

Ассоциации генетических полиморфизмов альдостеронсинтазы с фибрилляцией предсердий на фоне ишемической болезни сердца у пациентов пожилого и старческого возраста

Л.И. Кудрявцева¹, ORCID: 0000-0002-2488-2517, e-mail: Larisaigorevna.kudryavtseva@mail.ru

Е.В. Филиппов², ORCID: 0000-0002-7688-7176, e-mail: dr.philippov@gmail.com

¹ Городская клиническая больница №31 Департамента здравоохранения города Москвы; 119415, Россия, Москва, ул. Лобачевского, д. 42

² Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Стройкова, д. 96

Резюме

Учитывая значительный рост частоты фибрилляции предсердий (ФП) у лиц пожилого и старческого возраста, имеющих подтвержденную ишемическую болезнь сердца (ИБС), изучение связи между полиморфизмами, ответственными за функционирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, и наличием этого заболевания становится актуальным. **Цель исследования.** Изучить генетический полиморфизм гена CYP11B2 у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца, а также выявить роль альдостеронсинтазы в развитии ФП у этой категории больных. **Материалы и методы.** В исследование было включено 140 пациентов обоего пола (54,3% – мужчины) в возрасте старше 60 лет с подтвержденной ИБС и любой формой ФП (последний эпизод не позже 12 месяцев от момента включения в исследование). В подисследовании полиморфизмов альдостеронсинтазы согласилось участвовать 84 пациента. Группу контроля составили 34 пациента, не имеющих на момент обследования диагностированных неинфекционных заболеваний. Обе группы были сравнимы по половозрастным характеристикам. **Результаты исследования.** Сравнительная оценка распределения генотипов и аллелей – C344/T гена альдостеронсинтазы среди пациентов с ФП + ИБС и относительно здоровых лиц выявила, что в первой группе у большинства пациентов имелся генотип CYP11B2 T/T – в 38,1% случаев, частота встречаемости которого выше, чем у пациентов группы сравнения, – 14,7% (ОШ = 3,44, ДИ 1,07–11,07, $p = 0,038$). Частота обнаружения генотипов CYP11B2 C/T и CYP11B2 C/C существенно не различалась в сравниваемых группах. В группе с ФП + ИБС достоверно чаще встречалась аллель Т (53,6% против 35,3%; $p < 0,05$), в то время как частота встречаемости аллели С была значимо выше в группе относительно здоровых лиц (64,3% против 47,1%; $p < 0,05$). **Заключение.** ФП у пациентов с ИБС пожилого и старческого возраста ассоциирована с наличием у них генотипа CYP11B2 T/T (ОШ = 3,44, ДИ 1,07–11,07, $p = 0,038$) и не связана с эхокардиографическими параметрами миокарда, включая размеры ЛП.

Ключевые слова: альдостеронсинтаза (CYP11B2), фибрилляция предсердий, пожилой возраст, эндотелиальная дисфункция, РААС

Для цитирования: Кудрявцева Л.И., Филиппов Е.В. Ассоциации генетических полиморфизмов альдостеронсинтазы с фибрилляцией предсердий на фоне ишемической болезни сердца у пациентов пожилого и старческого возраста. *Медицинский совет.* 2019;(16):68-71. doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-68-71.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Associations of aldosterone synthase gene polymorphism and atrial fibrillation affected by coronary heart disease in elderly and senile patients

Larisa I. Kudryavtseva¹, ORCID: 0000-0002-2488-2517, e-mail: Larisaigorevna.kudryavtseva@mail.ru

Evgeny V. Filippov², ORCID: 0000-0002-7688-7176, e-mail: dr.philippov@gmail.com

¹ City Clinical Hospital No 31 of Moscow Department of Health; 42, Lobachevskogo St., Moscow, 119415, Russia

² Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 96, Stroikova St., Ryazan, 390026, Russia

Abstract

Given the significant increase in the frequency of atrial fibrillation (AF) in elderly and senile patients with confirmed coronary heart disease (CHD), the study of the relationship between the polymorphisms responsible for the functioning of the renin-angiotensin-aldosterone system and the presence of this disease becomes relevant. **Purpose of the study.** To study the genetic polymorphism of the CYP11B2 gene in elderly patients with ischemic heart disease, as well as to identify the role of aldosterone synthetase in the development of AF in this category of patients. **Materials and methods.** The study included 140 patients of both sexes (54,3% – men), over the age of 60 years, with confirmed coronary artery disease and any form of AF (the last episode no later than 12 months from the date of inclusion in the study). 84 patients agreed to participate in the study of aldosterone synthase polymorphisms. The

control group consisted of 34 patients who had no diagnosed non-infectious diseases at the time of the survey. Both groups were comparable in age and sex characteristics. **Results.** Comparative evaluation of the distribution of genotypes and alleles – C344/T of the aldosterone synthase gene among patients with AF+CHD and relatively healthy individuals revealed that in the first group, most patients had the CYP11B2 T/T genotype in 38,1% of cases, the incidence was higher, than in patients of the comparison group – 14,7% (OR = 3.44, CI 1.07-11.07, p = 0.038). The frequency of detection of genotypes of CYP11B2 C/T and CYP11B2 C/C did not significantly differ in the compared groups. In the group with AF+CHD, the T allele was significantly more common (53,6% vs. 35,3%; p<0,05), while the frequency of occurrence of allele C was significantly higher in the group of relatively healthy individuals (64,3% vs. 47,1%; p<0,05). **Conclusion.** AF in elderly and senile patients with CHD is associated with the presence of CYP11B2 T/T genotype (OR = 3,44, DI 1,07–11,07, p = 0,038) and is not associated with myocardial echocardiographic parameters, including the size of left atrium.

Keywords: aldosterone synthase (CYP11B2), atrial fibrillation, advanced age, endothelial dysfunction, RAAS

For citation: Kudryavtseva L.I., Filippov E.V. Associations of aldosterone synthase gene polymorphism and atrial fibrillation affected by coronary heart disease in elderly and senile patients. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(16):68-71. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-68-71.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Кардиоваскулярные заболевания и старение характеризуются ремоделированием сосудов и развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД), в патогенезе которой ключевую роль играет увеличение скорости апоптоза, снижение регенеративной способности эндотелия и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Ремоделирование сосудов вследствие этих причин приводит к реактивной продукции соединений кислорода с воспалением сосудистой стенки [1].

Хотя эндотелий имеет ряд важных функций, термин «ЭД» обычно используется для описания нарушения его сосудорасширяющей способности. ЭД часто предшествует развитию артериальной гипертензии, что в настоящее время остается дискуссионным вопросом [2]. Исследования последних лет посвящены изучению механизмов дисфункции эндотелия, его прогностической значимости и методам фармакологической коррекции описанных процессов при различной кардиоваскулярной патологии [2, 3]. Ряд исследований продемонстрировал роль ЭД и ее тесную связь с развитием ИБС [1, 2].

Важную роль в развитии ЭД играет РААС [4, 5]. Одним из ее компонентов, приводящим к ЭД, является альдостеронсинтаза (CYP11B2) – ключевой фермент для синтеза минералокортикоида альдостерона, выделяемого секреторными клетками в адrenaловой зоне надпочечников [6]. Альдостерон играет важную регулируемую роль в водно-солевом обмене и натриево-калиевом балансе, которые ассоциируются с развитием ряда ССЗ [3].

Эти же механизмы играют важную роль в развитии фиброза предсердий, который ассоциируется с фибрилляцией предсердий (ФП) [3–5, 7]. Orenes-Piñero E. с соавт. было показано, что полиморфизм CYP11B2 является независимым предиктором развития ФП у кардиоваскулярных пациентов. Кроме того, высокий уровень альдостерона в сыворотке крови может являться критерием, определяющим риск развития фиброза и ремоделирования сердца [7]. Это подчеркивает роль несаркомерных

генов в фенотипической гетерогенности кардиоваскулярной патологии.

Учитывая тот факт, что частота ИБС и фибрилляции предсердий значительно увеличивается в пожилом и старческом возрасте, исследование полиморфизмов альдостеронсинтазы в этой группе является важным для определения прогноза.

Цель исследования: изучить взаимосвязь генетических полиморфизмов альдостеронсинтазы с ФП у пациентов с ИБС пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы исследования. В исследование было включено 140 пациентов обоего пола (54,3% – мужчины) в возрасте старше 60 лет с подтвержденной ИБС: стенокардией напряжения ФК 2, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) 1–2 ФК и любой формой ФП (последний эпизод не позже 12 месяцев от момента включения в исследование).

В подисследовании полиморфизмов альдостеронсинтазы согласилось участвовать 84 пациента. Группу контроля составили 34 пациента, не имеющих на момент обследования диагностированных неинфекционных заболеваний. Обе группы были сравнимы по половозрастным характеристикам.

Все пациенты подписали информационный листок и информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с Приказом Минздрава России от 20.12.2012 N1177н. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и требованиями Всемирной медицинской ассоциации [8].

Критериями включения пациентов в исследование являлись: возраст от 60 до 89 лет, ИБС, стабильная стенокардия II функционального класса, ХСН I-IIA стадии, I-II функционального класса, пароксизмальная и постоянная форма ФП, наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: возраст моложе 60 лет и старше 89 лет, клинически выраженный атеросклероз, наличие синдрома слабости синусового узла, размер левого предсердия более 52 мм и недостаточность митрального клапана более 2-й степени по данным трансторакальной ЭхоКГ,

поражение клапанного аппарата, дилатационная кардиомиопатия, острое нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность IIБ и III стадии, гипертиреоз, сахарный диабет, цирроз печени, хроническая болезнь почек, печеночная недостаточность, онкологические заболевания, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, диффузные заболевания соединительной ткани, алкоголизм, психические и гематологические заболевания.

Клиническое обследование было направлено на изучение состояния кардиального статуса пациентов (по балльной системе, предложенной Rutherford в 1997 г.) и включало, помимо традиционного опроса жалоб и сбора анамнеза, данные инструментальных методов обследования (ЭКГ, в том числе суточное мониторирование ЭКГ в 12 отведениях, эхокардиографию) [9].

Генетическое исследование включало определение полиморфизма гена альдостеронсинтазы (-С344/Т СYP11B2) с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). В качестве исследуемого материала использовали цельную венозную кровь. Забор материала проводился в стерильные одноразовые пробирки, содержащие антикоагулянт ЭДТА. Выделение геномной ДНК проводилось набором реагентов «Нуклеосорб» в комплектации В, предназначенной для выделения геномной ДНК из лейкоцитов цельной крови. Уровень альдостеронсинтазы в плазме определяли с применением набора Human Cytochrome P450 11B2 при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) в плазме крови.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов с помощью программы SPSS 18.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ распределения частот генотипов по полиморфизму -С344/Т гена СYP11B2 показал, что из общей выборки 84 пациентов 36,9% имели генотип С/С, 35,7% – генотип Т/С, 27,4% – генотип Т/Т. Аллель Т встречалась в 45,2%, аллель С – в 54,8% случаев (табл. 1).

● **Таблица 1.** Распределение генотипов и аллелей -С344/Т полиморфного гена 11B2 в группе пациентов с ФП + ИБС пожилого и старческого возраста

● **Table 1.** Distribution of genotypes and alleles -С344/Т polymorphism of 11B2 gene in the group of elderly and senile patients with AF + CHD

Аллели, n (%)		Генотип, n (%)		
Т	С	С/С	Т/С	Т/Т
38 (45,2%)	46 (54,8%)	31 (36,9%)	30 (35,7%)	23 (27,4%)

Сравнительная оценка распределения генотипов и аллелей -С344/Т гена альдостеронсинтазы среди пациентов с ФП + ИБС и относительно здоровых лиц выявила, что в первой группе у большинства пациентов имелся генотип СYP11B2 Т/Т – в 38,1% случаев, частота встречаемости которого выше, чем у пациентов группы сравнения, – 14,7% (ОШ = 3,44, ДИ 1,07–11,07, $p = 0,038$). Частота

обнаружения генотипов СYP11B2 С/Т и СYP11B2 С/С существенно не различалась в сравниваемых группах. В группе с ФП + ИБС достоверно чаще встречалась аллель Т (53,6% против 35,3%; $p < 0,05$), в то время как частота встречаемости аллели С была значимо выше в группе относительно здоровых лиц (64,3% против 47,1%; $p < 0,05$).

В зависимости от генотипа все пациенты с ФП ($n = 45$) были разделены на 3 подгруппы, характеристика которых представлена в таблице 2. Как видно, значимых различий между группами по полу, возрасту, АГ, ИБС и хронической сердечной недостаточности (ХСН) не выявлено.

● **Таблица 2.** Характеристика пациентов с ФП + ИБС в зависимости от генотипа

● **Table 2.** Characteristics of patients with AF + CHD depending on the genotype

Параметры	Генотип С/С (n = 31)	Генотип Т/С (n = 30)	Генотип Т/Т (n = 23)	p
Возраст, лет	62	64	65	>0,05
Возраст начала ФП, лет	61	62	62	>0,05
Пол (м), n (%)	24 (78,6%)	26 (85,7%)	19 (82,4%)	>0,05
АГ (%)				
АГ, n (%)	26 (83,8%)	19 (63,3%)	16 (69,6%)	>0,05
ИБС, n (%)				
Нет ИБС, n (%)	6 (19,4%)	6 (20,0%)	5 (21,7%)	>0,05
СН	ФК 1, n (%)	2 (6,5%)	0	>0,05
	ФК 2, n (%)	4 (12,9%)	2 (6,7%)	>0,05
ХСН (ФК 1 по NYHA), n (%)	2 (6,5%)	8 (26,7%)	4 (17,4%)	>0,05

Анализ полиморфизма С344/Т гена СYP11B2 в зависимости от основных эхокардиографических параметров, в том числе и от размера левого предсердия (ЛП), не выявил значимых различий между подгруппами пациентов с ФП + ИБС пожилого и старческого возраста (С/С, Т/С, Т/Т), что, вероятно, объясняется разной частотой пароксизмов и давностью ФП.

Полученные данные свидетельствуют о том, что полиморфизм -С344/Т гена альдостеронсинтазы может быть связан с наличием ФП у лиц пожилого и старческого возраста, имеющих подтвержденную ИБС. Установлено статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа Т/Т и аллели Т гена -С344/Т СYP11B2 у пациентов с ФП + ИБС по сравнению с лицами контрольной группы.

В настоящее время существует фундаментальный пробел в понимании патофизиологии ФП [1]. Большая часть нашего современного понимания генетических детерминант ФП была получена в результате исследований, выполненных в основном при участии европейцев. Несмотря на множество факторов риска, способствующих развитию ФП, установлено, что представители неевропейских наций менее подвержены развитию ФП. Возможно, основная роль в этом принадлежит именно полиморфизму генов [6, 10–13]. Однако в отечественной литературе встречаются лишь немногочисленные исследования, посвященные изучению

влияния генетического полиморфизма на развитие ФП [14]. В нашем исследовании установлено, что уровень альдостеронсинтазы плазмы связан с ФП и генотипом Т/Т полиморфного -С344/Т гена альдостеронсинтазы. Достоверной взаимосвязи данных показателей с возрастом, полом, размерами ЛП и другими ЭхоКГ-показателями, а также частотой эпизодов, давностью ФП и общим количеством рецидивов ФП не выявлено. Следует отметить, что требуются дополнительные исследования для создания прогностической модели развития ФП у лиц пожилого и старческого возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ФП у пациентов с ИБС пожилого и старческого возраста ассоциирована с наличием у них генотипа CYP11B2 Т/Т (ОШ = 3,44, ДИ 1,07–11,07, $p = 0,038$) и не связана с эхокардиографическими параметрами миокарда, включая размеры ЛП.



Поступила / Received 20.03.2019
Отрецензирована / Review 20.04.2019
Принята в печать / Accepted 15.05.2019

Список литературы / References

1. Abdel Hamid M., Bakhom S.W., Sharaf Y., Sabry D., El-Gengehe A.T., Abdel-Latif A. Circulating Endothelial Cells and Endothelial Function Predict Major Adverse Cardiac Events and Early Adverse Left Ventricular Remodeling in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Interv Cardiol*. 2016 Feb;29(1):89-98. doi: 10.1111/joic.12269.
2. Mordi I., Mordi N., Delles C., Tzemos N. Endothelial dysfunction in human essential hypertension. *J Hypertens*. 2016 Aug;34(8):1464-72. doi: 10.1097/HJH.0000000000000965.
3. Messerli F.H., Makani H., Benjo A., Romero J., Alviar C., Bangalore S. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2011;(57):590–600. doi: 10.1016/j.jacc.2010.07.053.
4. Yan G., Wang Y. Association of CYP11B2 gene polymorphism with ischemic stroke in the north Chinese Han population. *Neurol India*. 2012;(60):504–509. doi: 10.4103/0028-3886.103196.
5. Bzoma B., Debska-Slizień A., Dudziak M., Raczynska K., Slizień W., Brylowska A., Rutkowski B. Genetic predisposition to systemic complications of arterial hypertension in maintenance haemodialysis patients. *Pol Merk Lekarski*. 2008 Sep;25(147):209-16. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Genetic+predisposition+to+systemic+complications+of+arterial+hypertension+in+maintenance+haemodialysis+patients>.
6. Lu W.H., Baiyike M., Liu J.W., Wang S., Xie X., Yang Y.C., Liu F., Li N., Liu Z.Q., He P.Y., Muhuyati. Association between aldosterone synthase (CYP11B2) -344C/T polymorphism and atrial fibrillation among Han and Kazak residents of the Xinjiang region. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Apr 15;8(4):5513-9. Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Association+between+aldosterone+synthase+\(CYP11B2\)+-344C%2FT+polymorphism+and+atrial+fibrillation+among+Han+and+Kazak+residents+of+the+Xinjiang+region](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Association+between+aldosterone+synthase+(CYP11B2)+-344C%2FT+polymorphism+and+atrial+fibrillation+among+Han+and+Kazak+residents+of+the+Xinjiang+region).
7. Orenes-Piñero E., Hernández-Romero D., Romero-Aniorte A.I., Martínez M., García-Honrubia A., Caballero L., Garrigos-Gómez N., Andreu-Cayuelas J.M., González J., Feliu E., Climent V., Nicolás-Ruiz F., De La Morena G., Valdés M., Lip G.Y., Marín F. Prognostic value of two polymorphisms in non-sarcomeric genes for the development of atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *QJM*. 2014;107(8):613-21. doi: 10.1093/qjmed/hcu046.
8. Электронный ресурс: Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации: рекомендации для врачей по проведению биомедицинских исследований на людях. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/journals/mjmp/2000/4/r4-00-20.htm>. Electronic Resource: Helsinki Declaration of the World Medical Association. (In Russ) Available at: <https://www.mediasphera.ru/journals/mjmp/2000/4/r4-00-20.htm>. Date of latest renewal: August 24, 2018.
9. Rutherford R.B., Baker J.D., Ernst C., Johnston K.W., Porter J.M., Ahn S., Jones D.N. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg*. 1997;26:517-538. doi: 10.1016/s0741-5214(97)70045-4.
10. Dewland T.A., Olgin J.E., Vittinghoff E., Marcus G.M. Incident atrial fibrillation among Asians, Hispanics, blacks, and whites. *Circulation*. 2013;128(23):2470-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002449.
11. Keenan N.L., Rosendorf K.A. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of hypertension and controlled hypertension – United States, 2005–2008. *MMWR Suppl*. 2011;60(1):94-7. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/pre-view/mmwrhtml/su6001a21.htm>.
12. Lubitz S.A., Lunetta K.L., Lin H., Arking D.E., Trompet S., Li G., Krijthe B.P., Chasman D.I., Barnard J., Kleber M.E., Dörr M., Ozaki K., Smith A.V., Müller-Nurasyid M., Walter S., Agarwal S.K., Bis J.C., Brody J.A., Chen L.Y., Everett B.M., Ford I., Franco O.H., Harris T.B., Hofman A., Kääb S., Mahida S., Kathiresan S., Kubo M., Launer L.J., MacFarlane P.W., Magnani J.W., McKnight B., McManus D.D., Peters A., Psaty B.M., Rose L.M., Rotter J.I., Silbernagel G., Smith J.D., Sotoodehnia N., Stott D.J., Taylor K.D., Tomaschitz A., Tsunoda T., Uitterlinden A.G., Van Wagoner D.R., Völker U., Völzke H., Murabito J.M., Sinner M.F., Gudnason V., Felix S.B., März W., Chung M., Albert C.M., Stricker B.H., Tanaka T., Heckbert S.R., Jukema J.W., Alonso A., Benjamin E.J., Ellinor P.T. Novel genetic markers associate with atrial fibrillation risk in Europeans and Japanese. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(12):1200–10. doi: 10.1016/j.jacc.2013.12.015.
13. Chalazan B., Mol D., Sridhar A., Alzhahrani Z., Darbar S.D., Ornelas-Loredo A., Farooqui A., Argos M., Daviglus M.L., Konda S., Rehman J., Darbar D. Genetic modulation of atrial fibrillation risk in a Hispanic/Latino cohort. *PLoS One*. 2018 Apr 6;13(4):e0194480. doi: 10.1371/journal.pone.0194480.
14. Савинкова Е.А., Заварин В.В., Мазур Е.С. Генетический полиморфизм в патогенезе артериальной гипертензии и гипертрофии левого желудочка. *Верхневолжский медицинский журнал*. 2012;10(2):16–21. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17839377>. Savinkova E.A., Zavarin V.V., Mazur E.S. Genetic polymorphism pathogenesis of hypertension and left ventricular hypertrophy. *Verkhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal = Upper Volga Medical Journal*. 2012;10(2):16–21. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17839377>.

Информация об авторах:

Кудрявцева Лариса Игоревна, врач-кардиолог кардиологического отделения, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №31 Департамента здравоохранения города Москвы»; 119415, Россия, Москва, ул. Лобачевского, д. 42; e-mail: Larisaigorevna.kudryavtseva@mail.ru

Филиппов Евгений Владимирович, д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 390026, Россия, Рязань, ул. Стройкова, д. 96; e-mail: dr.philippov@gmail.com

Information about the authors:

Larisa I. Kudryavtseva, Cardiologist, Cardiac Recovery Unit, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow «City Clinical Hospital No 31 of Moscow Department of Health»; 42, Lobachevskogo St., Moscow, 119415, Russia; e-mail: Larisaigorevna.kudryavtseva@mail.ru

Evgeny V. Filippov, Dr. of Sci. (Med.), Assistant Professor, Chair for Hospital Therapy Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pavlov Ryzan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 96, Stroikova St., Ryazan, 390026, Russia; e-mail: dr.philippov@gmail.com