 25й–75й квантили. Данные сравнивались U-тестом Манна-Уитни. Категориальные переменные представлены в виде абсолютных и процентных значений и сравнивались с использованием критерия Хи-квадрат. Логистический регрессионный анализ был проведен для определения предикторов события рестеноза через год после ЧКВ. Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения SPSS20.0. Статистически достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ концентрации ФНО- α показал, что уровни данного цитокина как до ЧКВ, так и спустя 7 дней были близки к контрольным значениям в группе с острым инфарктом миокарда. Интересно, но у пациентов со стабильной стенокардией эти параметры были значительно снижены по сравнению с группой контроля (до ЧКВ: 1,08 (0,78; 1,39) пг/мл против 5,96 (2,40; 6,10) пг/мл, $p = 0,01$ и 7-й день: 1,91 (1,02; 2,81) пг/мл против 5,74 (2,32; 6,23) пг/мл, $p = 0,01$) (таб. 1).

Концентрация ФНО- β в сыворотке крови удвоилась к 7 дню после ЧКВ по сравнению с уровнем до операции у пациентов с острым инфарктом миокарда. Это было абсолютно противоположно результатам группы стабильной стенокардии, у которой в течение 7 дней наблюдалось достоверное снижение сывороточного уровня ФНО- β . Отмечались статистически более высокие концентрации цитокина в группе инфаркта миокарда, чем в группе пациентов

со стабильной стенокардией (до-ЧКВ: 10,14 (5,77; 10,14) пг/мл против 5,25 (4,24; 6,26) пг/мл, $p = 0,01$ и 7 дней: 21,74 (16,55; 21,74) пг/мл против 3,57 (2,63; 4,51) пг/мл; $p = 0,001$) (таб. 1).

Установлено, что концентрация ИЛ-6 в группе пациентов с ОИМ и в группе со стабильной стенокардией значительно отличалась от группы контроля. Внутригрупповая динамика уровня ИЛ-6 в группе пациентов с ОИМ продемонстрировала снижение в 3 раза от исходного (12,02 (6,73; 12,76) пг/мл против 4,03 (3,72; 4,57) пг/мл). В то же время, содержание ИЛ-6 в сыворотке крови пациентов со стабильной стенокардией имело тенденцию к увеличению с 4,14 (3,24; 5,05) пг/мл до 7,95 (5,53; 10,37) пг/мл после ЧКВ. Разница между группами ОИМ и стабильной стенокардии по уровню ИЛ-6 была обнаружена только до операции (12,02 (6,73; 12,76) пг/мл против 4,14 (3,24; 5,05) пг/мл, $p = 0,001$) (таб. 1).

Уровень ИЛ-8 до-ЧКВ также был значительно превышен в обеих группах пациентов в сравнении с группой контроля. Концентрация ИЛ-8 до ЧКВ и спустя 7 суток после процедуры была мало вариабельна у пациентов с острым инфарктом миокарда. Но в группе пациентов со стабильной стенокардией его содержание статистически значимо снижалось спустя 7 дней после процедуры ЧКВ. Следует отметить, что допроцедурный и конечный уровни ИЛ-8 были значительно выше в группе с инфарктом мио-

карда в сравнении с группой стабильной стенокардии (до-ЧКВ: 221,81 (135,75; 229,81) пг/мл против 192,16 (173,22; 211,10) пг/мл, $p = 0,001$, 7 дней: 226,57 (216,35; 258,87) пг/мл против 114,07 (106,14; 122,00) пг/мл, $p = 0,001$) (таб. 1).

Концентрация ИЛ-17 в сыворотке крови до операции и на 7 сутки у пациентов с инфарктом миокарда были значительно ниже значений группы контроля. В то же время сывороточный уровень ИЛ-17 у пациентов со стабильной стенокардией был выше, чем у группы контроля и группы с острым инфарктом миокарда (таб. 1).

Дооперационный уровень и значения ИФН- γ на 7 сутки в обеих группах были значительно выше в сравнении с группой контроля. Также, установлено, что концентрация ИФН- γ в сыворотке крови снижалась с 36,89 (36,54; 37,92) пг/мл до 30,34 (29,76; 30,98) пг/мл на 7-й день после ЧКВ у пациентов с острым инфарктом миокарда и с 28,89 (25,61; 32,17) пг/мл до 13,89 (7,89; 19,89) пг/мл у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Нами выявлено, что показатели ИФН- γ до процедуры и спустя 7 дней после операции были значительно выше в группе пациентов с острым инфарктом миокарда, чем в группе стабильной стенокардии (36,89 (36,54; 37,92) пг/мл против 28,89 (25,61; 32,17) пг/мл, $p = 0,04$ перед ЧКВ и 30,34 (29,76; 30,98) пг/мл против 13,89 (7,89; 19,89) пг/мл, $p = 0,001$ через 7 дней после процедуры) (таб. 1).

Таблица 1. Динамика сывороточных уровней ИФН- γ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ФНО- α и ФНО- β у пациентов с рестенозом после ЧКВ

Цитокин, пг/мл	Острый инфаркт миокарда (n=73)	Стенокардия напряжения (n=109)	Значение p
ИФН- γ до-ЧКВ	36,89 (36,54; 37,92)***	28,89 (25,61; 32,17)***	0,04
ИФН- γ 7 дней	30,34 (29,76; 30,98)***	13,89 (7,89; 19,89)	0,001
ИЛ-6 до-ЧКВ	12,02 (6,73; 12,76)***	4,14 (3,24; 5,05)*	0,001
ИЛ-6 7 дней	4,03 (3,72; 4,57)**	7,95 (5,53; 10,37)**	0,06
ИЛ-8 до-ЧКВ	221,81 (135,7; 229,81)***	192,16 (173,22; 211,10)***	0,001
ИЛ-8 7 дней	226,57 (216,3; 258,87)***	114,07 (106,14; 122,00)***	0,001
ИЛ-17 до-ЧКВ	3,03 (2,31; 3,64)*	18,98 (16,42; 21,55)*	0,001
ИЛ-17 7 дней	2,41 (1,59; 2,85)*	14,14 (10,69; 17,59)*	0,001
ФНО- α до-ЧКВ	5,96 (2,40; 6,10)	1,08 (0,78; 1,39)*	0,01
ФНО- α 7 дней	5,74 (2,32; 6,23)	1,91 (1,02; 2,81)*	0,01
ФНО- β до-ЧКВ	10,14 (5,77; 10,14)***	5,25 (4,24; 6,26)*	0,01
ФНО- β 7 дней	21,74 (16,55; 21,74)***	3,57 (2,63; 4,51)	0,001

Примечание: Статистическая достоверность различий показателей с группой контроля: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Таблица 2. Динамика сывороточного уровня ТФР-β1 и ТФР-β2 у пациентов с рестенозом после ЧКВ

Факторы роста, нг/мл	Острый инфаркт миокарда (n=73)	Стенокардия напряжения (n=109)	Значение p
ТФР-β1 до-ЧКВ	33,39 (27,15; 42,76)*	22,76 (20,38; 25,140)	0,04
ТФР-β1 7 дней	34,62 (30,29; 37,71)*	20,02 (17,90; 22,15)	0,04
ТФР-β2 до-ЧКВ	84 (72,56; 87,51)***	66,89 (53,81; 79,97)***	0,01
ТФР-β2 7 дней	62,18 (45,10; 67,94)***	62,11 (56,33; 67,90)***	0,27

Примечание: Статистическая достоверность различий показателей с группой контроля: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001.

Концентрации ТФР-β1 перед ЧКВ и через 7 дней были схожи в группе инфаркта миокарда. Аналогичная тенденция наблюдается и у пациентов со стабильной стенокардией. Однако, концентрация ТФР-β1 до ЧКВ в группе с инфарктом миокарда была значительно выше, чем в группе со стабильной стенокардией (до ЧКВ: 33,39 (27,15; 42,76) нг/мл против 22,76 (20,38; 25,140) нг/мл, p = 0,04 и 7 день: 34,62 (30,29; 37,71) нг/мл против 20,02 (17,90; 22,15) нг/мл, p = 0,04). Как до процедуры, так и через семь дней после нее концентрации ТФР-β2 были значительно ниже в обеих исследуемых группах по сравнению со значениями контроля. При этом уровень ТФР-β2 до ЧКВ у пациентов с инфарктом миокарда был достоверно выше, чем у пациентов со стабильной стенокардией (84 (72,56; 87,51) нг/мл против 66,89 (53,81; 79,97) нг/мл, p = 0,01) (таб. 2).

Нами выявлены статистически значимые предикторы неблагоприятного исхода ЧКВ при 12-месячном наблюдении: ИФН-γ до ЧКВ (OR = 5,21) и 7 день после (OR = 3,84), ИЛ-6 до-ЧКВ (OR = 1,59), ИЛ-8 до ЧКВ (OR = 1,73), ИЛ-17 до ЧКВ (OR = 3,07) и 7 день после (OR = 2,34), ФНО-α до ЧКВ (OR = 1,88), ФНО-β до ЧКВ (OR = 1,98) и факторы роста: ТФР-β1 через 7 дней после ЧКВ (OR = 1,82) и ТФР-β2 через 7 дней после ЧКВ (OR = 2,04).

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование показало, что повышенные уровни ИФН-γ, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, TNF-α, ФНО-β и факторов роста: ТФР-β1 и ТФР-β2 были связаны с быстрым прогрессированием коронарного стеноза, которые были подтверждены ангиографически у пациентов с острым инфарктом миокарда и стабильной стенокардией. Мы обнаружили, что у пациентов с острым инфарктом миокарда наблюдался высокий допроцедурный и 7-дневный уровень

ИФН-γ. Несмотря на общие механизмы развития патоморфологических изменений сосудов при имплантации стента, у пациентов с ОИМ и со стабильной стенокардией отмечались значительные различия сывороточного уровня ИФН-γ. Вероятно, эти данные объясняются более ранним и быстрым воспалительным инициированием ИФН-γ у пациентов с ОИМ, чем в группе стабильной стенокардией.

Ситуация, подобная распределению уровня ИФН-γ наблюдалась в допроцедурных концентрациях ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α и ФНО-β. Это может быть связано с резким повышением уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пациентов с острым инфарктом миокарда, в отличие от пациентов со стабильной стенокардией.

Противоположная динамика выявилась при исследовании ИЛ-17. У пациентов со стабильной стенокардией непосредственно перед ЧКВ и через 7 дней после процедуры были выявлены стабильно более высокие концентрации ИЛ-17. Вероятно, это можно объяснить более поздним ответом ИЛ-17 у пациентов с острым инфарктом миокарда на сигнал патологического сосудистого ремоделирования, чем у пациентов со стабильной стенокардией, в которых процесс повышения сывороточного уровня ИЛ-17, вероятно, начинался раньше и быстрее.

Нами было выявлено достоверное увеличение дооперационного и 7-дневного уровня ТФР-β1 у пациентов с острым инфарктом миокарда, что было не характерно для группы со стабильной стенокардией. Однако, мы обнаружили повышенный уровень ТФР-β2 до ЧКВ и через 7 дней в обеих группах пациентов по сравнению с контрольной группой.

Проведенный нами множественный логистический анализ позволил выявить предикторы развития рестеноза через 12 месяцев у пациентов после ЧКВ: ИФН-γ до ЧКВ (OR = 5,21)

и 7 день после (OR = 3,84), ИЛ-6 до-ЧКВ (OR = 1,59), ИЛ-8 до ЧКВ (OR = 1,73), ИЛ-17 до ЧКВ (OR = 3,07) и 7 день после (OR = 2,34), ФНО- α до ЧКВ (OR = 1,88), ФНО- β до ЧКВ (OR = 1,98) и факторы роста: ТФР- β 1 через 7 дней после ЧКВ (OR = 1,82) и ТФР- β 2 через 7 дней после ЧКВ (OR = 2,04).

Наше исследование подтверждает наблюдения других авторов относительно рестеноза после ЧКВ [12] и указывает на то, что его развитие связано с воспалительными механизмами и активацией эндотелия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Силаев А. А., Турмова Е. П., Маркелова Е. В. Анализ эффективности цитокинотерапии в послеоперационном периоде у пациентов с коронарным атеросклерозом. Тихоокеанский медицинский журнал 2013, 3, 18–21. [Silayev A. A., Turmova E. P., Markelova E. V. Analysis of the effectiveness of cytokine therapy in the postoperative period in patients with coronary atherosclerosis. Pacific Medical Journal 2013, 3, 18–21.]
2. Toutouzias K., Colombo A., Stefanadis C. Inflammation and restenosis after percutaneous coronary interventions. European heart journal 2004, 25(19), 1679–1687.
3. Byrne R. A., Joner M., Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gruntzig Lecture ESC2014. European heart journal 2015, 36(47), 3320–3331.
4. Okamoto E. I., Couse T., De Leon H., et al. Perivascular inflammation after balloon angioplasty of porcine coronary arteries. Circulation 2001, 104(18), 2228–2235.
5. Chrobak I., Lenna S., Stawski L., Trojanowska M. Interferon- γ promotes vascular remodeling in human microvascular endothelial cells by upregulating endothelin (ET)-1 and transforming growth factor (TGF) β 2. Journal of cellular physiology 2013, 228(8), 1774–1783.
6. Szkodzinski J., Blazelonis A., Wilczek K., et al. The role of interleukin-6 and transforming growth factor- β 1 in predicting restenosis within stented infarct-related artery. International journal of immunopathology and pharmacology 2009, 22(2), 493–500.
7. Eyüboğlu M. In stent restenosis after percutaneous coronary intervention. Anatolian journal of cardiology 2016, 16(1), 73.
8. Cheng G., Wei L., Xiurong W., Xiangzhen L., Shiguang Z., Songbin F. IL-17 stimulates migration of carotid artery vascular smooth muscle cells in an MMP-9 dependent manner via p38 MAPK and ERK1/2-dependent NF-kappaB and AP-1 activation. Cellular and molecular neurobiology 2009, 29(8), 1161–1168.
9. Monraats P. S., Pires N. M., Schepers A., et al. Tumor necrosis factor-alpha plays an important role in restenosis development. FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology 2005, 19(14), 1998–2004.
10. Koch W., Tiroch K., von Beckerath N., Schömig A., Kastrati A. Tumor necrosis factor- α , lymphotoxin- α , and interleukin-10 gene polymorphisms and restenosis after coronary artery stenting. Cytokine 2003, 24(4), 161–171.
11. Zhao W., Wang C., Liu R., et al. Effect of TGF- β 1 on the migration and recruitment of mesenchymal stem cells after vascular balloon injury: involvement of matrix metalloproteinase-14. Scientific reports 2016, 6, 21176.
12. Joviliano E. E., Piccinato C. E., Dellalibera-Joviliano R., Moriya T., Évora P. R. Inflammatory markers and restenosis in peripheral percutaneous angioplasty with intravascular stenting: current concepts. Annals of vascular surgery 2011, 25(6), 846–855.

IMMUNE BIOMARKERS OF IN-STENT RESTENOSIS AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS IN MYOCARDIAL INFARCTION AND STABLE ANGINA PATIENTS

© 2018 N. I. Grachev¹, A. A. Semnikhin¹, E. P. Turmova¹, V. U. Rublev², S. A. Nazarenko², N. E. Anohina²

¹Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia;

²Primorye Regional Clinical Hospital № 1, Vladivostok, Russia

Received: 07.05.2018 Accepted: 15.06.2018

The study was aimed to assess the prognostic role of inflammation biomarkers to evaluate the risk for restenosis in myocardial infarction and stable angina patients undergoing percutaneous coronary intervention. The blood samples were tested immediately before and 7 days after percutaneous coronary intervention for IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-17, TNF- α , TNF- β , TGF- β 1 and TGF- β 2. The key predictors of restenosis after percutaneous coronary intervention during one year were abnormal rates of IFN- γ pre-PCI (OR=5,21) and 7 days after (OR=3,84), IL-6 pre-PCI (OR=1,59), IL-8 pre-PCI (OR=1,73), IL-17 pre-PCI (OR=3,07) and 7 days after (OR=2,34), TNF- α pre-PCI (OR=1,88), TNF- β pre-PCI (OR=1,98) and growth factors: TGF- β 1 7 days after PCI (OR=1,82) and TGF- β 2 7 days after PCI (OR=2,04).

Key words: cytokines, percutaneous coronary intervention, myocardial infarction, stable angina, restenosis

Authors:

Grachev N. I., ✉ postgraduate, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia;

690002, Vladivostok, Ostryakova Ave., 4, FGBOU V “Pacific State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Phone:+79841509770, **E-mail:** nik-vgmu@yandex.ru;

Semenikhin A. A., postgraduate, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia;

Turmova E. P., MD, assistant Professor Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia;

Rublev V. U., cardiovascular surgeon, Primorye Regional Clinical Hospital № 1, Vladivostok, Russia;

Nazarenko S. A., student, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia;

Anohina N. E., student, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia.