

Изменение функционального состояния эритроцитов как компонент нарушения микроциркуляции при метаболическом синдроме

Валерий Иванович Подзолков*, Татьяна Вениаминовна Королева,
Анна Евгеньевна Брагина, Мария Георгиевна Кудрявцева,
Наталья Александровна Дружинина, Михаил Владимирович Писарев
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Цель. Изучить электрический заряд эритроцитов (ЭЗЭ) у больных метаболическим синдромом (МС) в зависимости от показателей гипергликемии.

Материал и методы. Обследовано 112 больных МС (45 мужчин и 67 женщин) (возраст $61,4 \pm 7,2$ лет, продолжительность МС $8,7 \pm 5,2$ лет). Уровень ЭЗЭ определяли методом адсорбции положительного катионного красителя (катионный синий О) на поверхности плазматической мембраны эритроцитов до полной нейтрализации их отрицательного заряда с последующей фотометрией раствора и расчета числа зарядов на клеточной поверхности эритроцитов.

Результаты. В основной группе больных МС абдоминальное ожирение наблюдалось у 100% больных, артериальная гипертензия – у 73%, гипергликемия – у 75%, дислипидемия – у 80%. Уровень гликозилированного гемоглобина (Hb_{A1c}) у больных МС составлял $7,3 \pm 1,9\%$. Величина ЭЗЭ в общей группе больных МС ($1,59 \pm 0,05 \times 10^7$) была статистически значимо ниже, чем в группе контроля ($1,67 \pm 0,03 \times 10^7$), $p < 0,05$. У больных МС с гипергликемией показатели ЭЗЭ были статистически значимо ниже, чем в группе пациентов без гипергликемии, и составляли, соответственно, $1,58 \pm 0,05 \times 10^7$ и $1,64 \pm 0,03 \times 10^7$ ($p = 0,001$). У больных с МС были выявлены статистически значимые отрицательные корреляции между показателем ЭЗЭ и возрастом пациентов ($r = -0,43$, $p < 0,05$), продолжительностью МС ($r = -0,87$, $p < 0,05$), средней концентрацией глюкозы плазмы крови ($r = -0,6$, $p < 0,05$), фактом наличия гипергликемии ($r = -0,5$, $p < 0,05$), длительностью последней ($r = -0,83$, $p < 0,05$), а также уровнем Hb_{A1c} ($r = -0,56$, $p < 0,05$).

Заключение. У больных МС с увеличением возраста, продолжительности МС и длительности гипергликемии отмечаются статистически значимо более низкие величины ЭЗЭ. Выявлена отрицательная корреляция между уровнем Hb_{A1c} и показателем ЭЗЭ.

Ключевые слова: метаболический синдром, электрический заряд эритроцитов, абдоминальное ожирение, гипергликемия.

Для цитирования: Подзолков В.И., Королева Т.В., Брагина А.Е., Кудрявцева М.Г., Дружинина Н.А., Писарев М.В. Изменение функционального состояния эритроцитов как компонент нарушения микроциркуляции при метаболическом синдроме. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(2):184-189. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-184-189

Change in the Functional State of Erythrocytes as a Component of Microcirculatory Disorders in Metabolic Syndrome

Valery I. Podzolkov*, Tatyana V. Koroleva, Anna E. Bragina, Maria G. Kudryavtseva, Natalia A. Druzhinina, Mikhail V. Pisarev
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Aim. To study the erythrocyte electric charge (EEC) in patients with metabolic syndrome (MS) depending on glycemia levels.

Material and methods. 112 patients (45 men and 67 women, age 61.4 ± 7.2 years) with MS (MS duration 8.7 ± 5.2 years) were studied. EEC level was detected by the method of adsorption of a positive cationic dye (cationic blue O) on the surface of the erythrocyte plasma membrane up to the complete neutralization of their negative charge, followed by photometry of the solution and calculation of the number of charges on the erythrocyte cell surface. All statistical analyses were done using Statistics 10.0 software.

Results: Abdominal obesity was registered in 100% of patients, hypertension – in 73%, fasting hyperglycemia – in 75%, dyslipidemia – in 80% of patients. Mean glycosylated hemoglobin (Hb_{A1c}) level in patients with MS was $7.3 \pm 1.9\%$. The mean EEC level in group of MS patients ($1.59 \pm 0.05 \times 10^7$) was significantly lower than in the control group ($1.67 \pm 0.03 \times 10^7$), $p < 0.05$. In patients with MS and fasting hyperglycemia the EEC levels were significantly lower than in those without fasting hyperglycemia ($1.58 \pm 0.05 \times 10^7$ vs $1.64 \pm 0.03 \times 10^7$, respectively; $p < 0.001$). Significant negative correlations between EEC and age ($r = -0.43$, $p < 0.05$), average duration of MS ($r = -0.87$, $p < 0.05$), average plasma glucose concentration ($r = -0.6$, $p < 0.05$), average duration of fasting hyperglycemia ($r = -0.83$, $p < 0.05$), and blood Hb_{A1c} level ($r = -0.56$, $p < 0.05$) were found in patients with MS.

Conclusion: Significantly lower values of EEC are observed in MS patients with increasing age, duration of MS, and duration of hyperglycemia. Negative correlation between Hb_{A1c} and EEC was also shown.

Keywords: metabolic syndrome, erythrocyte electric charge, abdominal obesity, hyperglycemia.

For citation: Podzolkov V.I., Koroleva T.V., Bragina A.E., Kudryavtseva M.G., Druzhinina N.A., Pisarev M.V. Change in the Functional State of Erythrocytes as a Component of Microcirculatory Disorders in Metabolic Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(2):184-189. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-184-189

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): podzolkov@list.ru

Received / Поступила: 22.03.2018

Accepted / Принята в печать: 05.04.2018

Метаболический синдром (МС) в связи с его высокой распространенностью в популяции и существенным негативным влиянием на степень риска развития сердечно-сосудистых осложнений является одной из наиболее актуальных и изучаемых проблем современной медицины [1,2].

В последние годы уделяется все больше внимания вопросам патогенетической взаимосвязи МС и нарушений в системе микроциркуляции [3,4].

Существенная роль в формировании реологических показателей крови принадлежит именно клеточным факторам микроциркуляции, и, в первую очередь, эритроцитам, на долю которых приходится 98% от общего объема форменных элементов крови [4,5].

Известно, что агрегация красных клеток крови и состояние их мембран тесно связаны с величиной поверхностного заряда эритроцитов. Так, рядом авторов была выявлена взаимосвязь величин электрического заряда мембран эритроцитов (ЭЗЭ) с клиническими признаками хронических сосудистых заболеваний [6-9].

Целью нашего исследования является оценка состояния ЭЗЭ в крови больных МС в зависимости от показателей углеводного обмена.

Материал и методы

В исследование было включено 112 больных МС (основная группа; 45 мужчин и 67 женщин; средний возраст $61,4 \pm 7,2$ лет, средняя продолжительность МС $8,7 \pm 5,2$ лет). В группу контроля были включены 25 человек (10 мужчин и 15 женщин) без сердечно-сосудистых и других заболеваний.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека. Все больные дали согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в основную группу: возраст 20-70 лет, диагностированный МС согласно действующим критериям [10], наличие стандартной терапии для коррекции клинических проявлений МС (антигипертензивные, сахароснижающие, гиполипидемические препараты).

Критерии исключения: симптоматическая артериальная гипертензия (АГ), острый коронарный синдром, нарушения сердечного ритма и проводимости, сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA, тяжелые формы цереброваскулярной болезни, клинико-лабораторные проявления хронических заболеваний печени и почек, злокачественные новообразования, воспалительные заболевания любой локализации.

Всем пациентам проведено стандартное лабораторно-инструментальное обследование: клинический анализ крови, биохимический анализ крови [глюкоза,

триглицериды (ТГ), общий холестерин и его фракции – липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), гликированный гемоглобин (Hb_{A1c})], коагулограмма, электрокардиограмма.

Исследование ЭЗЭ проводилось путем инкубации отмывтой эритроцитарной массы с раствором положительного катионного красителя (катионный синий О) в концентрации 4,3-27 г/м при соотношении объемов 1:9 в течение 2-3 ч при 18-22 °С. После его адсорбции на поверхности плазматической мембраны эритроцитов до полной нейтрализации их отрицательного заряда проводили фотометрию раствора. По значению предельной адсорбции красителя проводят расчет числа зарядов на 1 единицу клеточной поверхности эритроцитов, исходя из существующей формулы.

При статистической обработке полученных результатов при помощи статистического пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) использовались стандартные статистические методы. Числовые результаты описывались с указанием средней по совокупности $M \pm$ стандартное отклонение (σ). Для сравнения средних показателей между двумя независимыми выборками применяли тест Манн-Уитни. Для множественных межгрупповых сравнений использовали критерий Ньюмана-Кейлса, множественный линейный регрессионный анализ. Статистическая значимость различий между качественными показателями оценивалась с помощью критерия хи-квадрат. Статистически значимыми считали различия при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика обследованных групп представлена в табл. 1. Обе группы были сопоставимы по основным демографическим показателям.

В основной обследуемой группе больных МС статистически значимо чаще выявлялись АГ, дислипидемия, сахарный диабет и гипергликемия как клинические признаки МС (табл. 1). У большинства представителей основной группы больных МС имелось 4 диагностических критерия МС (68%).

Анализ исследования показателей ЭЗЭ (рис. 1) выявил, что в целом по группе больных МС, вне зависимости от его клинических проявлений, определялись статистически значимо более низкие уровни ЭЗЭ по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

В соответствии с целью нашего исследования мы изучили зависимость состояния ЭЗЭ от возраста больных и от клинических признаков МС.

Так, в основной группе больных были выявлены отрицательные корреляции между показателем ЭЗЭ и возрастом пациентов ($r = -0,43$; $p < 0,05$; рис. 2),

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the studied patients

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика обследованных больных

Параметр	Основная группа (n=112)	Группа контроля (n=25)	p
Возраст, лет	61,4±7,2	52,2±7,8	>0,05
Мужчины, n (%)	50 (44,6)	8 (32)	>0,05
Длительность МС, лет	8,7±5,2	-	-
Систолическое АД, мм рт.ст.	140,4±11,8	125,2±7,8	<0,05
Диастолическое АД, мм рт.ст.	87,6±6,36	70,6±10,9	<0,05
Артериальная гипертензия, n (%)	82 (73,2)	-	-
Степень АГ 1/2/3,%	5/33/62	-	-
ИМТ, кг/м ²	30,9±6,2	24,05±2,2	<0,05
Абдоминальное ожирение, n (%)	112 (100)	-	-
Дислипидемия, n (%)	90 (80,4)	-	-
Гипергликемия, n (%)	44 (39,3)	-	-
Повышенный Hb _{A1c} , n (%)	75 (67)	-	-
Сахарный диабет, n (%)	40 (35,7)	-	-
Длительность гипергликемии, лет	9±4,79	-	-
Количество диагностических критериев МС (3/4), %	32/68	-	-

Данные представлены в виде M±SD, если не указано иное
МС – метаболический синдром, АД – артериальное давление, АГ – артериальная гипертензия, ИМТ – индекс массы тела

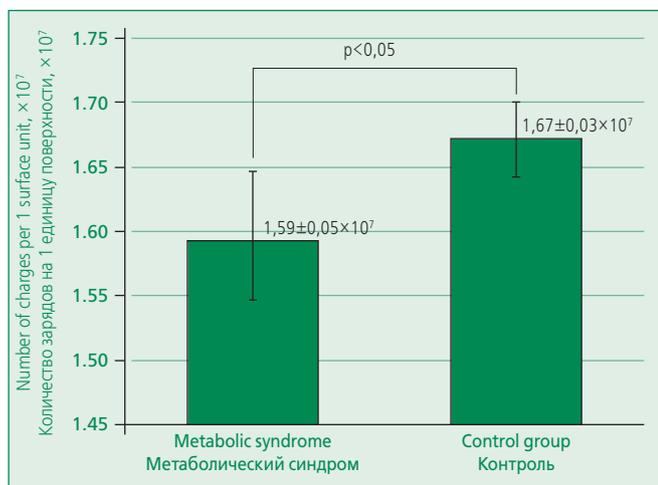


Figure 1. The level of electric charge of erythrocytes in the main and control groups

Рисунок 1. Уровень электрического заряда эритроцитов в основной и контрольной группах

а также с продолжительностью МС ($r=-0,87$; $p<0,05$; рис. 3).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что с увеличением возраста больных и продолжительности МС статистически значимо снижается электрический потенциал эритроцитов. Последнее повышает агрегационную активность красных клеток крови, замедляет микроциркуляторный кровоток и способствует прогрессированию «сосудистой» патологии [5].

Анализ показателей ЭЗЭ в зависимости от показателей углеводного обмена показал, что у больных МС

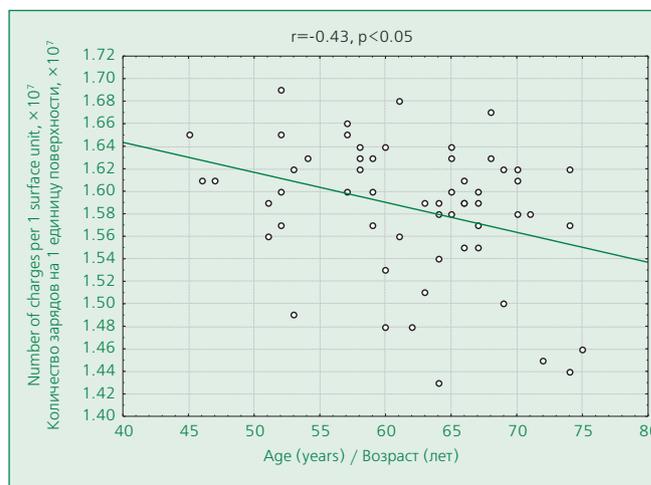


Figure 2. Dependence of the electric charge of erythrocytes on the age of patients with metabolic syndrome

Рисунок 2. Зависимость электрического заряда эритроцитов от возраста пациентов с МС

с гипергликемией величина ЭЗЭ статистически значимо отличалась от таковой у больных МС с нормальным уровнем глюкозы плазмы крови натощак ($p<0,05$; рис. 4).

При этом нами была выявлена статистически значимая отрицательная связь между уровнем ЭЗЭ и фактом наличия гипергликемии ($r=-0,5$, $p<0,05$), концентрацией глюкозы плазмы крови натощак ($r=-0,6$, $p<0,05$) (рис. 5) в основной группе больных МС. Отрицательная корреляция обнаружена между величиной ЭЗЭ и длительностью гипергликемии ($r=-0,83$, $p<0,05$) (рис. 6) у больных МС.

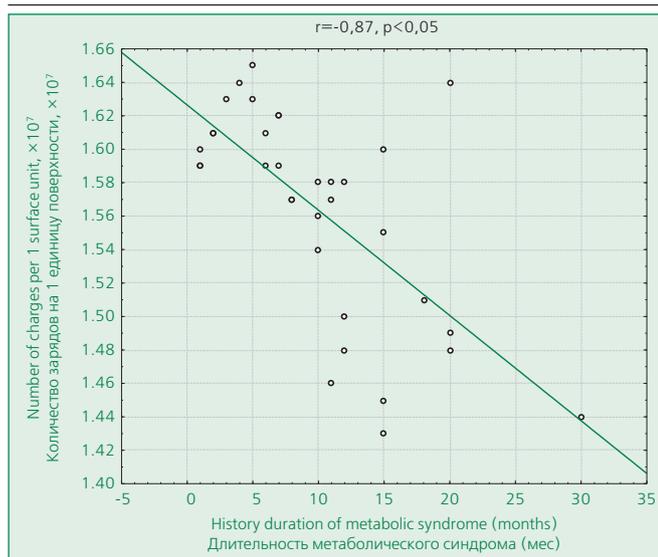


Figure 3. Dependence of the electric charge of erythrocytes on the duration of the metabolic syndrome
Рисунок 3. Зависимость электрического заряда эритроцитов от длительности МС

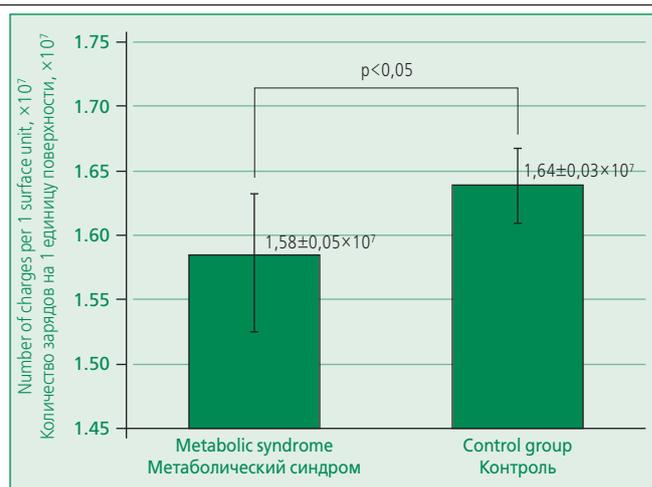


Figure 4. Dependence of the electric charge of erythrocytes in MS patients on the presence or absence of hyperglycemia

Рисунок 4. Величина электрического заряда эритроцитов у больных МС в зависимости от наличия или отсутствия гипергликемии

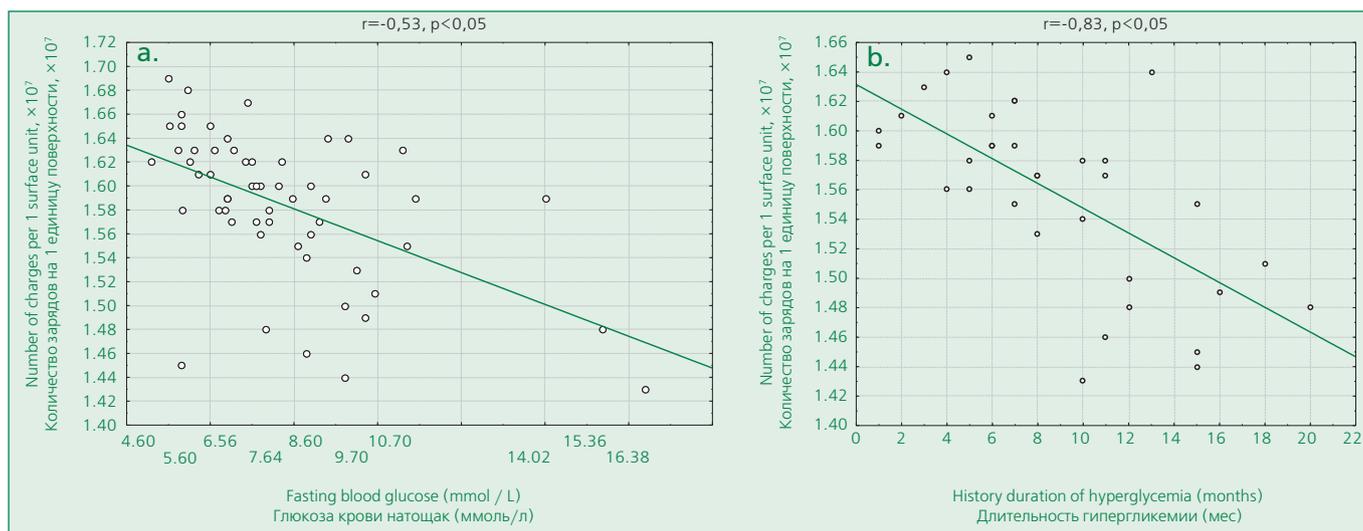


Figure 5. Dependence of the electric charge of erythrocytes on the level (a) and duration (b) of hyperglycemia in the metabolic syndrome group

Рисунок 5. Зависимость электрического заряда эритроцитов от уровня (а) и длительности (б) гипергликемии в основной группе

При изучении показателей ЭЗЭ зависимости от состояния «хронической» гипергликемии, определяющегося уровнем Hb_{A1c} , нами была обнаружена отрицательная корреляция между величиной ЭЗЭ и Hb_{A1c} ($r = -0,56$; $p < 0,05$; рис. 6).

Таким образом, показатели ЭЗЭ статистически значимо зависели от наличия, длительности гипергликемии, уровня Hb_{A1c} , что свидетельствовало о влиянии нарушенного углеводного обмена на состояние электрического заряда мембран эритроцитов, а, следовательно, на нарушения микроваскулярного кровотока, способствуя тем самым развитию сосудистых изменений у больных МС.

Для оценки статистической значимости влияния клинических проявлений МС на уровень ЭЗЭ использовался множественный линейный регрессионный анализ. Во время построения модели в анализ включались следующие компоненты МС: АГ (уровень систолического и диастолического АД) и ее длительность, биохимические показатели дислипидемии, окружность талии, уровень и анамнестическая длительность гликемии натощак, Hb_{A1c} . При статистической обработке полученных результатов оказалось, что статистически значимо на уровень ЭЗЭ влияют несколько параметров в рамках этой модели: длительность течения МС, продолжительность гипергликемии, уровень

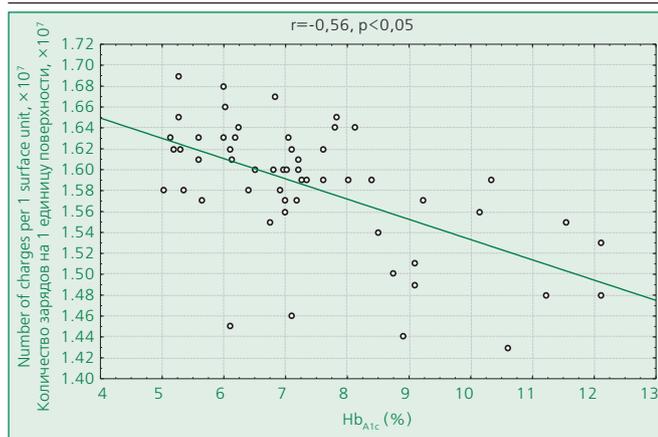


Figure 6. The relationship between the electric charge of erythrocytes and the level of Hb_{A1c}
Рисунок 6. Зависимость между электрическим зарядом эритроцитов и уровнем Hb_{A1c}

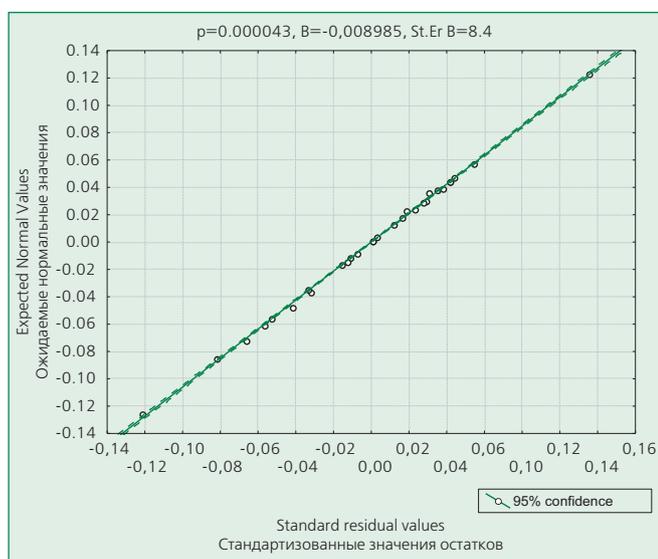


Figure 7. Multiple linear regression analysis of the effect of metabolic syndrome components on the electric charge of red blood cells

Рисунок 7. Множественный линейный регрессионный анализ влияния компонентов МС на электрический заряд эритроцитов

Hb_{A1c}, дислипидемия, длительность и степень АГ. Наиболее выражена была связь с длительностью гипергликемии, которая составляла ($p=0,000043$; $B=-0,0089$; $St.ErB=8,4$; рис. 7).

Обсуждение

На сегодняшний день важная роль нарушения поверхностного заряда эритроцитов в процессах атерогенеза не подвергается сомнению [11,12], однако работ по изучению состояния этого показателя при МС в доступной нам литературе не встретилось. Вместе с тем, известно, что электрический потенциал эритро-

цитов, являясь одним из ключевых регуляторов агрегатного состояния крови и ее реологических свойств, играет значительную роль в микроциркуляторном кровотоке. Последний, в свою очередь, во многом определяет состояние сосудистой стенки и оказывает влияние на процесс атеросклеротического ремоделирования сосудов [13,14].

Приведенные нами исследования состояния ЭЗЭ у лиц с МС выявили статистически значимые изменения изучаемого показателя в зависимости от клинических признаков заболевания. Снижение ЭЗЭ наблюдалось нами в 89% случаев. При этом именно у больных с наиболее продолжительным течением МС, с длительно существующей гипергликемией и наиболее высоким уровнем Hb_{A1c}, а также с дислипидемией и высокими степенями АГ отмечались наиболее низкие показатели ЭЗЭ.

Полученные нами данные убедительно свидетельствуют о влиянии клинических проявлений МС на состояние ЭЗЭ, что раскрывает тонкие механизмы развития реологических нарушений при МС. Коррекция этих нарушений может снизить риск развития и прогрессирования микрососудистых расстройств, а, следовательно, и риск развития атеросклероза и ИБС у больных МС. Складывается впечатление, что показатель ЭЗЭ может служить неким предиктором развития сосудистых осложнений при МС, что нуждается в дальнейшем исследовании. Выявленная связь величины ЭЗЭ с продолжительностью МС и гипергликемии требует более раннего назначения лекарственных средств, воздействующих на каждое из наиболее значимых клинических проявлений заболевания [15]. Наряду с этим результаты нашего исследования диктуют необходимость поиска и/или разработки средств или методов коррекции поверхностного заряда эритроцитов, позволяющих использовать их с целью лечения и профилактики микроваскулярных и сосудистых нарушений при МС.

Заключение

У 89% больных МС отмечается статистически значимое снижение ЭЗЭ. Уровень ЭЗЭ статистически значимо зависел от возраста больных МС ($r=-0,43$, $p<0,05$) и продолжительности заболевания ($r=-0,83$, $p<0,05$). Показатели ЭЗЭ статистически значимо зависели от факта наличия, длительности гипергликемии и уровня Hb_{A1c} у лиц с МС.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Podzolkov V.I. Arterial hypertension. Moscow: MIA; 2016. (In Russ.) [Подзолков В.И. Артериальная гипертензия. Москва: МИА; 2016].
2. Surikova T.P. The study of the dependence of the erythrocyte charge in patients with diabetes mellitus, depending on the severity of its course. Astrakhan Medical Journal. 2012;2(7):206-7. (In Russ.) [Сурикова Т.П. Изучение зависимости заряда эритроцитов у больных сахарным диабетом в зависимости от тяжести его протекания. Астраханский Медицинский Журнал. 2012;2(7):206-7].
3. Podzolkov V.I., Bragina A.E., Murashko N.A. The level of stable metabolites of nitric oxide in patients with essential hypertension with obesity and hyperleptinemia. Kardiologiya. 2016;7(56):14-9. (In Russ.) [Подзолков В.И., Брагина А.Е., Мурашко Н.А. Уровень стабильных метаболитов оксида азота у больных эссенциальной гипертензией с ожирением и гиперлептеинемией. Кардиология. 2016;7(56):14-9]. doi: 10.18565/cardio.2016.6.14-19.
4. Hamlin S.K., Benedik P.S. Basic concepts of hemorheology in microvascular hemodynamics. Crit Care Nurs Clin North Am. 2014;26(3):337-44. doi: 10.1016/j.ccell.2014.04.005.
5. Ghomari-Boukhatem H., Bouchouicha A., Mekki K., et al. Blood pressure, dyslipidemia and inflammatory factors are related to body mass index in scholar adolescents. Arch Med Sci. 2017;13(1):46-52. doi: 10.5114/aoms.2017.64713.
6. Revin V.V., Klenova N.A., Gromova N.V. et al. Physical and Chemical Processes and the Morphofunctional Characteristics of Human Erythrocytes in Hyperglycaemia. Front Physiol. 2017; 8:606. doi: 10.3389/fphys.2017.00606.
7. Kowalczyk E., Kowalski J., Błaszczyk J., et al. Estimation of cell membrane properties and erythrocyte red-ox balance in patients with metabolic syndrome Mol Biol Rep. 2012;39(12):11113-8. doi: 10.1007/s11033-012-2017-x.
8. Pytel E., Olszewska-Banaszczyk M., Koter-Michalak M., et al. Increased oxidative stress and decreased membrane fluidity in erythrocytes of CAD patients. Biochem Cell Biol. 2013;91(5):315-8. doi: 10.1139/bcb-2013-0027.
9. Ziobro A., Duchnowicz P., Mulik A., et al. Oxidative damages in erythrocytes of patients with metabolic syndrome. Mol Cell Biochem. 2013;378(1-2):267-73. doi: 10.1007/s11010-013-1617-7.
10. Diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Russian guidelines (2nd revision; 2009). Available at: http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_metabolicheskogo_sindroma.pdf. Checked by Apr 10, 2018. (In Russ.) [Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации (2й пересмотр; 2009). Доступно на: http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_metabolicheskogo_sindroma.pdf. Проверено 10.04.2018].
11. Gyawali P., Richards R.S., Hughes D.L., et al. Erythrocyte aggregation and metabolic syndrome Clin Hemorheol Microcirc. 2014;57(1):73-83. doi: 10.3233/CH-131792.
12. Gyawali P., Richards R.S., Bwititi P.T., et al. Association of abnormal erythrocyte morphology with oxidative stress and inflammation in metabolic syndrome. Blood Cells Mol Dis. 2015;54(4):360-3. doi: 10.1016/j.bcmd.2015.01.005.
13. Gyawali P., Richards R.S., Tinley P., et al. Hemorheological parameters better classify metabolic syndrome than novel cardiovascular risk factors and peripheral vascular disease marker. Clin Hemorheol Microcirc. 2016;4:64(1):1-5. doi:10.3233/CH-152033.
14. Brun J.F., Varlet-Marie E., Fedou C., et al. Are metabolically healthy obese patients also hemorheologically healthy? Clin Hemorheol Microcirc. 2015;61(1):39-46. doi: 10.3233/CH-141868.
15. Olszewska-Banaszczyk M., Jackowska P., Gorzelak-Pabis P., et al. Comparison of the effects of rosuvastatin monotherapy and atorvastatin-ezetimibe combined therapy on the structure of erythrocyte membranes in patients with coronary artery disease. Pharmacol Rep. 2017;20;70(2):258-62. doi: 10.1016/j.pharep.2017.11.004.

About the Authors:

Valery I. Podzolkov – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University

Tatyana V. Koroleva – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University

Anna E. Bragina – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University

Maria G. Kudryavtseva – MD, Postgraduate Student, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University

Natalia A. Druzhinina – MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University

Mikhail V. Pisarev – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Faculty Therapy №2, Sechenov University

Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии №2 лечебного факультета, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Королева Татьяна Вениаминовна – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №2 лечебного факультета, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Брагина Анна Евгеньевна – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №2 лечебного факультета, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Кудрявцева Мария Георгиевна – аспирант, кафедра факультетской терапии №2 лечебного факультета, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Дружинина Наталья Александровна – ассистент, кафедра факультетской терапии №2 лечебного факультета, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Писарев Михаил Владимирович – к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии №2 лечебного факультета, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова