

КОМБИНИРОВАННЫЕ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА И СЕРДЦА: ФАКТОРЫ РИСКА

© Р.В. Билютин-Асланян¹, А.Г. Васильев¹, П.В. Родичкин², А.П. Трашков¹, Н.В. Хайцев¹

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

²ФГБОУ ВПО Российской государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург

Резюме. Уточнены данные о степени влияния «традиционных» и «новых» (С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, комплекс интима-медиа (КИМ)) факторов риска атеросклеротического повреждения на сосуды головного мозга при изолированном варианте и при сочетанном поражении сосудов сердца и мозга. Обсуждается роль СРБ и фибриногена как маркеров развития атеросклеротического процесса. Сопоставляются наиболее значимые факторы риска сочетанного и изолированного атеросклеротического повреждения сосудов сердца и мозга, важные для понимания этиологии и патогенеза заболевания. Уточнена патогенетическая взаимосвязь церебральной и кардиальной патологии, проявляющаяся в виде взаимного отягощения при атеросклеротическом процессе. Патофизиологические механизмы атеросклеротического поражения сосудов сердца и мозга едины, соответственно аналогичны факторы риска, но их значимость не идентична при изолированном и сочетанном варианте, что необходимо учитывать в подходе к лечению и профилактике заболевания. Атеросклеротическое поражение артерий различных сосудистых бассейнов наряду с единными патофизиологическими механизмами развития обладает и рядом особенностей, что предопределяет различие в подходах к лечению и профилактике. Отдельные факторы риска предопределяют преимущественную локализацию процесса в определенном сосудистом бассейне, поэтому выявление факторов риска изолированного и комбинированного атеросклеротического повреждения магистральных коронарных и церебральных сосудов является предметом углубленных исследований. В связи с этим разработка новых подходов прогнозирования риска церброваскулярных заболеваний на основе факторов риска ССЗ и мониторинг существующих проводимых профилактических мероприятий являются актуальной проблемой современной медицины.

Ключевые слова: традиционные и нетрадиционные факторы риска атеросклероза; модифицируемость факторов риска атеросклероза; инсульт; ишемическая болезнь сердца; комбинированность атеросклеротических поражений сосудов головы и мозга; С-реактивный белок; фибриноген.

COMBINED ATHEROSCLEROTIC LESIONS OF CEREBRAL AND CORONARY BLOOD VESSELS: RISK FACTORS

© R. V. Bilyutin-Aslanyan¹, A. G. Vasiliev¹, P. V. Rodichkin², A. P. Trashkov¹, N. V. Khaytsev¹

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

²Herzen State Russian Pedagogical University of Russia

Abstract. Data is presented specifying the extent of influence of traditional and novel (C-reactive protein (CRP), fibrinogen, intima-media complex (IMC)) risk-factors of atherosclerotic lesions upon cerebral blood vessels in case of isolated variant vs. combined lesions of coronary and cerebral blood vessels. The role of CRP and fibrinogen as atherosclerotic process development markers is discussed. The most significant risk factors of combined and isolated atherosclerotic lesions of coronary and cerebral blood vessels are discussed important for understanding of this pathology etiology and pathogenesis. Pathogenetic interrelation of cerebral and cardiac pathology is specified manifesting itself by mutual aggravation in case of atherosclerotic process. Pathophysiologic mechanisms of cerebral and coronary blood vessels' atherosclerotic lesions are common, hence the risk factors are also analogous, however their import is not identical in case of isolated and combined variants and this feature should be taken into account while working out the approach to this ailment treatment and prophylaxis. Atherosclerotic lesions of arteries from various vascular basins alongside with common pathophysiologic mechanisms also possess a score of peculiarities that predetermine different approaches to their treatment and prophylaxis. Separate risk factors determine predominant localization of pathologic process in certain vascular basins thus identification of isolated and combined coronary and cerebral principal blood vessels atherosclerotic lesions' risk factors is a subject of profound studies. Thus working out new approaches to cerebrovascular ailments risk prognosis on the basis of cardiovascular ailments risk factors as well as existing prophylactic measures monitoring is actual for contemporary medicine.

Key words: traditional and nontraditional atherosclerosis risk factors; atherosclerosis risk factors changeability; stroke; ischemic heart disease; head and brain blood vessels atherosclerotic lesions combination; C-reactive protein; fibrinogen.

В настоящее время сердечно-сосудистые (ССЗ) заболевания являются основной причиной смерти: 30% всех случаев в год приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС) и инсульты [13]. В России в структуре общей смертности более 50% приходится на долю ССЗ, из которых большинство (80%) связаны с болезнями, обусловленными атеросклерозом [50]. ВОЗ прогнозирует, что к 2030 году около 23,6 миллионов человек погибнет от ССЗ главным образом от болезней сердца и инсульта, которые, вероятно, останутся единственными основными причинами смерти. Таким образом, совокупный показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний будет составлять более 50% [3, 4, 18, 28].

Атеросклероз — мультифокальное заболевание, диагностика и лечение которого до настоящего времени остаются достаточно сложными и дискутабельными. Частота коронарной патологии у больных с симптомами сосудисто-мозговой недостаточности, обусловленной атеросклеротическим окклюзионно-стенотическим поражением, составляет около 50–65% [8, 52].

Сочетание атеросклеротических поражений коронарного и церебрального сосудистых бассейнов увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и ухудшает результаты лечения больных [1, 52]. Важно отметить, что наличие атеросклеротического поражения одного из сосудистых бассейнов является фактором риска развития поражения другого [9, 51].

Патофизиологические механизмы атеросклеротического поражения сосудов различных бассейнов едины, и, следовательно, аналогичным является набор факторов риска. Но в то же время значимость различных факторов риска не идентична [9, 11], что и определяет различие в подходах к лечению и профилактике. Существует мнение, что отдельные факторы риска предопределяют преимущественную локализацию процесса в определенном сосудистом бассейне, поэтому выявление факторов риска изолированного и комбинированного атеросклеротического повреждения магистральных коронарных и церебральных сосудов является предметом углубленных исследований [43].

На сегодняшний день установлена связь атеросклероза почти с 300 различными факторами риска. Некоторые из них немодифицируемы, например, прогрессирование атеросклероза, связанное с возрастом, принадлежность к мужскому полу, наличие генетических заболеваний. Однако такие факторы как, например, гиподинамия, хронический стресс поддаются превентивным воздействиям, поэтому изучение этиологии и ранних признаков атеросклероза остается актуальным вопросом медицины [12, 28, 36].

Высокая смертность от цереброваскулярных заболеваний в странах Восточной Европы коррелирует со значительной распространённостью артериальной гипертонии (АГ) и недостаточным контролем АД, злоупотреблением алкоголем, курением, несбалансированностью питания и социальными проблемами в этих странах. А снижение смертности в странах Западной Европы связывают с оптимизацией образа жизни и успехами в лечении больных с АГ (систематический контроль АГ), нормализацией массы тела, увеличением физической активности, отказом от курения и злоупотреблением алкоголем [14].

На долю ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда приходится примерно две трети случаев смерти от ССЗ. В отношении ИБС прослеживается та же тенденция снижения смертности благодаря улучшению контроля за курением, гипертонией и дислипидемией, но ее ухудшают прогрессирующее ожирение и сахарный диабет [49].

Основные факторы риска атеросклеротического повреждения артерий мозга и сердца условно подразделяются на традиционные и на новые. Среди традиционных факторов выделяют не модифицируемые (возраст; мужской пол; семейная история раннего заболевания ИБС; расовая принадлежность — южно-азиатские расы подвергаются более высокому риску) и модифицируемые. Модифицируемые факторы: образ жизни, социальные и экологические факторы; курение сигарет; отсутствие регулярных физических упражнений; отсутствие в рационе фруктов и овощей; высокое содержание жиров в пище; низкое потребление омега-3; злоупотребление алкоголем; психосоциальные факторы (стресс, депрессия); гипертония; сахарный диабет; ожирение; метаболический синдром; болезни системного воспаления (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, СПИД, системный склероз, васкулит и периодонтит); низкий уровень витамина D; обструктивное апноэ сна.

К новым факторам риска атеросклероза относятся повышенные уровни С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, липопротеинов A, гомоцистеина, мочевой кислоты, тканевого активатора плазминогена-1, ФНО- α , липопротеинов низкой плотности (ЛНП), триглицеридов и низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛВП). Данная классификация предложена [38].

В соответствии, с современной стратегией куриации пациентов с атеросклерозом различной локализации, тактика их лечения должна определяться не столько исходным уровнем липидов крови, сколько степенью кардиоваскулярного риска.

По результатам 2 крупных исследований — INTERHEART (2004) и INTERSTROKE (2010) были представлены факторы риска коронарного и церебрального атеросклероза в порядке их значимости на риск развития ССЗ [53].

Факторы риска развития ИМ:

- дислипидемия, в том числе гиперхолестеринемия;
- курение;
- сахарный диабет;
- артериальная гипертензия;
- абдоминальное ожирение;
- стресс.

Факторы риска инсульта:

- артериальная гипертензия;
- курение;
- абдоминальное ожирение;
- нерациональное питание;
- низкая физическая активность.

Как видим — дислипидемия не входит в пять наиболее значимых факторов риска инсульта. Наиболее значимые факторы риска коронарного атеросклероза — дислипидемия и курение, церебрального — артериальная гипертензия и курение. Примечательно, что определяющими факторами риска периферического атеросклероза артерий нижних конечностей являются сахарный диабет и курение. Курение — важнейший фактор риска атеросклероза любой локализации [7, 45].

Рассмотрим более подробно факторы риска клинических проявлений атеросклероза.

ФАКТОРЫ РИСКА ИНСУЛЬТА

На страны с низким и средним уровнем дохода приходится подавляющее число (85%) смертей от инсульта [11]. Известно, что гипертензия, курение, абдоминальное ожирение, отсутствие регулярной физической активности, сахарный диабет, злоупотребление алкоголем, стресс и депрессия, отношение аполипопротеина В к ApoA1 — это факторы риска инсультов всех типов. С учетом фактора артериального давления больше 160/90 мм рт. ст., эти факторы риска становятся более значимыми для ишемического инсульта, в то время как гипертония, курение, абдоминальное ожирение, не рациональное питание и злоупотребление алкоголем значимые факторы риска для внутримозгового геморрагического инсульта [41].

В качестве фактора риска многими исследователями выявлена корреляция между утолщением комплекса интима-медиа (КИМ) и инсультом [37, 44].

Выявлено, что у пациентов с ИБС и высоким уровнем холестерина высок риск ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки. В раз-

вите заболеваний основной вклад вносит даже не повышение концентрации в крови «плохого» холестерина, а нарушение нормального соотношения между липопротеидами различной плотности [20].

Сообщается, что дислипопротеинемии служат своеобразной основой атеросклеротического процесса. Нарушения липидного обмена характеризуются увеличением уровня атерогенных фракций — холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов очень низкой плотности, способствующих доставке холестерина в ткани и снижения уровня ЛВП, благодаря которому происходит экстракция холестерина из периферии.

Высокий уровень ХС и ЛНП расценивается как фактор риска развития ИИ, хотя при этом зависимость не столь значительна в сравнении с риском развития инфаркта миокарда и смертности от сердечнососудистых заболеваний [47].

При СД второго типа отмечается ухудшение эластичности артерий [54].

Механизм патогенного действия «традиционных» факторов риска на возникновение инсульта в определенной степени ассоциирован с воспалительным атеросклеротическим процессом в артериях. Для повышения прогнозирующей ценности анализа липидного спектра плазмы крови, рассматриваются СРБ, лиганды CD40, адипонектин, ИЛ18 и ММП 9, отражающие активность воспалительного процесса, оксидантного стресса, тромбогенного потенциала [33].

К факторам риска ЦВЗ относят и избыточную массу тела [30]. У мужчин абдоминальное ожирение рассматривается как независимый фактор риска развития ишемического инсульта [47].

Большое значение в профилактике повторного ишемического инсульта придается рациональному питанию [29].

Возраст, как немодифицируемый фактор, является одним из основных факторов риска ИИ и ТИА, так в возрасте от 45 до 54 лет инсульт ежегодно встречается 1 : 1000, а уже в возрасте от 65 до 74 лет — 1 : 100. В возрасте 80 лет инсульт фиксируется у одного из 4 мужчин и у одной из 5 женщин [6].

Повышенное артериальное давление напрямую связано с атеросклеротическим повреждением сосудов головного мозга [14]. Контроль над уровнем АД снижает риск инсульта на 40–50% [17].

Независимо от других факторов риска, пациенты с высоким семейным риском развития инсульта в 4 раза чаще заболевают инсультом, чем люди с умеренным или низким его уровнем, при этом пациенты с высоким семейным риском развития инсульта в 1,3 раза чаще имеют АГ и в 1,5 раза чаще страдают застойной сердечной недостаточностью.

Чувствительность и специфичность, в случае отягощенного семейного анамнеза, либо только фактора АГ и в сочетании 2 факторов — 83, 74 и 95% соответственно. Т.е. семейная история инсульта, как одиночный фактор или в сочетании с другими факторами риска, может быть полезным инструментом в оценке риска инсульта среди взрослого населения в США [40].

Существуют исследования, которые подтвердили, что атеросклероз и ишемический инсульт имеют идентичные наиболее значимые факторы риска [24].

ФАКТОРЫ РИСКА ИБС

В крупном международном исследовании по изучению факторов риска ИМ (INTERHEART, 2004), проводившемся в 52 странах мира (в том числе и в России), была изучена роль девяти потенциально модифицируемых факторов риска: АГ, курение, СД, абдоминальное ожирение, диета, физическая активность, злоупотребление алкоголем, отношения АпроВ/АпроА1 и психосоциальные факторы. Показано, что все факторы риска одинаково свойственны и мужчинам и женщинам любого возраста, проживающим во всех географических регионах, принадлежащих разным этническим группам, и могут объяснить происхождение ИМ практически в 90% случаев. Об эксклюзивных факторах риска ИБС (возраст и артериальная гипертензия) сообщают [32].

В последние десятилетия такой показатель как КИМ ОСА широко применяется в клинике в качестве маркера коронарного атеросклероза. В ряде многоцентровых исследований выявлена корреляция между увеличением КИМ >0,9 мм, с одной стороны, коронарным атеросклерозом и частотой ССЗ, с другой [7, 10]. Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий может являться ранним маркером ИБС [31].

При толщине КИМ (не менее 1,2 мм) сонных артерий существует значимая корреляция с ИБС. При ультразвуковом исследовании у пациентов со средним КИМ более 1,2 мм в 87% случаев выявлялся стеноз коронарных артерий [31].

Отрицательное влияние дислипидемии как на инсульт, так и на ИБС подтверждено результатами крупных проспективных исследований (4S, CURE, LIPID, WOSCOPS), которые уточнили взаимосвязь между снижением частоты кардиоваскулярных событий и понижением уровня ЛНП. Снижение уровня ЛНП на 1 ммоль/л «дает» снижение смертности от ИБС в среднем на 19%, снижает частоту нефатальных ИМ на 26%, инсультов на 17%, а показатель общей смертности на 12%. Исследование CURE

(n=4159) показало, что увеличение уровня холестерина выше 6,2 ммоль/л или 240 мг/дк является фактором риска ИБС. Этот уровень ХС ассоциируется с дисфункцией эндотелия, с последующим воспалительным ответом, ведущим к дестабилизации атеросклеротических бляшек и формированию тромбоза. Повышенная концентрация триглицеридов, ЛНП и пониженный уровень ЛВП — значительные факторы риска развития ИБС [16, 23].

Гипергликемия при СД ведет к гликозилированию белков, активирующих свободные радикалы в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, нейронах, макрофагах, что провоцирует развитие и прогрессирование атеросклеротического поражения артерий. Гипергликемия также ведет к дефициту NO и к активации продукции ЭТ-1 и факторов роста, участвующих в ремоделировании сосудов. Эти процессы вместе обладают мощным атерогенным действием, стимулируя вазоконстрикцию и пролиферацию гладкомышечных клеток [27].

Стресс, депрессия, легко возникающая враждебность и раздражительность, вдвое повышают риск развития ИБС; эти факторы выступают независимыми факторами риска развития других ССЗ [53].

До настоящего времени остается открытым вопрос о роли маркеров воспаления, например, СРБ и фибриногена в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Насколько они независимы от других факторов риска и свидетельствует ли их динамика об изменении активности воспаления и утяжелении атеросклеротического процесса.

В качестве предикторов атеросклероза в настоящее время предлагаются такие маркеры повреждения эндотелия и медиаторы воспаления, как ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , NO, МСР-1, эндотелин-1, СРБ, натрийуретический пептид [2, 5, 15].

Существуют данные о том, что СРБ также имеет самостоятельное патогенетическое значение в процессах атерогенеза и атеротромбоза. Основным механизмом проатерогенного действия СРБ является его способность в комплексе с липопротеидами активировать систему комплемента по классическому пути в результате связывания с компонентом С1. Важнейшим механизмом атерогенеза является нерегулируемая активация макрофагов и системы комплемента, которая лежит в основе повреждения стенки сосуда и накопления в ней липидов. Доказано участие высокочувствительного СРБ в регуляции функции иммунокомпетентных клеток. СРБ также участвует в активации комплемента — группы белков, являющихся частью иммунитета, в стимулировании экспрессии молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1, Е-селектина (обеспечивают взаимодействие клеток), на поверхности эндотелия связывание и мони-

фикацию ЛНП. Регулирует функцию нейтрофилов по принципу обратной связи, усиливает фагоцитоз, стимулирует синтез антагониста ИЛ-1 рецептора, индуцирует высвобождение молекул адгезии, принимающих участие в адгезии и трансэндотелиальной миграции лейкоцитов в зону воспаления. СРБ появляется в острой фазе воспаления. Подъем его уровня в плазме ассоциируется с атеросклерозом и скрытым воспалением [34, 35, 46, 48].

У лиц с высоким уровнем С-реактивного белка следует активно выявлять и контролировать цереброваскулярный стеноз [26].

У больных ИБС с высоким показателем СРБ риск развития тяжелой стенокардии увеличивается в 2 раза, и в 3 раза повышается риск возникновения инфаркта. Установлено, что уровень СРБ в плазме крови имеет высокую корреляцию с активностью и тяжестью заболевания и стадией процесса. В последние годы были разработаны высокочувствительные методы определения СРБ (<0,5 мг/л). Данная чувствительность позволяет регистрировать изменения уровня СРБ не только в условиях острого, но и хронического, низкой степени выраженности, эндогенного воспаления. Повышение СРБ в интервале концентраций <10 мг/л и пограничных с верхней границей нормы значений — показатель повышенного риска развития атеросклероза, первого инфаркта, тромбоэмболии. Информативность показателя высокочувствительного СРБ, как предиктора ССЗ, по некоторым данным выше, чем определение ЛНП [22, 25].

Хроническое воспаление непосредственно влияет на прогрессирование атеросклероза и является важным фактором риска ишемического инсульта. Здесь уровень СРБ выступает маркером ишемического инсульта [19, 21].

Выявлены (по данным МРТ) свидетельства о патогенетической связи СРБ и болезни мелких сосудов ГМ [35].

Фибриноген — высокомолекулярный белок, фактор I свертывающей системы плазмы крови. Период полужизни его составляет около 100 часов. Синтезируется в печени, содержится в а-гранулах тромбоцитов и высвобождается при их активации. Концентрация фибриногена в плазме крови определяется функцией печени и генетическими факторами. Пути вовлечения фибриногена в процесс атеротромбоза достаточно многочисленны. Кроме образования фибрина, участия в агрегации тромбоцитов и повышении вязкости крови, он увеличивает адгезию лейкоцитов к клеткам эндотелия.

Фибриноген способен проникать в стенку сосуда, участвуя в захвате фибрина и ЛНП одновременно стимулируя пролиферацию ГМК в поверх-

ностных и глубоких слоях интимы, способствует захвату липидов макрофагами. На начальном этапе формирования бляшки фибриноген связывается с эндотелием, вызывая активное выделение медиатора воспаления, способствующего еще большему проникновению фибриногена в эндотелий, с образованием в субэндотелиальном пространстве фибринового пятна (содержит фибриноген, фибрин и продукты их распада). При атеросклерозе наблюдается устойчивое увеличение уровня фибриногена [42].

Концентрация фибриногена в случаях воспалительного процесса может утраиваться, повышая агрегацию тромбоцитов, эритроцитов и вязкость крови. Отмечено повышение в плазме крови фибриногена у курящих (снижается отказом от сигарет), у лиц пожилого возраста, независимо от их пола, при сахарном диабете, ожирении, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии. Фибриноген — белок воспаления и, следовательно, при увеличении его концентрации в интервале 3,0–4,5 г/л можно говорить о скрытом воспалительном процессе [39].

Подводя итоги обсуждению можно заключить, что патофизиологические механизмы атеросклеротического поражения сосудов различных бассейнов, в частности головы и сердца, едины, и, следовательно, аналогичным является набор факторов риска. Однако значимость различных факторов риска не идентична. Атеросклеротическое поражение артерий различных сосудистых бассейнов наряду с единственным патогенезом развития обладает и рядом особенностей, что предопределяет различие в подходах по лечению и профилактике. Отдельные факторы риска предопределяют преимущественную локализацию процесса в определенном сосудистом бассейне, поэтому выявление факторов риска изолированного и комбинированного атеросклеротического повреждения магистральных коронарных и церебральных сосудов является предметом углубленных исследований. В связи с этим разработка новых подходов прогнозирования риска цереброваскулярных заболеваний на основе факторов риска ССЗ и мониторинг существующих проводимых профилактических мероприятий являются актуальной проблемой современной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барабаш О.Л., Зыков М.В., Кашталап В.В. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2011; 8: 66–71.
2. Васильев А.Г., Комяков Б.К., Тагиров Н.С., Мусаев С.А. Чрескожная нефролитотрипсия в лечении

- коралловидного нефролитиаза. Профилактическая и клиническая медицина. 2009; 4: 183–6.
3. Васильев А.Г., Петрищев Н.Н. Патология, учебное пособие. М.: Академия. 2012; 528.
 4. Васильев А.Г., Хайцев Н.В., Трашков А.П. Практикум по патофизиологии. Учебное пособие под ред. профессоров А.Г. Васильева и Н.В. Хайцева. СПб.: Фолиант. 2014; 344.
 5. Васильев А.Г., Чурилов Л.П. Иммунология и иммунопатология. Руководство по иммунологии и иммунопатологии. СПб.: Сотис. 2006; 180.
 6. Васильев Г.А., Хайцев Н.В. Онтогенетические особенности ответных реакций организма на хроническое воздействие химических веществ. Гигиена и санитария. 1991; 5: 65–7.
 7. Гайсенок О.В., Деев А.Д., Мазаев В.П. и др. О роли известных факторов риска как предикторах выявления атеросклеротического поражения коронарных и сонных артерий. Профилактическая медицина. 2012; 15(2): 30.
 8. Корнева В.А. Мультифокальный атеросклероз: клинико-патогенетические синдромы. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2006; 6 (4): 45–53.
 9. Кузнецов А.Н. Мультифокальный атеросклероз. Современные принципы лечения мультифокального атеросклероза. Вестник Национального медико-хирургич. центра имени Н.И. Пирогова. 2008; 3 (2): 78–83.
 10. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиография. М.: Медицина. 2003; 324.
 11. Лутай М.И. Мультифокальный атеросклероз: польза статинов. Діабет і серце; 2011: 6: 152. Статины в лечении пациентов высокого риска: www.healt.ua.com.
 12. Мировой отчет по неинфекционным заболеваниям. Женева: ВОЗ. 2010; 233.
 13. Национальные клинические рекомендации. Сборник под. ред. Р.Г. Оганова, 2-е издание. М.: Силицея-Полиграф. 2009; 528.
 14. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2007; 1 (2): 22–8.
 15. Тагиров Н.С., Назаров Т.Х., Васильев А.Г., Лихтеншангоф А.З., Лазаренко И.Б., Маджидов С.А., Ахмедов М.А. Опыт применения чрескожной нефролитотрипсии и контактной уретеролитотрипсии в комплексном лечении мочекаменной болезни. Профилактическая и клиническая медицина. 2012; 4: 30–3.
 16. Цыган Н.В., Одинак М.М., Пелешок А.С., Марченко С.П., Наумов А.Б., Трашков А.П., Васильев А.Г., Хубулава Г.Г., Леванович В.В. Нейропротекция при реконструктивных операциях на дуге аорты. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2012; 2: 119–27.
 17. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертонии. М.: Медиа Медика. 2007; 183.
 18. Шляхто Е.В. Кардиология для практического врача. Гипертоническая болезнь. СПб.: ГЭОТАР. 2010; 780.
 19. Alvarez-Sabin J. Usefulness of measurement of fibrinogen, D-dimer, D-dimer/fibrinogen ratio, C reactive protein and erythrocyte sedimentation rate to assess the pathophysiology and mechanism of ischaemic stroke. J. Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011; 82: 986–92.
 20. Amarenco P., Benavente O., Goldstein L.B. et al. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Investigators. Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial by stroke subtypes. Stroke. 2009; 40 (4): 1405–9.
 21. Azarpazhooh M.R., Nicol M.B., Donnan G.A. et al. Patterns of stroke recurrence according to subtype of first stroke event: the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). Int.J. Stroke. 2008; 3: 158–64.
 22. Blankenberg S., Yusuf S. The inflammatory hypothesis: any progress in risk stratification and therapeutic targets? Circulation. 2006; 114 (15): 1557–60.
 23. Brunzell J.D. Clinical practice. Hypertriglyceridemia. N. Engl.J. Med. 2007; 357(10): 1009–17.
 24. Di Tullio M.R., Homma S., Jin Z. et al. Aortic Atherosclerosis, Hypercoagulability, and Stroke The APRIS (Aortic Plaque and Risk of Ischemic Stroke). J. Am. Coll. Cardiol. 2008; 52 (10): 855–61.
 25. Elkind M.S. Inflammation, atherosclerosis, and stroke. Neurologist. 2006; 12 (3): 140–8.
 26. Flegar-Mestrić Z., Vrhovski-Hebrang D., Preden-Kereković V. et al. C-reactive protein level in severe stenosis of cerebral arteries. Journal Cerebrovasc Dis. 2007; 23 (5–6): 430–4.
 27. Fornoni A., Raij I. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction. Current Atherosclerosis Reports. 2005; 7: 88–95.
 28. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization. 2011.
 29. Hackam D.G. Combining Multiple Approaches for the Secondary Prevention of Vascular Events After Stroke. A Quantitative Modeling Study. Stroke. 2007; 38: 1881–5.
 30. Haslam D.W. Obesity. Lancet. 2005; 366: 1197–209.
 31. Kabłak-Ziembicka A., Przewłocki T., Stępień E. et al. Relationship between carotid intima-media thickness, cytokines, atherosclerosis extent and a two-year cardiovascular risk in patients with arteriosclerosis. Department of Cardiac and Vascular Diseases,

- Jagiellonian University, School of Medicine, The John Paul II Hospital, Krakow, Poland Kardiologia Polska. 2011; 69(10): 1024–31.
32. Kovacika M., Madaraszb S., Krala M. et al. Risk factors associated with ischemic heart disease occurrence in acute ischemic stroke patients. Biomedical papers no 2 Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2013; 157 (2): 168–71.
33. Libby P., Aikawa M. Stabilization of atherosclerotic plaques: new mechanisms and clinical targets. Nat. Med. 2002; 8(11): 1257–62.
34. Lim P., Moutereau S., Simon T. et al. Usefulness of fetuin-A and C-reactive protein concentrations for prediction of outcome in acute coronary syndromes (from the French Registry of acute ST-Elevation Non-ST-Elevation Myocardial Infarction [FAST-MI]). Am.J. Cardiol. 2013; 111: 31–7.
35. López-Cuenca A., Manzano-Fernández S., Lip G.Y. et al. Interleucina 6 y proteína C reactiva ultrasensible para la predicción de la evolución clínica en síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST. Rev. Esp. Cardiol. 2013; 66: 185–92.
36. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med. 2006. 3 (11): 442.
37. Mathiesen E.B., Johnsen S.H., Wilsgaard T. et al. Carotid plaque area and intima-media thickness in prediction of first-ever ischemic stroke: a 10-year follow-up of 6584 men and women: the Tromso study. Stroke. 2011; 42(4): 972–8.
38. Mente A., Yusuf S., Islam S. et al. Metabolic Syndrome and Risk of Acute Myocardial Infarction: A Case-Control Study of 26,903 Subjects From 52 Countries. Journal of the American College of Cardiology. 2010; 55: 2390–8.
39. Mora S., Rifai N., Buring J.E. et al. Additive value of immunoassaymeasured fibrinogen and highsensitivityCreactive protein levels for predicting incident cardiovascular events. Circulation. 2006; 114(5): 381–7.
40. Mvundura M., McGruder H., Khouri M.J. et al. Family history as a risk factor for early-onset stroke/transient ischemic attack among adults in the United States. Public Health Genomics. 2010; 13(1): 13–20.
41. O'Donnell M.J., Xavier D., Liu L. et al. INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. Lancet. 2010; 376 (9735): 112–23.
42. Papageorgiou N., Tousoulis D., Siasos G. et al. Is Fibrinogen a Marker of Inflammation in Coronary Artery Disease? Hellenic J Cardiol. 2010; 51: 1–9.
43. Parhami F. et al. Regulation of vascular calcification in atherosclerosis. Z. Kardiol. 2010; 90 (3): 27–30.
44. Polak J.F., Pencina M.J., O'Leary D.H. et al. Common carotid artery intima-media thickness progression as a predictor of stroke in Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Stroke. 2011; 42: 3017–21.
45. Prescott E., Hippie M., Schnohr P. et al. Smoking and risk in the European Union: comparing education and income. Prev. Med. 2005; 40: 756–64.
46. Ridker P.M. Clinical application of Creactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation. 2003; 107(3): 363–9.
47. Sacco R.L., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke. 2006; 37: 577–617.
48. Shushunov S., Balashov L., Kravtsova A. et al. Determination of acute toxicity of the aqueous extract of potentilla erecta (tormentil) rhizomes in rats and mice. Journal of Medicinal Food. 2009; 12(5): 1173–6.
49. Sidney S., Rosamond W.D., Howard V.J. et al. National Forum for Heart Disease and Stroke Prevention. The «heart disease and stroke statistics –2013 update» and the need for a national cardiovascular surveillance system. Circulation. 2013; 127(1): 21–3.
50. Spencer F., Lessard D., Emery C. et al. Venous thromboembolism in the outpatient setting. Arch Intern Med. 2007; 167(14): 1471–5.
51. Tarantini G., Napodano M., Gasparetto N. et al. Impact of multivessel coronary artery disease on early ischemic injury, late clinical outcome, and remodeling in patients with acute myocardial infarction treated by primary coronary angioplasty. Coron. Artery Dis. 2010; 21(2): 78–86.
52. Tuttle K.R. Sex differences in risk factors for atherosclerosis/K.R. Tuttle, R.A. Short. Am.J. Cardiol. 2008; 87(6): 1411–4.
53. Yusuf S., Bernard J.G., Sliwa K. et al. The epidemic of cardiovascular disease in the developing world: global implications. European Heart Journal. 2010; 31: 642–8.
54. Zhang Li, Yin Ji-Kai, Duan Yun-You et al. Evaluation of carotid artery elasticity changes in patients with type 2 diabetes. Cardiovascular Diabetology. 2014. <http://www.cardiab.com/content/13/1/39>.

REFERENCES

1. Barabash O.L., Zykov M.V., Kashtalap V.V. Rasprostranennost' klinicheskayaznachimost'multifokal'nogo ateroskleroza u patsientov s ishemicheskoy boleznyu serdtsa [Prevalence and clinical significance of multi-

- focal atherosclerosis in patients with coronary heart disease]. *Kardiologiya*. 2011; 8: 66–71.
2. Vasil'yev A.G., Komyakov B.K., Tagirov N.S., Musaev S.A. Chreskohznaya nefrolitotripsiya v lechenii korallovidnogo nefrolitiazia [Percutaneous nephrolithotripsy in the treatment of Staghorn calculi nephrolithiasis]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2009; 4: 183–6.
 3. Vasil'yev A.G., Petrishchev N.N. Patologiya [Patologiya], uchebnoe posobie. M.: Akademiya. 2012; 528.
 4. Vasil'yev A.G., Khaytsev N.V., Trashkov A.P. Praktikum po patofiziologii [Workshop on pathophysiology]. Uchebnoe posobie/Pod red.professorov A.G. Vasil'yeva i N.V. Khaytseva. – SPb.: Foliant. 2014; 344.
 5. Vasil'yev A.G., Churilov L.P. Immunologiya i immunopatologiya. Rukovodstvo po immunologii i immunopatologii [Immunology and immunopathology. Guide to immunology and immunopathology]. SPb.: Sotis. 2006; 180.
 6. Vasil'yev G.A., Khaytsev N.V. Ontogeneticheskie osobennosti otvetnykh reaktsiy organizma na khronicheskoe vozdeystvie khimicheskikh veshchestv [Ontogenetic features of the responses of the organism to chronic exposure to chemical substances]. *Gigiena i sanitariya*. 1991; 5: 65–7.
 7. Gaysenok O.V., Deev A.D., Mazaev V.P. i dr. O roli izvestnykh faktorov riska kak prediktorakh vyavleniya ateroskleroticheskogo porazheniya koronarnykh i sonnykh arteriy [On the role of known risk factors as predictors of detection of atherosclerotic lesions in coronary and carotid arteries]. *Profilakticheskaya meditsina*. 2012; 15(2): 30.
 8. Korneva V.A. Multifokal'nyy ateroskleroz: kliniko-patogeneticheskie sindromy [Multifocal atherosclerosis: clinical and pathogenetic syndromes]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2006; 6 (4): 45–53.
 9. Kuznetsov A.N. Multifokal'nyy ateroskleroz. Sovremenныe printsipy lecheniya multifokal'nogo ateroskleroz [Modern principles of treatment of multifocal atherosclerosis]. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra imeni N.I. Pirogova*. 2008; 3 (2): 78–83.
 10. Lelyuk V.G., Lelyuk S.E. Ul'trazvukovaya angiografiya [Ultrasound angiography]. M.: Meditsina. 2003; 324.
 11. Lutay M.I. Multifokal'nyy ateroskleroz: pol'za statinov. Diabet i sertse [Multifocal atherosclerosis: the use of statins. Diabetes and heart]; 2011: 6: 152. Statiny v lechenii patsientov vysokogo riska: www.healt.ua.com.
 12. Mirovoy otchet po neinfektsionnym zabolevaniyam [World report on noncommunicable diseases]. Zhe-neva: VOZ. 2010; 233.
 13. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii [National clinical guidelines]. Sbornik/Pod. red. R.G. Oganova, 2-e izdanie. M.: Silitseya-Poligraf. 2009; 528.
 14. Suslina Z.A., Varakin Yu.Ya. Epidemiologicheskie aspekty izucheniya insul'ta. Vremya podvodit' itogi. Analiz klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii [Epidemiological aspects of the study of stroke. Time to sum up. Annals of clinical and experimental neurology]. 2007; 1 (2): 22–8.
 15. Tagirov N.S., Nazarov T.Kh., Vasil'yev A.G., Likhtshangof A.Z., Lazarenko I.B., Madzhidov S.A., Akhmedov M.A. Opyt primeneniya chreskohznoy nefrolitotripsi i kontaktnoy ureterolitotripsi v kompleksnom lechenii mochekamennoy bolezni [Experience in the use of percutaneous nephrolithotripsy and contact ureterolithotripsy in treatment of urolithiasis]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2012; 4: 30–3.
 16. Tsygan N.V., Odinak M.M., Peleshok A.S., Marchenko S.P., Naumov A.B., Trashkov A.P., Vasil'yev A.G., Khubulava G.G., Levanovich V.V. Neyroproteksiya pri rekonstruktivnykh operatsiyakh na duge aorty [Neuroprotection in reconstructive operations on the aortic arch]. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2012; 2: 119–27.
 17. Chazova I.E., Ratova L.G. Kombinirovannaya terapiya arterial'noy gipertonii [Combination therapy of hypertension]. M.: Media Medika. 2007; 183.
 18. Shlyakhto E.V. Kardiologiya dlya prakticheskogo врача. Gipertonicheskaya bolezn' [Cardiology for the practitioner. Hypertension]. SPb.: GEOTAR. 2010; 780.
 19. Alvarez-Sabin J. Usefulness of measurement of fibrinogen, D-dimer, D-dimer/fibrinogen ratio, C reactive protein and erythrocyte sedimentation rate to assess the pathophysiology and mechanism of ischaemic stroke. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; 82: 986–92.
 20. Amarenco P., Benavente O., Goldstein L.B. et al. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Investigators. Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial by stroke subtypes. *Stroke*. 2009; 40 (4): 1405–9.
 21. Azarpazhooh M.R., Nicol M.B., Donnan G.A. et al. Patterns of stroke recurrence according to subtype of first stroke event: the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Int.J. Stroke*. 2008; 3: 158–64.
 22. Blankenberg S., Yusuf S. The inflammatory hypothesis: any progress in risk stratification and therapeutic targets? *Circulation*. 2006; 114 (15): 1557–60.
 23. Brunzell J.D. Clinical practice. Hypertriglyceridemia. *N. Engl.J. Med.* 2007; 357 (10): 1009–17.
 24. Di Tullio M.R., Homma S., Jin Z. et al. Aortic Atherosclerosis, Hypercoagulability, and Stroke The APRIS (Aortic Plaque and Risk of Ischemic Stroke). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52 (10): 855–61.

25. Elkind M.S. Inflammation, atherosclerosis, and stroke. *Neurologist*. 2006; 12(3): 140–8.
26. Flegar-Mestrić Z., Vrhovski-Hebrang D., Preden-Kereković V. et al. C-reactive protein level in severe stenosis of cerebral arteries. *Journal Cerebrovasc Dis.* 2007; 23(5–6): 430–4.
27. Fornoni A., Raji I. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction. *Current Atherosclerosis Reports*. 2005; 7: 88–95.
28. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization. 2011.
29. Hackam D.G. Combining Multiple Approaches for the Secondary Prevention of Vascular Events After Stroke. A Quantitative Modeling Study. *Stroke*. 2007; 38: 1881–5.
30. Haslam D.W. Obesity. *Lancet*. 2005; 366: 1197–209.
31. Kabłak-Ziembicka A., Przewłocki T., Stępień E. et al. Relationship between carotid intima-media thickness, cytokines, atherosclerosis extent and a two-year cardiovascular risk in patients with arteriosclerosis. Department of Cardiac and Vascular Diseases, Jagiellonian University, School of Medicine, The John Paul II Hospital, Krakow, Poland *Kardiologia Polska*. 2011; 69(10): 1024–31.
32. Kovacika M., Madaraszb S., Krala M. et al. Risk factors associated with ischemic heart disease occurrence in acute ischemic stroke patients. *Biomedical papers no 2 Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013; 157 (2): 168–71.
33. Libby P., Aikawa M. Stabilization of atherosclerotic plaques: new mechanisms and clinical targets. *Nat. Med.* 2002; 8(11): 1257–62.
34. Lim P., Moutereau S., Simon T. et al. Usefulness of fetuin-A and C-reactive protein concentrations for prediction of outcome in acute coronary syndromes (from the French Registry of acute ST-Elevation Non-ST-Elevation Myocardial Infarction [FAST-MI]). *Am.J. Cardiol.* 2013; 111: 31–7.
35. López-Cuenca A., Manzano-Fernández S., Lip G.Y. et al. Interleucina 6 y proteína C reactiva ultrasensible para la predicción de la evolución clínica en síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST. *Rev. Esp. Cardiol.* 2013; 66: 185–92.
36. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006. 3 (11): 442.
37. Mathiesen E.B., Johnsen S.H., Wilsgaard T. et al. Carotid plaque area and intima-media thickness in prediction of first-ever ischemic stroke: a 10-year follow-up of 6584 men and women: the Tromso study. *Stroke*. 2011; 42(4): 972–8.
38. Mente A., Yusuf S., Islam S. et al. Metabolic Syndrome and Risk of Acute Myocardial Infarction: A Case-Control Study of 26,903 Subjects From 52 Countries. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 55: 2390–8.
39. Mora S., Rifai N., Buring J.E. et al. Additive value of immunoassaymeasured fibrinogen and highsensitivityCreactive protein levels for predicting incident cardiovascular events. *Circulation*. 2006; 114(5): 381–7.
40. Mvundura M., McGruder H., Khouri M.J. et al. Family history as a risk factor for early-onset stroke/transient ischemic attack among adults in the United States. *Public Health Genomics*. 2010; 13(1): 13–20.
41. O'Donnell M.J., Xavier D., Liu L. et al. INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010; 376(9735): 112–23.
42. Papageorgiou N., Tousoulis D., Siasos G. et al. Is Fibrinogen a Marker of Inflammation in Coronary Artery Disease? *Hellenic J Cardiol.* 2010; 51: 1–9.
43. Parhami F. et al. Regulation of vascular calcification in atherosclerosis. *Z. Kardiol.* 2010; 90(3): 27–30.
44. Polak J.F., Pencina M.J., O'Leary D.H. et al. Common carotid artery intima-media thickness progression as a predictor of stroke in Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Stroke*. 2011; 42: 3017–21.
45. Prescott E., Hippe M., Schnohr P. et al. Smoking and risk in the European Union: comparing education and income. *Prev. Med.* 2005; 40: 756–64.
46. Ridker P.M. Clinical application of Creactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003; 107(3): 363–9.
47. Sacco R.L., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006; 37: 577–617.
48. Shushunov S., Balashov L., Kravtsova A. et al. Determination of acute toxicity of the aqueous extract of potentilla erecta (tormentil) rhizomes in rats and mice. *Journal of Medicinal Food*. 2009; 12(5): 1173–6.
49. Sidney S., Rosamond W.D., Howard V.J. et al. National Forum for Heart Disease and Stroke Prevention. The «heart disease and stroke statistics – 2013 update» and the need for a national cardiovascular surveillance system. *Circulation*. 2013; 127(1): 21–3.
50. Spencer F., Lessard D., Emery C. et al. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med.* 2007; 167(14): 1471–5.

51. Tarantini G., Napodano M., Gasparetto N. et al. Impact of multivessel coronary artery disease on early ischemic injury, late clinical outcome, and remodeling in patients with acute myocardial infarction treated by primary coronary angioplasty. *Coron. Artery Dis.* 2010; 21(2): 78–86.
52. Tuttle K.R. Sex differences in risk factors for atherosclerosis/K.R. Tuttle, R.A. Short. *Am.J. Cardiol.* 2008; 87 (6): 1411–4.
53. Yusuf S., Bernard J.G., Sliwa K. et al. The epidemic of cardiovascular disease in the developing world: global implications. *European Heart Journal.* 2010; 31: 642–8.
54. Zhang Li, Yin Ji-Kai, Duan Yun-You et al. Evaluation of carotid artery elasticity changes in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology.* 2014. <http://www.cardiab.com/content/13/1/39>.

◆ Информация об авторах

Билютин-Асланян Роберт Владимирович – аспирант кафедры патофизиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: bio-wolf87@mail.ru.

Васильев Андрей Глебович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: avas7@mail.ru.

Родичкин Павел Васильевич – д-р мед. наук, профессор кафедры теории и методики физической культуры. ФГБОУ ВПО Российской Государственный Педагогический Университет им. А.И. Герцена. 191186, Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, д. 48. E-mail: rodichkin.pavel@gmail.com.

Трашков Александр Петрович – канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com.

Хайцев Николай Валентинович – д-р биол. наук, профессор кафедры патофизиологии с курсом иммунопатологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: nvh195725@gmail.com.

Bilyutin-Aslanyan Robert Vladimirovich – MD, PhD student at Dept. Pathophysiology & Immunopathology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: bio-wolf87@mail.ru.

Vasiliev Andrei Glebovich – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head Dept. Pathophysiology & Immunopathology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: avas7@mail.ru.

Rodichkin Pavel Vasil'yevich – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Professor Dept. Theory and method of Physical Training. Herzen State Russian Pedagogical University of Russia. 48, Naberezhnaya reki Moyki, St. Petersburg, 191186, Russia. E-mail: rodichkin.pavel@gmail.com.

Trashkov Aleksandr Petrovich – MD, PhD, Assoc. Professor., Dept. Pathophysiology & Immunopathology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com.

Khaytsev Nikolay Valentinovich – MD, PhD, Dr Biol Sci, Professor, Dept. Pathophysiology & Immunopathology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: nvh195725@gmail.com.