

О.П. Шевченко, Л.В. Харламова, Д.Х. Кушхова, О.В. Орлова,
Л.В. Дайбанырова, А.О. Шевченко

УРОВЕНЬ НЕОПТЕРИНА В КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Введение. Неоптерин (НП) относится к птеридинам, которые представляют собой гетерогенную группу веществ, производных гуанозинтрифосфата, уровень которых повышается при активации макрофагов в ответ на стимуляцию интерферона- γ . Повышение уровней неоптерина отмечается при остром коронарном синдроме и при различных патологических состояниях, сопровождающихся воспалительными-деструктивными изменениями.

Цель исследования. Изучить взаимосвязь содержания неоптерина в крови у больных с различными формами ишемической болезни сердца.

Материалы и методы. В исследование включены 110 лиц (43 женщины и 67 мужчин) в возрасте от 35 до 80 лет (средний возраст составил $67,9 \pm 7,6$ лет): 17 больных инфарктом миокарда, 38 больных нестабильной стенокардией, 40 пациентов со стенокардией напряжения, 15 здоровых лиц. Помимо рутинных клинических исследований, у всех определялись уровни НП, sVCAM-1, интерлейкина-6 (ИЛ-6) и С-реактивного белка (СРБ) при помощи высокочувствительных иммуноферментных методов.

Результаты. Уровни неоптерина достоверно коррелировали с содержанием СРБ ($r = 0,69$, $p = 0,01$), ИЛ-6 ($r = 0,36$, $p = 0,03$) и sVCAM-1 ($r = 0,42$, $p = 0,043$). Содержание НП, sVCAM-1, ИЛ-6 и СРБ в крови здоровых лиц и у больных стенокардией напряжения достоверно не отличалось. По сравнению с больными стенокардией напряжения у больных нестабильной стенокардией повышены уровни неоптерина – $9,3 \pm 4,9$ нмоль/л vs $14,9 \pm 8,6$ ($p < 0,05$) и СРБ – $4,9 \pm 3,9$ мг/л vs $11,2 \pm 10,4$ ($p < 0,05$).

Заключение. Неоптерин является маркером, участвующим в патогенезе ИБС; уровни его в крови коррелируют с выраженностью системного воспаления и повышены у больных с ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, неоптерин, воспаление.

Introduction. Neopterin (NP) concerns to pteridines which represent heterogeneous group of the substances derivative of the guanosinetriphosphate which level raises at activation of macrophages in reply to stimulation of interferon - γ . Increase of neopterin levels is marked in acute coronary syndrome and in the various pathological states, accompanied by inflammatory-destructive changes.

The purpose of research. To study interrelation of the neopterin content in blood in patients with various forms of ischemic heart disease.

Materials and methods. 110 persons (43 women and 67 men) are included in research in the age of from 35 till 80 years (middle age has made $67,9 \pm 7,6$ years): 17 patients with myocardial infarction, 38 patients with unstable angina pectoris, 40 patients with angina of exertion, 15 healthy persons. Besides routine clinical researches, in the all NP levels, sVCAM-1, interleukine-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) by means of high-sensitive immunoferment methods were defined.

Results. Neopterin levels authentically correlated with CRP content ($r = 0,42$, $p = 0,01$), IL-6 ($r = 0,36$, $p = 0,03$) and sVCAM-1 ($r = 0,42$, $p = 0,043$). Content of NP, sVCAM-1, IL-6 and CRP in blood of healthy persons and in patients with angina of exertion authentically did not differ. In comparison with the patients with angina of exertion, in patients with unstable angina pectoris neopterin levels are higher – $9,3 \pm 4,9$ nmol/l vs $14,9 \pm 8,6$ ($p < 0,05$) and CRP – $4,9 \pm 3,9$ mg/l vs $11,2 \pm 10,4$ ($p < 0,05$).

The conclusion. Neopterin is a marker participating in IHD pathogenesis; its levels in blood correlate with expressiveness of a system inflammation and are higher in patients with acute coronary syndrome (ACS).

Keywords: acute coronary syndrome, neopterin, inflammation.

Воспаление играет важную роль в процессах атерогенеза, способствуя прогрессированию изменений и развитию осложнений у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Важными клеточными элементами воспаления при атеросклерозе являются макрофаги. Активация воспаления при атеросклерозе сопровождается увеличением количества макрофагов и усилением их протеолитической активности. Последнее сопровождается коллагенолизом фиброзной покрышки, которая ограждает кровь от контакта с

высокотромбогенными субстанциями липидного ядра атеросклеротической бляшки. Истончение, потеря прочности и повреждение фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки под влиянием воспалительных процессов запускают процессы тромбообразования в просвете артерии и поэтому являются основной причиной развития острого коронарного синдрома [1,3,4,14].

Неоптерин (НП) является продуктом активированных макрофагов и служит важным маркером активности воспаления. Он представляет собой производное птеридина, образующееся в результате метаболизма гуанозин-трифосфата и выступает в качестве предшественника при синтезе биооптерина, который в свою очередь является важным кофактором в синтезе нейромедиаторов. НП вырабатывается макрофагами в ответ на стимуляцию интерфероном- γ и фактором некроза опухоли – α [2,6,16].

Повышенное содержание НП в сыворотке крови было выявлено у больных с выраженным атеросклерозом сонных, коронарных и периферических артерий в течение первой недели острого инфаркта миокарда [8,9,10,17].

Повышение концентраций НП и С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови у больных со стабильной и нестабильной стенокардией имеет неблагоприятное прогностическое значение [1,4,5,13]. Концентрация НП выше в атеросклеротических бляшках, чем в неизмененной сосудистой стенке и существенно повышена в бляшках, имеющих высокую активность воспаления. Результаты клинических исследований показали, что у больных ИБС с высокими уровнями НП в крови чаще возникают острые коронарные синдромы, у них хуже прогноз, при коронароангиографическом исследовании выявляется более быстрое прогрессирование стенозирования коронарных

Сотрудники ФУВ ГОУ ВПО РГМУ: **ШЕВЧЕНКО Олег Петрович** – д.м.н., зав. кафедрой; **ХАРЛАМОВА Любовь Васильевна** – аспирант; **КУШХОВА Дина Хасбиевна** – аспирант; **ШЕВЧЕНКО Алексей Олегович** – д.м.н., ассистент каф. кардиологии; **ОРЛОВА Ольга Владимировна** – к.м.н., с.н.с. ФГУ «НИИ трансплантологии и искусственных органов Росмедтехнологий»; **ДАЙБАНЫРОВА Лилия Владимировна** – к.м.н., доцент МИ ЯГУ.

артерий [10,19]. В то же время истинная роль НП в клинической практике до конца не изучена.

Целью настоящего исследования было оценить содержание неоптерина в крови у больных в плазме крови с различными клиническими формами ИБС и его связь с концентрацией других маркеров воспаления.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 95 больных ИБС (34 женщины и 61 мужчина) в возрасте от 35 до 80 лет (средний возраст составил $67,9 \pm 7,6$ лет), которые были госпитализированы в кардиологическое отделение Клинической больницы УД Президента РФ. Среди обследуемых у 40 больных была стабильная стенокардия напряжения (СШ), у 38 – нестабильная стенокардия (НС), у 17 – инфаркт миокарда (ИМ). Диагноз инфаркта миокарда основывался на выявлении характерных клинических признаков (ангиозные боли в грудной клетке продолжительностью 30 мин и более), повышения уровней в крови кардиальных маркеров (МВ КФК и тропонина Т), а также характерных для инфаркта миокарда изменений на электрокардиограмме (ЭКГ).

У всех больных с нестабильной стенокардией наблюдалось снижение толерантности к нагрузке и появление приступов стенокардии в покое, при этом отсутствовали стойкие изменения сегмента ST или зубца Т, повышение уровней МВ КФК и тропонина Т. Диагноз СШ основывался на выявлении типичных приступов стенокардии, которые возникали при физической нагрузке и купировались приемом нитроглицерина, и регистрации переходящих ишемических изменений сегмента ST на ЭКГ во время нагрузочного теста.

В исследование не были включены пациенты с острым состоянием или с обострениями хронических воспалительных, аутоиммунных и инфекционных заболеваний в течение менее 4 недель после наступления ремиссии; с тяжелыми поражениями печени и/или почек (содержание креатинина в крови > 3 мг/дл); декомпенсированным сахарным диабетом; выраженной сердечной недостаточностью (ФВЛЖ $< 30\%$); лица моложе 20 лет и беременные женщины. Группу сравнения составили 15 лиц без признаков ишемической болезни сердца (мужчин - 6, женщин - 9).

Образцы крови для определения уровней неоптерина, С-реактивно-

го белка, растворимой формы сосудистых молекул адгезии (sVCAM-1) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) забирались у пациентов в течение первых суток госпитализации. Для хранения образцы замораживались при температуре -20°C .

Концентрацию НП в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы "IBL", Германия. Определение концентрации СРБ проводили методом имунотурбидиметрии в микропланшетном формате с помощью наборов реагентов производства фирмы «Orion», Финляндия (для С-реактивного белка). Концентрацию ИЛ-6 определяли методом иммуноферментного анализа (реагенты Bender Medsystems, США). Количественное определение sVCAM в плазме крови проводили иммуноферментным методом с применением набора реагентов производства «Bender MedSystems», Австрия.

Полученные данные обрабатывали на компьютере с использованием пакета прикладных программ для научно-технических расчетов SPSS v12.0 (LEAD Technologies Inc., США). Достоверность различий количественных параметров в двух группах определялась по t-критерию Стьюдента (для признаков с нормальным распределением). Для оценки связи количественных признаков использовались методы линейной регрессии и корреляции (коэффициент корреляции Пирсона).

Результаты исследования и обсуждение

Содержание НП, определяемое в плазме крови больных ИБС и лиц, составляющих группу сравнения, находилось в диапазоне от 0,7 до 65 нмоль/л (в среднем $16,2 \pm 18,04$). У лиц без ИБС, больных со стабильной стенокардией напряжения, с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда уровни неоптерина в крови составляли $3,1 \pm 2,7$; $9,3 \pm 4,9$; $14,9 \pm 8,6$ и $18,3 \pm 6,9$ нмоль/л соответственно. У больных с ИБС уровень неоптерина был выше, чем у лиц без ИБС, составивших группу сравнения. У

больных с острым коронарным синдромом (ОКС) уровни неоптерина были достоверно выше, чем у больных со стабильной стенокардией напряжения и лиц без признаков ИБС (рис.1).

Таким образом, результаты проведенного анализа показали, что у больных ИБС в плазме крови повышено содержание НП, отражающего функциональную активность макрофагов в периферической крови и являющегося биомаркером воспаления и интегральным маркером активации иммунной системы. У больных с различными клиническими формами ИБС уровень НП оказался выше, чем у лиц без ИБС, но наиболее высокие концентрации этого маркера выявлялись у больных с острым коронарным синдромом, что, по-видимому, отражает участие иммунной системы и воспаления в патогенезе ОКС.

При изучении зависимости уровней неоптерина от демографических и клинических данных установлено, что содержание НП не зависит от возраста, пола, индекса массы тела, наличия в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения и сахарного диабета у больных ИБС. При анализе содержания НП и показателей обмена липидов (общего холестерина (ХС), липопротеидов высокой

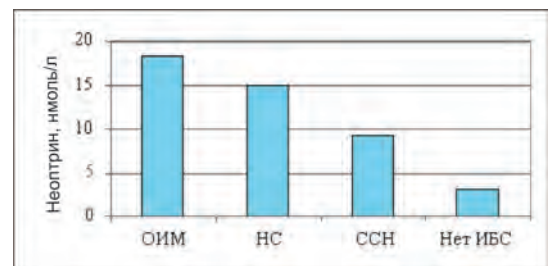


Рис.1. Уровни неоптерина у лиц без ИБС, больных стабильной стенокардией напряжения (СШ), нестабильной стенокардией (НС) и острым инфарктом миокарда (ОИМ), * $p < 0,0$

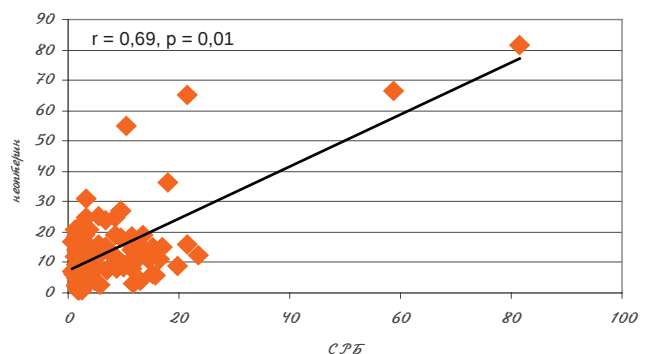


Рис. 2. Связь уровней неоптерина и СРБ в плазме крови у больных ИБС

плотности (ЛПВП), низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ)) все связи были статистически недостоверны. Анализ связи изучаемых маркеров с лабораторными показателями, такими как СОЭ, концентрация гемоглобина, количество лейкоцитов, позволил выявить связь уровней НП в плазме крови с содержанием лейкоцитов ($r=0,46$, $p=0,02$) и скоростью оседания эритроцитов ($r=0,65$, $p=0,02$).

Уровень НП у обследованных больных ИБС достоверно коррелировал с содержанием маркеров воспаления: СРБ ($r = 0,69$, $p = 0,01$) (рис. 2), ИЛ-6 ($r = 0,36$, $p = 0,03$).

В последние годы были получены данные о том, что повышенный уровень СРБ в плазме крови является признаком вялотекущего воспалительного процесса и неблагоприятным прогностическим фактором у больных с острым инфарктом миокарда [11,13,15,17], нестабильной стенокардией и стенокардией напряжения [9,12,14,18], у практически здоровых лиц [11,17].

Содержание СРБ у лиц без ИБС, больных со ССН, ИС и ИМ уровни неоптерина в крови составляли $2,6 \pm 1,25$; $4,9 \pm 3,9$; $11,2 \pm 10,4$ и $20,5 \pm 26,4$ мг/л соответственно. У больных с ИБС, уровень СРБ был выше, чем у лиц без ИБС, составивших группу сравнения.

С-реактивный белок – это высокочувствительный маркер воспаления и повреждения. Синтез СРБ происходит в печени. Провоспалительные цитокины интерлейкин-6, интерлейкин-1, фактор некроза опухолей гамма стимулируют транскрипцию мРНК и тем самым способствуют увеличению синтеза СРБ.

У больных со стабильной стенокардией напряжения и однососудистым поражением нормализация уровня СРБ в плазме крови после процедуры стентирования являлась благоприятным прогностическим фактором и свидетельствовала о низкой степени риска развития неблагоприятных исходов [11,15,19].

На рис. 3 представлены данные о связи уровня неоптерина с маркером активации и повреждения эндотелия – растворимой формы сосудистых молекул клеточной адгезии (sVCAM-1) ($r = 0,42$, $p = 0,043$). Выявлена положительная корреляция средней силы содержания неоптерина и sVCAM-1. Молекулы адгезии могут играть важную роль в патогенезе атеросклероза благодаря тому, что они способствуют миграции в сосудистую стенку моноцитов, которые при активации трансфор-

мируются в макрофаги, являющиеся наиболее важными клеточными элементами при атеросклерозе. Сосудистые молекулы клеточной адгезии являются белками, которые экспрессируются на поверхности эндотелиальных клеток. Часть этих молекул «смываются» в кровоток и циркулируют в крови в виде растворимых молекул адгезии (sVCAM) [7].

Выявленная в данной работе зависимость между повышенным уровнем sVCAM-1 и неоптерина подтверждает наличие связи между активностью эндотелия и макрофагальной системой при атеросклерозе. Повышение уровня сосудистых молекул клеточной адгезии sVCAM-1, вероятно, свидетельствует о повреждении эндотелия. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что повышенное содержание sVCAM-1 у практически здоровых людей связано с повышенным риском развития инфаркта миокарда [7,16].

Заключение

Проведенные исследования свидетельствуют, что содержание неоптерина – маркера активации макрофагов, повышено при ишемической болезни сердца по сравнению со здоровыми людьми. Наибольшие концентрации НП и СРБ выявляются при остром коронарном синдроме, что подтверждает участие макрофагов и воспаления в развитии ишемической болезни сердца и острого коронарного синдрома.

Уровни НП не связаны с возрастом, полом, индексом массы тела и показателями обмена липидов. В то же время отмечается корреляция со скоростью оседания эритроцитов и количеством лейкоцитов в периферической крови, что указывает на связь неоптерина с воспалением.

Выявлена связь НП с индикаторами активности воспаления СРБ и ИЛ-6 и содержанием sVCAM-1, отражающим активацию эндотелия стенки сосуда.

Таким образом, полученные данные позволили установить, что определение уровня неоптерина может явиться дополнительным критерием, указывающим на активность воспаления у больных ИБС, и который можно использовать для прогнозирования развития острых коронарных событий.

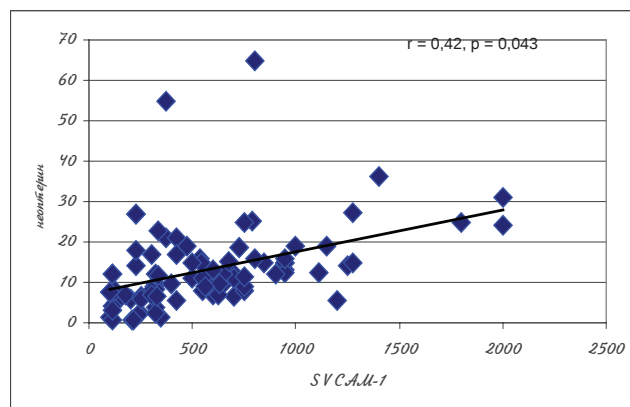


Рис. 3. Связь уровней неоптерина и sVCAM-1 в крови у больных ИБС

Литература

1. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза / Е.Л. Насонов // Тер. арх. – 2002. – №5. – С.80-85.
2. Шевченко О.П. Неоптерин / О.П. Шевченко, Г.А. Олефиренко, О.В. Орлова. – М., Реафарм, 2003.
3. Шевченко О.П. Белки острой фазы воспаления / О.П. Шевченко // Лаборатория. – 1996. – №1. – С.3-6.
4. Apple F.S. Future Biomarkers for Detection of Ischemia and Risk Stratification in Acute Coronary Syndrome / F.S. Apple [et al.] // Clinical Chemistry. – 2005. – 51. – P.810-824.
5. Auer J. Serum neopterin and activity of coronary artery disease / J. Auer [et al.] // Heart Dis. – 2001. – 3. – P.297-301.
6. Avanzas P. Elevated serum neopterin predicts future adverse cardiac events in patients with chronic stable angina pectoris / P. Avanzas [et al.] // Eur Heart J. – 2005. – 26. – P.457-463.
7. Ertugrul E. Decreased soluble cell adhesion molecules after tirofiban infusion in patients with unstable angina pectoris / E. Ertugrul [et al.] // Thromb J. – 2004. – 2. – P.4.
8. Garcia-Moll X. Serum neopterin and complex stenosis morphology in patients with unstable angina / X. Garcia-Moll [et al.] // J. Am Coll Cardiol. – 2000. – 35. – P.956-962.
9. Gupta S. Serum neopterin in acute coronary syndromes / S. Gupta [et al.] // Lancet. – 1997. – 349. – P.1252.
10. Gurfinkel E.P. Serum neopterin levels and the angiographic extent of coronary arterial narrowing in unstable angina pectoris and in non-Q wave acute myocardial infarction / Gurfinkel E.P. [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1999. – 83. – P.515-518.
11. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / Hansson G.K. [et al.] // N Engl J Med. – 2005. – 352. – P.1685-1695.
12. Kaski J.C. Inflammation markers and risk stratification in patients with acute coronary syndromes: design of the SIESTA Study (Systemic Inflammation Evaluation in Patients with non-ST segment elevation Acute

coronary syndromes) / J.C. Kaski [et al.] // Rev. Esp. Cardiol. – 2003. – 56. – P.389-395.

13. **Koenig W.** Biomarkers of Atherosclerotic Plaque Instability and Rupture / W. Koenig, N. Khuseynova // Arterioscler. Thromb. Vasc. – 2007. – 27(1). – P.15–26.

14. **Libby P.** Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes / P. Libby // Circulation. – 2001. – 104. – P.365–372.

15. **Morrow D.A.** Clinical relevance of C-

reactive protein during follow-up of patients with acute coronary syndromes in the Aggrastat-to-Zocor Trial / Morrow D.A. [et al.] // Ibid. – 2006. – 114. – P.281–288.

16. **Ray K.K.** Long-Term Prognostic Value of Neopterin: A Novel Marker of Monocyte Activation in Patients With Acute Coronary Syndrome / K.K. Ray // Ibid. – 2007. – 115(24). – P.3071-3078.

17. **Shumacher M.** Increased neopterin in patients with chronic and acute coronary

syndromes / M. Shumacher // Am.J.Coll. Cardiol. -1997. – V.30. – P.703-707. [et al.]

18. **Sun H.** C-reactive protein in atherosclerotic lesions: its origin and pathophysiological significance / H. Sun [et al.] // Am J Pathol. – 2005. – 167. – P.1139-1148.

19. **Zouridakis E.** Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris / Zouridakis E. [et al.] // Circulation. – 2004. – 110. – P.1747–1753.

И.П. Говорова, А.А. Тарасова

УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛАПАННОГО ПОРАЖЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ПРИОБРЕТЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Проведен анализ ультразвуковых особенностей клапанного поражения сердца у 129 детей в возрасте от 1 года до 15 лет с приобретенными пороками сердца, проживающих в Республике Саха (Якутия). Изучены ультразвуковые признаки, характерные для различных этапов заболеваний, относящихся к основным причинам развития приобретенных пороков сердца: в активной и неактивной фазе ревматического кардита, при остром и подостром течении инфекционного эндокардита, а также при перенесенном инфекционном эндокардите в анамнезе. Предложены рекомендации по проведению ультразвукового исследования сердца для своевременной диагностики и оптимизации диспансерного наблюдения детей с приобретенными пороками сердца.

The analysis of ultrasonic features of heart valve defeat in 129 children in the age of from 1 year till 15 years with the acquired heart valvular diseases in Republic Sakha (Yakutia) is lead. Ultrasonic attributes, characteristic for various stages of the diseases concerning principal causes of development of the acquired heart valvular diseases are studied: in an active and inactive phase of rheumatic carditis, at acute and subacute current of infective endocarditis, and also at infective endocarditis in the anamnesis. Recommendations on carrying out of ultrasonic research of heart for duly diagnostics and optimization of clinic supervision of children with the acquired heart valvular diseases are offered.

Введение

Приобретенные пороки сердца относятся к одной из актуальных проблем детской кардиологии [2,5,6]. Чаще всего они формируются вследствие перенесенного инфекционного эндокардита и ревматизма [6,9,10]. Своевременная диагностика приобретенных пороков сердца является важной задачей как для педиатров, детских кардиологов, так и для врачей ультразвуковой диагностики. На протяжении последних лет эхографическая картина поражения клапанов сердца при ревматическом кардите и инфекционном эндокардите представляет большой интерес для специалистов ультразвуковой диагностики [1,7,8,9,12]. Но в литературе недостаточно освещены вопросы, связанные с особенностями клапанного поражения на различных этапах формирования пороков сердца в детском возрасте, что имеет важное значение для детей,

проживающих в регионах с тяжелыми климатическими условиями, в связи с высокой распространенностью приобретенных пороков сердца. Целью настоящей работы явилось изучение ультразвуковых особенностей клапанного поражения у детей с приобретенными пороками сердца, проживающих в Республике Саха (Якутия).

Материал и методы исследования

На базе РБ №1 – Национального центра медицины МЗ РС(Я) за 2000–2006 гг. было проведено комплексное клинико-ультразвуковое исследование 129 детям в возрасте от 1 года до 15 лет с приобретенными пороками сердца. Было обследовано 77 (59,7%) девочек и 52 (40,3%) мальчика. У 52 (40,3%) детей отмечалось ревматическое поражение сердца. 24 (46,2%) пациента перенесли ревматический кардит в активной фазе, 28 (53,8%) – в неактивной фазе. О наличии ревматической атаки судили на основании критериев Киселя-Джонса [14]. Первая атака ревматизма была у 18 (75%) больных, повторная атака – у 6 (25%) пациентов. Дети с ревматизмом в неактивной фазе в анамнезе достоверно перенесли кардит с формированием пороков сердца. 77 (59,7%) больных были обследованы с инфекционным

эндокардитом. Диагноз инфекционного эндокардита устанавливался в соответствии с модифицированными критериями Duke [13,15]. Острое течение заболевания наблюдалось у 18 (23,4%) детей, подострое – у 34 (44,2%) пациентов. Высокая степень (3-я) активности процесса отмечалась у 7 (9,1%), 2-я – у 13 (16,9%), 1-я степень – у 32 (41,2%) больных. 25 (32,4%) детей перенесли инфекционный эндокардит в анамнезе.

Обследование детей включало: анализ жалоб, анамнеза; общеклинические, биохимические, иммунологические, бактериологические исследования; электро- и фонокардиографию; ультразвуковое исследование сердца, которое выполнялось по стандартной методике [12] на аппарате Sequoia-512 (Siemens, Германия) с применением секторных датчиков с частотами сканирования от 3,5 до 5 МГц. При ультразвуковом исследовании определяли характер поражения клапанного аппарата сердца. При ревматическом кардите использовали ультразвуковые критерии, разработанные Полубенцевой Е.И. [7]. Для оценки вегетаций применяли классификацию Sanfilippo А. и соавт. [16]. Ультразвуковое исследование сердца проводилось при

ГОВОРОВА Изабелла Прокопьевна – врач УЗ-диагностики ГУ РБ №1 – НЦМ; **ТАРАСОВА Алла Алексеевна** – д.м.н., проф. ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».