

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.133.33/004.6

НЕИНВАЗИВНАЯ ОЦЕНКА МИКРОВАСКУЛЯРИЗАЦИИ КАРОТИДНЫХ БЛЯШЕК ПО ДАННЫМ МРТ СОННЫХ АРТЕРИЙ С ПАРАМАГНИТНЫМ КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ

В.Ю. Усов¹, Е.Э. Бобрикова¹, А.С. Максимова¹, М.С. Ребенкова¹, Ю.В. Роговская¹, М.Л. Белянин²,
М.П. Плотников¹, М.С. Кузнецов¹

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский
Томский политехнический университет"
E-mail: mritomsk@yandex.ru

NONINVASIVE QUANTIFICATION OF MICROVASCULAR DENSITY IN CAROTID ATHEROSCLEROTIC PLAQUES USING MRI WITH PARAMAGNETIC CONTRAST ENHANCEMENT

W.Yu. Ussov¹, E.E. Bobrikova¹, A.S. Maksimova¹, M.S. Rebenkova¹, Yu.V. Rogovskaya¹, M.L. Belyanin²,
M.P. Plotnikov¹, M.S. Kuznetsov¹

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

²National Research Tomsk Polytechnic University

Проведено прямое сопоставление картины парамагнитного контрастирования атеросклеротических бляшек сонных артерий при магнитно-резонансной томографии (МРТ) с парамагнетиками и морфологической картины плотности васкуляризации бляшек по данным микроскопии бляшек, удаленных при каротидной эндартерэктомии. Материал и методы. Было обследовано 22 пациента со стенозами внутренней сонной артерии (ВСА) 70% и более. Для оценки изменений T1-взвешенных изображений стенок и бляшек сонных артерий в результате введения контрастного препарата во всех случаях рассчитывался индекс усиления (ИУ) изображения как отношение интенсивности T1-взв. изображения после введения парамагнетика к исходной интенсивности до введения контраста. По данным микроскопии удаленной атеросклеротической бляшки определялась степень васкуляризации, по количеству микрососудов на поле зрения (при ув. x200), в частности: 0 – капилляры не определяются; 1-я степень – 1–3 капилляра / поле зрения; 2-я степень – 4–6; 3-я степень – 7–9; 4-я степень – 10 и более капилляров / поле зрения. Результаты. Степень васкуляризации 0–1 встречалась при диапазоне ИУ 1,01 – 1,15; 2-я степень – при ИУ 1,16 – 1,34; 3-я степень васкуляризации – при ИУ 1,35 – 1,46; 4-й степени васкуляризации соответствовали значения ИУ >1,46. Во всех случаях достоверность межгруппового различия $p < 0,05$ и более. Корреляция между морфологической степенью васкуляризации бляшки и индексом усиления составляла: {Степень васкуляризации} = $-4,98 + 5,54 \cdot \{\text{Индекс усиления}\}$, $r = 0,92$, $p < 0,05$. Очаги ишемического повреждения полушарий при МРТ мозга выявлялись ипсилатерально к пораженной ВСА лишь у пациентов со 2-й и более степенью васкуляризации бляшки при величине ИУ более 1,22. Заключение. Усиленное накопление парамагнетика в толще атеросклеротической бляшки сонных артерий происходит при ее повышенной васкуляризации и при выявлении у пациента (при величине индекса усиления >1,22) может рассматриваться как показание к каротидной эндартерэктомии или стентированию. Данные количественной обработки МРТ с парамагнитным контрастным усилением могут быть использованы для оценки степени васкуляризации атеросклеротической бляшки сонных артерий.

Ключевые слова: атеросклероз, опасная бляшка, васкуляризация, магнитно-резонансная томография каротидных артерий с парамагнетиками, количественная оценка микроангиогенеза.

Aim. We have carried out the direct comparison between MR-images of atherosclerotic plaques of carotid arteries and morphologic density of microvasculature of the plaques, as seen from surgical specimen removed at carotid endarterectomy. **Materials and Methods.** Twenty two patients with internal carotid artery stenosis over 70% were included and all underwent contrast-enhanced MRI and MR-angiography of carotid arteries before carotid endarterectomy. In order to quantify the changes in T1-weighted images due to contrast uptake to the plaque, the index of enhancement (IE) was calculated in all patients as ratio of post- and pre-contrast intensities per voxel over the plaque. The index of vascularity was scored from the microscopy of the resected specimen based on the number of capillaries in plaque per field of view (f.o.v) (mag.x200). In particular: 0 – no capillaries detected; 1 degree – 1–3 /f.o.v; 2 – 4–6 /f.o.v; 3 – 7–9 /f.o.v; 4 – 10 or more. Results. Vascularity degree 0–1 was observed when IE was in ranges of 1.01–1.15; degree 2 corresponded to IE of 1.16–1.34; degree 3 corresponded to IE of 1.35–1.46; vascularity degree 4 corresponded to IE >1.46. In all cases, the inter-group significance of differences was $p < 0.05$ or better. Correlation between morphologic degree of vascularity and MRI index of enhancement was revealed as: {Degree of vascularity} = $-4.98 + 5.54 \cdot \{\text{Index of enhancement}\}$, $r = 0.92$, $p < 0.05$. The cerebral ischaemic micro- and macro regions of damage were observed only in cases when degrees of plaque vascularity were 2 or more, respectively with IE >1.22. **Conclusions.** Enhanced uptake of paramagnetic contrast agent to the atherosclerotic plaque occurs when the capillary vascularity of the plaque is enhanced and when revealed (i.e. if index of enhancement is over 1.22) should be accepted as additional indication to carotid endarterectomy or to stenting of the stenosis. The quantitative processing of the contrast-enhanced MRI of the carotid plaques and arterial walls of the carotid arteries should be employed for noninvasive evaluation of the vascularity of atherosclerotic lesions.

Key words: atherosclerosis, plaque risk, vascularity, CE-MRI of the carotid wall, quantification of angiogenesis.

Введение

Атеросклероз – важнейшее социально значимое заболевание и основная причина смертности в развитых индустриальных странах [1]. Атеросклероз сонных артерий в частности является основной патогенетической причиной мозгового инсульта, который сам по себе представляет вторую либо третью причину смертности в различных странах и регионах [2].

Морфологической причиной осложнений атеросклероза, в частности острых ишемических повреждений головного мозга, является наиболее часто разрыв бляшки, в основе которого в свою очередь лежит ее сниженная механическая прочность. Последняя зависит от многих анатомо-морфологических характеристик бляшки, но в наибольшей степени – от наличия геморагий в толще бляшки и патологической васкуляризации, в особенности патологической васкуляризации, в том числе фиброзной поверхностной покрышки бляшки [3]. Внутрибляшечный неоангиогенез и прямо обусловленная им патологическая васкуляризация бляшки являются важнейшими причинами развития ишемических васкулогенных повреждений, в первую очередь, головного мозга, но по тому же механизму также и сердца, и нижних конечностей, и почек при поражении соответствующих артерий.

Наиболее ярким биофизическим проявлением неоангиогенеза в толще бляшки и в стенке артерий мышечно-го и эластического типа в целом является повышение сосудистой проницаемости гистогематического барьера для макромолекул, в том числе и вводимых извне – таких, как контрастные препараты для рентгенографии и МРТ.

Поскольку проникновение парамагнитных контрастных препаратов в патологический очаг, как правило, подчиняется кинетике пассивного транспорта по градиенту концентрации, естественно ожидать, что степень васкуляризации бляшки и накопление в ней парамагнетика взаимосвязаны, однако прямых доказательств такой связи пока не получено. Существуют лишь косвенные доказательства – в частности, тот факт, что повышенная вероятность ишемического повреждения мозга связана как с усилением контрастирования сосудистой стенки каротидных артерий [4], так и с повышенной плотностью капилляров в атеросклеротической каротидной бляшке [5, 6].

В настоящем исследовании мы сопоставили показатели морфологически определяемой плотности капилляров атеросклеротической бляшки и интенсивности накопления контраста-парамагнетика в ней у пациентов с атеросклеротическим стенозом ВСА, которым в связи с гемодинамически критическим характером стеноза была проведена каротидная эндартерэктомия.

Материал и методы

Пациенты и морфологические исследования резекционного материала. В исследование, носившее ретроспективный характер, были включены результаты МР-томографических и МР-ангиографических обследований 22 пациентов, у которых по результатам комплексного ангионеврологического исследования, включавшего МР-ангиографию, ультразвуковое исследование и детальное неврологическое исследование, были выявлены критические стенозы ВСА, превышавшие 70% просвета сосуда по ECST [1, 7], преимущественно монолатеральные (15 пациентов) или двусторонние (7 пациентов). Все пациенты были старше 50 лет (18 мужчин, средний возраст – 58 ± 9 лет; 4 женщины, средний возраст – 61 ± 8 лет). Всем была выполнена каротидная эндартерэктомия на стороне наибольшего стеноза с удалением и последующим патоморфологическим исследованием материала каротидной бляшки.

По данным микроскопии удаленной атеросклеротической бляшки, при окраске гематоксилин-эозином [8] определялся показатель васкуляризации, по величине среднего по десяти полям зрения количества микрососудов на поле зрения (при ув. $\times 200$), как представлено в таблице 1.

МР-ангиография сонных артерий и МРТ с парамагнитным контрастным усилением. В ходе диагностических исследований у всех пациентов было выполнено МР-ангиографическое исследование сонных артерий во время-пролетном режиме и также методом контрастированной МР-ангиографии по первому прохождению болюса парамагнетика. Кроме того, для детальной визуализации структуры атеросклеротической бляшки всем было проведено прицельное исследование области бифуркации сонных артерий и ВСА в аксиальной плоскости в режиме T2- и T1-взвешивания, срезами по 1–3 мм толщиной в плоскости, перпендикулярной ходу общей сонной артерии

Таблица 1

Градации степени васкуляризации атеросклеротической бляшки в зависимости от плотности сосудов на поле зрения при микроскопии

Степень васкуляризации бляшки	0	1	2	3	4
Количество микрососудов на поле зрения, ув. х200	капилляры не определяются, количественный подсчет невозможен	1–3	4–6	7–9	10 и более

(ОСА) перед разделением ее на наружную сонную артерию (НСА) и ВСА. Параметры исследований составляли соответственно: для T1-взвешенного режима – TR=500–900 мс, TE=10 мс, толщина среза 1–3 мм, во всех случаях запись проводилась в матрицу 256х256 вокселей, при этом размер вокселя составлял 0,2х0,2х2 мм, исследование повторялось дважды: до введения препарата и спустя 12–15 мин после болюсной внутривенной инъекции контраста-парамагнетика в дозировке из расчета 2 мл 0,5М раствора на 10 кг веса тела для МР-ангиографии, как представлено выше; для T2-взвешенного режима – TR=3000–4000 мс, TE=100–105 мс. Типичная картина МР-ангиографии и МР-томограмм атеросклеротических бляшек представлена на рисунке 1 (см. 2-ю стр. обложки). Выполнялось также исследование головного мозга в режиме протонной плотности T1-, T2 и flair-взвешенном режиме.

Для оценки изменений T1-взвешенных изображений сонных артерий в результате введения контрастного препарата во всех случаях рассчитывался ИУ изображения как отношение интенсивности T1-взвешенного изображения после введения парамагнетика и исходной интенсивности, до введения контраста (рис. 2 – см. 2-ю стр. обложки).

Статистическое сравнение групп и анализ взаимозависимости различных показателей проводился с использованием графического и статистического пакета Origin 6.4.

Результаты

При визуальной оценке одновременно степени микрососудистой васкуляризации и интенсивности усиления атеросклеротических бляшек при МР-томографическом исследовании с парамагнитным контрастированием отмечалась качественная зависимость между этими двумя характеристиками бляшек. В частности, бляшки с минимальной или отсутствующей васкуляризацией и преобладанием фиброзного компонента практически не аккумулировали парамагнетик в толще и при введении парамагнетика оставались гипоинтенсивными в T1-взв. спин-эхо изображении. Типичный пример такого исследования приведен на рисунке 3 (см. 2-ю стр. обложки), где бляшка с индексом васкуляризации 0–1 по морфологическим данным практически не контрастируется при МР-томографическом исследовании с парамагнитным усилением.

Напротив, при высокой морфологической васкуляризации бляшки оказывается, что накопление парамагнетика в ее толще высоко интенсивно и легко распознается при обычном визуальном анализе при представлении МР-томограмм как в цветовой, так и в черно-белой градациях (градациях серого). На рисунке 4 (см. 3-ю стр. обложки) очевидна картина такого сочетания ярко контрастированной бляшки при введении парамагнетика и

большого количества капилляров (патоморфологический индекс васкуляризации 4), микроваскуляризирующих зону стенозирующего атеросклеротического поражения. Промежуточные степени васкуляризации (2 и 3) также вполне укладывались в эту тенденцию.

При прямом сопоставлении в целом по группе обследованных показателей интенсивности накопления контраста-парамагнетика и степени васкуляризации атеросклеротической бляшки оказывается, что они взаимосвязаны практически линейно с весьма высоким и достоверным значением коэффициента корреляции, достаточно редким для биомедицинских исследований – более 0,9 (рис. 5).

Степень васкуляризации 0–1 встречалась при диапазоне ИУ при парамагнитном контрастировании 1,01–1,15; степень 2 – при ИУ 1,16–1,34; степень васкуляризации 3 – при ИУ 1,35–1,46. Степени васкуляризации 4 соответствовали значения ИУ более 1,46. Во всех случаях достоверность межгруппового различия составляла $p < 0,05$ и более.

Необходимо отметить, что очаги ишемического повреждения полушарий при МРТ собственно головного мозга выявлялись ипсилатерально к пораженной ВСА лишь у пациентов с 2 и более степенью васкуляризации бляшки при величине ИУ более 1,22.

Обсуждение

Ранее было достоверно первоначально доказано [4, 9] и затем подтверждено различными авторами в ряде последующих публикаций [10–13], что бляшки с высо-

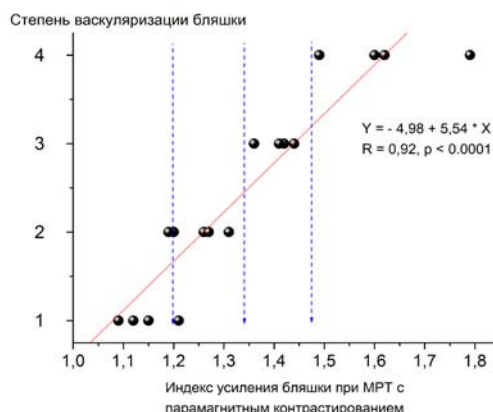


Рис. 5. Взаимозависимость ИУ интенсивности T1-взв. спин-эхо изображения атеросклеротической бляшки ВСА при парамагнитном контрастировании, и степени микрососудистой васкуляризации бляшки (количества сосудов на поле зрения) по данным микроскопии

ким накоплением парамагнитного контрастного препарата представляют собой источник наибольшего риска развития острых ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК). С другой стороны, еще со времен первых морфологических исследований каротидных атеросклеротических бляшек в конце 1950-х гг. [14] было доказано, что наряду с наличием обширного рыхлого липидного ядра и микрогеморрагий в толще бляшки, повышенная васкуляризация бляшки представляет собой достоверный отрицательный прогностический фактор, в том числе в отношении инсульта [5, 6].

Однако пока васкуляризация атеросклеротической бляшки не считается важнейшим фактором риска ее разрыва и развития ишемического повреждения головного мозга, уступая основное место в морфологических классификациях количественным характеристикам липидного ядра, объемам внутрибляшечной геморрагии и фиброзных структур [3]. Между тем с биофизических позиций очевидно, что именно васкуляризация бляшки играет важнейшую роль в ее развитии, поскольку именно и только *vasa vasorum* бляшки обеспечивают доставку в ее толщу патологических молекулярных и клеточных компонент [15]. Внутрибляшечный кровоток для диагностических и исследовательских целей может быть охарактеризован ультразвуковыми методиками, поскольку до своего распада ультразвуковые контрасты в основном остаются в фазе, циркулирующей в крови, и практически не диффундируют из просвета крупных сосудов за пределы эндотелия [16].

Эта же задача может быть решена и средствами МРТ с использованием парамагнитных контрастных препаратов [17]. Парамагнитные контрастные препараты представляют собой не столько внутрисосудистые маркеры, сколько индикаторы поврежденного гистогематического барьера, накапливаясь уже в первые секунды после введения в кровоток в областях, где гистогематический барьер поврежден [18]. Как раз в атеросклеротических бляшках в их вновь образованных *vasa vasorum* гистогематический барьер неполноценен – его проницаемость повышена. Поэтому гидрофильные молекулы, такие как полиацетатные парамагнитные комплексы – контрастные препараты для МРТ, проникают в внесосудистое пространство и там надолго задерживаются. При этом, поскольку проницаемость эндотелиального барьера микрососудов бляшек для макромолекул типа Mn-ДЦТА или Gd-ДОТА практически отсутствует, накопление парамагнетика во внесосудистом пространстве бляшки за счет диффузии из сосудистого просвета оказывается лимитировано количеством непосредственно прорастающих ее микрососудов. Однако хотя и вполне логичный с позиций биофизических механизмов указанный механизм без прямого подтверждения выглядел до последнего времени чисто умозрительным. Наши данные, представленные здесь, как качественно, так и количественно подтверждают взаимосвязь между количеством микрососудов в атеросклеротической бляшке (степенью васкуляризации) и интенсивностью накопления парамагнетика в ткани бляшки. Таким образом, высказанная выше гипотеза справедлива, и МРТ атеросклеротических поражений с парамагнитным контрастным усилением может быть использована для неинвазивной оценки их микроваскуляризации.

Однако здесь нельзя не отметить ряд ограничений нашего исследования. В первую очередь, это касается невозможности оценить взаимосвязь между степенью васкуляризации атеросклеротического поражения стенки каротидных артерий при меньших степенях атеросклеротического стеноза. Ранее мы неоднократно отмечали [4, 9], что выраженная патологическая васкуляризация стенки как сонных, так и позвоночных артерий отмечается и при субкритических – меньших 75% по просвету – стенозах, но при этом связана с повышенным риском ишемических НМК. В настоящее время мы ведем накопление патологического материала для решения и этого вопроса, поскольку ангиохирургическое ведение таких пациентов показано далеко не во всех случаях.

Кроме того, представляет практический интерес изучение взаимосвязи между накоплением парамагнетика в толще атеросклеротической бляшки и показателями липидного спектра и состоянием клеток крови у таких пациентов. От результатов такого исследования, очевидно, будет зависеть выработка действительно эффективного противовоспалительного лечения пациентов с атеросклерозом или продолжение сегодняшней традиции упований на контроль за липидами крови как единственную панацею от главной болезни промышленного человечества.

Однако уже сегодня в практической диагностической и исследовательской работе обоснованно использовать МРТ артерий с парамагнитным контрастированием как надежную методику неинвазивной оценки васкуляризации атеросклеротических бляшек.

Заключение

Таким образом, можно считать доказанным, что усиленное накопление парамагнитного контрастного препарата в толще атеросклеротической бляшки каротидных артерий происходит при ее повышенной капиллярной васкуляризации и при выявлении у пациента может рассматриваться как дополнительное показание к каротидной эндартерэктомии или стентированию такого стеноза.

Данные количественной обработки результатов МРТ с парамагнитным контрастным усилением могут быть использованы для оценки степени васкуляризации атеросклеротической бляшки сонных артерий как в диагностических, так и проспективных научных исследованиях.

Литература

1. Дудко В.А., Карпов Р.С. Атеросклероз сосудов сердца и головного мозга. – Томск: STT, 2002. – 416 с.
2. Самородская И.В. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2004. – Т. 5, № 11. – С. 359–362.
3. Фрейнд Г.Г., Данилова М.А., Байдина Т.В. Клинико-морфологическая характеристика атеросклероза сонных артерий // Проблемы экспертизы в медицине. – 2012. – Т. 12, № 3–4 (47–48). – С. 26–29.
4. Бобрикова Е.Э., Щербань Н.В., Ханеев В.Б. и др. Высокорастворимая контрастированная МРТ в оценке состояния атеросклеротических бляшек брахиоцефальных артерий: взаимосвязь с ишемическими повреждениями мозга // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – Т. 11, № S1. – С. 18–20.

5. Mofidi R., Powell T.I., Crotty T. et al. Angiogenesis in carotid atherosclerotic lesions is associated with timing of neurological events and presence of computed tomographic cerebral infarction in the ipsilateral cerebral hemisphere // *Ann. Vasc. Surg.* – 2008. – Vol. 22, No. 2. – P. 266–272.
6. Mofidi R., Crotty T.B., McCarthy P. et al. Association between plaque instability, angiogenesis and symptomatic carotid occlusive disease // *Br. J. Surg.* – 2001. – Vol. 88, No. 7. – P. 945–950.
7. Савелло А.В., Свистов Д.В., Кандыба Д.В. Выбор метода реваскуляризации сонных артерий в свете результатов последних клинических исследований // *Неврология и ревматология.* – 2012. – № 1. – С. 5–9.
8. Пальцев М.А., Аничков Н.М., Рыбакова М.Г. Руководство к практическим занятиям по патологической анатомии. – М.: Медицина, 2002. – 896 с.
9. Бобрикова Е.Э., Максимова А.С., Лукьяненко П.И. и др. Возможности магнитно-резонансной томографии с парамагнитным усилением в проспективной оценке атеросклеротического процесса в динамике терапии аторвастатином на примере сонных артерий // *Сибирский медицинский журнал (Томск).* – 2015. – Т. 30, № 2. – С. 96–101.
10. De Rotte A.A., Truijman M.T., van Dijk A.C. et al. Plaque components in symptomatic moderately stenosed carotid arteries related to cerebral infarcts: the plaque at RISK study // *Stroke.* – 2015. – Vol. 46, No. 2. – P. 568–571.
11. Naylor A.R., Schroeder T.V., Sillesen H. Clinical and imaging features associated with an increased risk of late stroke in patients with asymptomatic carotid disease // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2014. – Vol. 48, No. 6. – P. 633–640.
12. Ryu C.W., Jahng G.H., Shin H.S. Gadolinium enhancement of atherosclerotic plaque in the middle cerebral artery: relation to symptoms and degree of stenosis // *Am. J. Neuroradiol.* – 2014. – Vol. 35, No. 12. – P. 2306–2310.
13. Brinjikji W., Huston J., Rabinstein A.A. et al. Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability // *J. Neurosurg.* – 2016. – Vol. 24(1). – P. 27–42.
14. Wilens S.L. The comparative vascularity of cutaneous xanthomas and atheromatous plaques of arteries // *Am. J. Med. Sci.* – 1957. – Vol. 233, No. 1. – P. 4–9.
15. Глотов В.А. Искривление микрососудов и пластичность конфигурации микрососудистых сетей // *Математическая морфология.* – 1999. – Т. 3, № 2. – С. 94–104.
16. Тимина И.Е., Калинин Д.В., Чехоева О.А. и др. Ультразвуковое исследование атеросклеротической бляшки в сонных артериях с использованием контрастного препарата // *Медицинская визуализация.* – 2015. – № 1. – С. 126–132.
17. Усов В.Ю., Лукьяненко П.И., Архангельский В.А. и др. Парамагнитное контрастирование атеросклеротических поражений коронарных артерий при ЭКГ-синхронизированном исследовании сердца на открытых МРТ-сканерах // *Сибирский медицинский журнал (Томск).* – 2014. – Т. 29, № 2. – С. 52–56.
18. Усов В.Ю., Величко О.Б., Бородин О.Ю. и др. Оценка эндотелиальной проницаемости опухолей мозга методом динамической магнитно-резонансной томографии с контрастированием гадолинием на низкочастотном МР-томографе // *Вестник рентгенологии и радиологии.* – 2001. – № 3. – С. 22–29.

Поступила 21.06.2016

Сведения об авторах

Усов Владимир Юрьевич, докт. мед. наук, профессор, руководитель отделения рентгеновских и томографи-

ческих методов диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: mritomsk@yandex.ru.

Бобрикова Евгения Эдуардовна, младший научный сотрудник отделения рентгеновских и томографических методов диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: bobrikova.tomsk@gmail.com.

Максимова Александра Сергеевна, аспирант отделения рентгеновских и томографических методов диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: asmaximova@yandex.ru.

Ребенкова Мария Сергеевна, врач-патоморфолог отделения патоморфологии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: mariambf@mail.ru.

Роговская Юлия Викторовна, канд. мед. наук, заведующая отделением патоморфологии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

Белянин Максим Львович, канд. хим. наук, доцент кафедры биотехнологий и органической химии Национального исследовательского Томского политехнического университета.

Адрес: 634050, г. Томск, ул. Ленина, 43/2.

E-mail: m_belyanin@mail.ru.

Плотников Михаил Павлович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: pmp@cardio-tomsk.ru.

Кузнецов Михаил Сергеевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: kms@cardio-tomsk.ru.