

**С.В. Шевчук**Національний науковий  
центр «Інститут кардіології  
ім. М.Д. Стражеска»Український державний НДІ  
реабілітації інвалідів  
МОЗ України, Вінниця**Ключові слова:** системний  
червоний вовчак, молекула  
адгезії судинних клітин-1  
(VCAM-1), активність,  
дисфункція ендотелію.

# РІВЕНЬ РОЗЧИННОЇ МОЛЕКУЛИ АДГЕЗІЇ СУДИННИХ КЛІТИН (sVCAM) У ПАЦІЄНТІВ ІЗ СИСТЕМНИМ ЧЕРВОНИМ ВОВЧАКОМ: ЗВ'ЯЗОК З АКТИВНІСТЮ ЗАХВОРЮВАННЯ, ДИСФУНКЦІЄЮ ЕНДОТЕЛІЮ ТА АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

**Резюме.** Обстежені 84 хворих на системний червоний вовчак (СЧВ). Усім хворим проводили визначення вмісту сумарних антитіл до кардіоліпіну класу IgG, молекул адгезії судинних клітин-1 (VCAM-1, CD106), антитіл до Д-ДНК, сумарного показника активності запального процесу SLEDAI та інших рутинних маркерів активності запального процесу, окрім того оцінювали ендотелійзалежну вазодилатацію плечової артерії та товщину комплексу інтима-медіа загальної каротидної артерії. Встановлено, що у хворих на СЧВ відзначають підвищення вмісту sVCAM у сироватці крові та порушення процесів ендотелійзалежної вазодилатації, що є ознаками персистуючої активації ендотелію судин в умовах хронічного імунзапального процесу.

Молекула адгезії судинних клітин-1 (VCAM-1, CD106) — трансмембранний глікопротеїн 1-го типу з молекулярною масою 110 кД, що експресується на поверхні ендотеліальних клітин і макрофагів, активованих прозапальними цитокінами — фактором некрозу пухлини альфа та інтерлейкіном-1 $\beta$  (Александрова Е.Н. и соавт., 2002; Singh RJ et al., 2005). Розчинна VCAM-1 (sVCAM-1, sCD106) — екстрацелюлярний домен, який вивільняється у кров після активації ендотеліальних клітин. Вважають, що sVCAM-1 є маркером раннього атеросклерозу, відображає його важкість і тісно корелює з товщиною комплексу інтима-медіа каротидних артерій (De Caterina R. et al., 1997; Rohde L. et al., 1998). Результати багатьох досліджень засвідчують, що рівень sVCAM-1 достовірно зростає у хворих з атеросклеротичним ураженням судин при артеріальній гіпертензії, ішемічній хворобі серця, цукровому діабеті II типу, атеросклерозі церебральних та периферійних судин (De Caterina R. et al., 1997; Chen W.Q. et al., 2004; Simundic A.M. et al., 2004; Boulbou M. et al., 2005; Silvestro A. et al., 2005).

У пацієнтів із системним червоним вовчаком (СЧВ) захворюваність на ішемічну хворобу серця значно вища, ніж у загальній популяції (Manzi S. 1997). Хоча механізми раннього атерогенезу у даної категорії хворих остаточно не з'ясовані, провідна роль належить формуванню ендотеліальної дисфункції в умовах постійної стимуляції ендотеліальних клітин прозапальними чинниками (цитокінами, аутоантитілами, активованими лімфоїдними клітинами) (Bijl M., 2003).

Результатами ряду досліджень показано, що у хворих на СЧВ відзначають підвищення вмісту sVCAM-1 у сироватці крові, який корелює з активністю процесу за індексом SLEDAI, ШОЕ, рівнем фактору некрозу пухлини альфа, вмістом С-реактивного білка та антитіл до двоспіральної ДНК (Gattorno M. et al., 2000; Kaplanski G. et al., 2000; Александрова Е.Н. и соавт., 2002). У той же час не висвітленим залишається питання, чи може рівень sVCAM-1 відображати дисфункцію ендотелію у хворих на СЧВ і бути раннім маркером атеросклерозу.

Мета роботи — вивчити рівень розчинної молекули судинних клітин (sVCAM-1) залежно від ендотеліальної функції та УЗД-показників стану каротидних артерій у хворих на СЧВ.

## ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежені 84 хворих з достовірним діагнозом СЧВ за критеріями ACR (1997), серед них — 12 чоловіків та 72 жінки. Вік хворих становив від 19 до 57 років, середній вік — 42,5 $\pm$ 1,12 року. Тривалість захворювання — від 1 до 20 років і у середньому становила 8,3 $\pm$ 0,62 року. Діагноз встановлювали згідно з класифікацією, рекомендованою Асоціацією ревматологів України (2002). У контрольну групу увійшли 27 здорових осіб, репрезентативних за віком та статтю.

Активність СЧВ оцінювали за індексом SLEDAI (Liang M.H. et al, 1989; Bombardier C. et al, 1992). Лабораторними критеріями активності запального процесу вважали ШОЕ, рівень С-реактивного білка, серомукоїду, сіалових кислот у сироватці крові і т.д.

Вміст антитіл до двоспіральної ДНК у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням комерційного набору фірми «Calbiotech», Німеччина, згідно з інструкцією фірми-виробника.

Вміст сумарних антитіл до кардіоліпіну, фосфатидилсерину, фосфатидилінозиту та фосфатидилової кислоти класу IgG у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням комерційного набору фірми «ORGenTec», Німеччина, згідно з інструкцією фірми-виробника.

Вміст розчинної молекули адгезії судинних клітин (sVCAM-1) визначали імуноферментним методом з використанням комерційного набору фірми «Diacclone», Франція, згідно з інструкцією фірми-виробника.

Кров для дослідження отримували з літкової вени вранці натщесерце, після утворення згустку центрифугували при 3000 об/хв упродовж 15 хв, відбирали зразки сироватки крові, які до використання зберігали при температурі 20 °С.

Для вивчення ендотеліальної функції використовували ехолокацію високого розрішення та доплерографію плечової артерії, яку виконували як описано D. Celermajer та співавторами (1992). Ендотелійзалежну вазодилатацію оцінювали за зміною діаметра плечової артерії, який вимірювали до та після тимчасової оклюзії судини манжеткою тонометра (реактивна гіперемія). Локація плечової артерії асоціювалась з візуалізацією її внутрішнього діаметра та здійснювалась у середній третині плеча. Запис ехограм у В-режимі ехолокації та спектра потоків крові у режимі імпульсного доплерівського сканування виконували на ультразвуковому сканері «Sonoline 6000 C» (Medisison, Південна Корея) на 30, 60 та 90 с після декомпресії манжетки манометра. Критерієм адекватної ендотеліальної відповіді на ішемію вважали дилатацію плечової артерії вище 8% від вихідного діаметра судини через 30 с після декомпресії. Усі вимірювання ендотеліальної релаксації виконували з 8 до 10 годин ранку.

Товщину комплексу інтима-медіа визначали під час сканування загальної каротидної артерії у В-режимі ехолокації на відстані 2 см від біфуркації у діастолічну фазу при максимальному збільшенні.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері за допомогою стандартних статистичних програм Microsoft Excel для Windows-2000. Оцінювали середнє значення, стандартні помилки, достовірність відмінностей за критерієм Стьюдента, проводили парний кореляційний аналіз. Результати представлені як  $M \pm m$ .

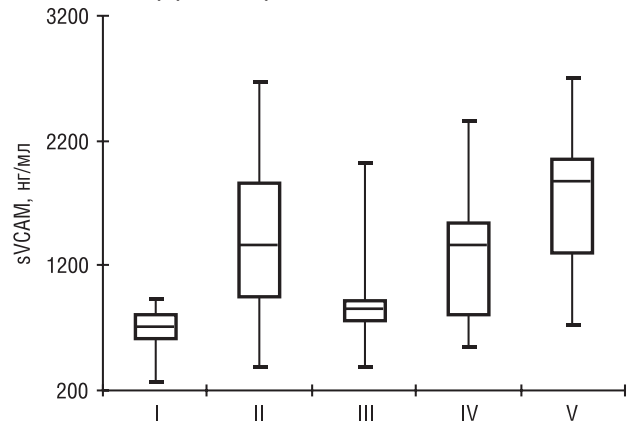
Ішемічну хворобу серця діагностовано у 20 (24%) хворих (гострі порушення мозкового кровообігу та транзиторні ішемічні атаки — у 12 хворих, ангінальний синдром — у 16, з них у 1 — перенесений інфаркт міокарда). У 30% обстежених нами хворих виявляли УЗД-верифікований атеросклероз каротидних артерій. У 57 — збільшення товщини комплексу інтима-медіа загальної каротидної артерії.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Усіх хворих за системою оцінки активності запального процесу SLEDAI було розподілено на 3 групи.

До 1-ї групи (найнижча активність запального процесу) увійшов 21 хворий на СЧВ, у цій досліджуваній групі активність не перевищувала 25-го перцентіля, до 2-ї групи (середня активність) — 43 хворих, у яких активність — 25–75 перцентілів, до 3-ї групи (максимальна активність) — 20 хворих на СЧВ, активність яких за цією системою перевищувала значення 75-го перцентіля.

Результати дослідження вмісту sVCAM у сироватці крові хворих на СЧВ та донорів наведені у табл. 1 та на рис. 1. Вміст sVCAM у здорових осіб коливався від 256 до 945 нг/мл і у середньому становив  $678,2 \pm 37,1$  нг/мл. Верхня межа норми (середнє +1 стандартне відхилення) для sVCAM становила 860 нг/мл, що у цілому відповідає рекомендаціям фірми-виробника.



**Рис. 1.** Концентрація розчинної молекули судинних клітин (sVCAM) у хворих на СЧВ та у здорових осіб  
Примітка. I – контроль, II – хворі на СЧВ, III – хворі з дилатацією плечової артерії >8%, IV – хворі з дилатацією плечової артерії 5–8%, V – хворі з дилатацією плечової артерії <5%. 50% результатів дослідження sVCAM представлені у середині боксів Tukey. Горизонтальна лінія у середині боксів відповідає медіані, нижня межа боксу – 25-му перцентилі, верхня межа боксу – 75-му перцентилі. Вертикальні лінії вверху та внизу боксів – 99% результатів визначення концентрації sVCAM.

**Таблиця 1**  
**Вміст розчинної молекули судинних клітин (sVCAM) у хворих на СЧВ та у донорів (M±m)**

Групи обстежених	sVCAM, нг/мл	Достовірність відмінностей (p) між групами
Здорові особи, n = 27	678,2±37,1	
Всі хворі на СЧВ, n = 84	1404,9±61,4	p<0,0001
Хворі з активністю запального процесу за SLEDAI нижче 25-го перцентіля (<13, n=21)	908,1±87,4	
Хворі з активністю запального процесу за SLEDAI від 25-го до 75-го перцентіля (13≤ – ≤ 23, n=43)	1444,6±85,9	p<0,001
Хворі з активністю запального процесу за SLEDAI вище 75-го перцентіля (>23, n=20)	1774,5±86,7	p<0,05
Хворі на СЧВ з дилатацією плечової артерії >8%, n=18	1020,1±98,1	
Хворі на СЧВ з дилатацією плечової артерії 5–8%, n=22	1201,2±114,4	p>0,05
Хворі на СЧВ з дилатацією плечової артерії <5%, n=44	1648,5±78,2	p<0,05

p – достовірність відмінностей стосовно попередньої групи.

У хворих на СЧВ вміст sVCAM коливався від 398 до 2727 нг/мл і у середньому становив  $1404,9 \pm 61,4$  нг/мл,

що достовірно перевищувало цей показник у контролі у 2,1 раза. Підвищення вмісту sVCAM виявлено у 66 (78,5%) хворих на СЧВ, рівень його зростав паралельно активності захворювання за системою SLEDAI. Так, вміст sVCAM при активності у межах 25–75-го перцентилія зріс на 59%, а при максимальній активності запального процесу (вище 75-го перцентилія) сироватковий рівень sVCAM підвищився на 95%, порівняно з хворими з мінімальною (нижче 25-го перцентилія) активністю за SLEDAI.

Встановлено, що з клініко-лабораторних показників активності захворюваності СЧВ, вміст sVCAM у сироватці крові прямо корелював з індексом SLEDAI ( $r=0,556$ ;  $p<0,05$ ), вмістом С-реактивного білка ( $r=0,430$ ;  $p<0,05$ ), ШОЕ ( $r=0,353$ ;  $p<0,05$ ). Нами не виявлено достовірного зв'язку кількості sVCAM у сироватці крові з рівнем антитіл до двоспіральної ДНК та рівнем сумарних антитіл до фосфоліпідів класу IgG, однак відзначали кореляцію з вмістом циркулюючих імунних комплексів ( $r=0,345$ ;  $p<0,05$ ).

Значні порушення ендотеліальної функції (дилатація плечової артерії на 30-й секунді нижче 5%) виявлено у 44 хворих на СЧВ, помірні порушення (дилатація плечової артерії на 30-й секунді 5–8%) — у 22 хворих, нормальну ендотеліальну відповідь (дилатація плечової артерії на 30-й секунді вище 8%) — у 20 хворих. У хворих на СЧВ відсоток вазодилатації на 30-й секунді достовірно обернено корелював з тривалістю захворювання ( $r=-0,238$ ;  $p<0,05$ ), віком пацієнтів ( $r=-0,284$ ;  $p<0,05$ ), індексом SLEDAI ( $r=-0,218$ ;  $p<0,05$ ) та товщиною комплексу інтима-медіа загальної каротидної артерії ( $r=-0,326$ ;  $p<0,05$ ).

У хворих з нормальною ендотеліальною відповіддю вміст sVCAM перевищував такий у здорових осіб у 1,5 раза, у хворих з помірними та значними порушеннями вазодилатації — в 1,8 та 2,4 раза відповідно. Виявлено, що у хворих із значними порушеннями ендотеліальної функції рівень sVCAM був достовірно вищим, ніж у хворих з нормальною ендотеліальною відповіддю чи у хворих з її помірними порушеннями (на 61,6 та 37,2% відповідно). Кількість sVCAM у сироватці крові у хворих на СЧВ достовірно зворотно корелювала з відсотком вазодилатації плечової артерії на 30-й секунді ( $r=-0,513$ ;  $p<0,05$ ) (рис. 2).

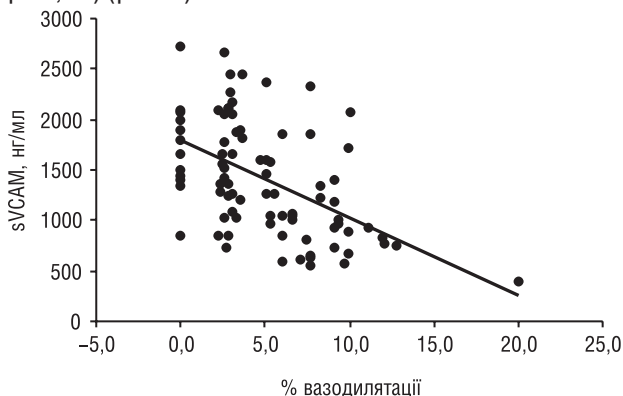


Рис. 2. Зв'язок між концентрацією sVCAM та ендотеліальною вазодилатацією плечової артерії у хворих на СЧВ

У хворих на СЧВ виявлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом sVCAM та товщиною комплексу інтима-медіа загальної каротидної артерії ( $r=0,374$ ;  $p<0,05$ ). Крім того, найвищі рівні sVCAM реєстрували у пацієнтів з УЗД-верифікованими атеросклеротичними ураженнями загальної каротидної артерії.

Таким чином, у хворих на СЧВ відзначають підвищення вмісту sVCAM у сироватці крові та порушення процесів ендотеліальної вазодилатації, що є ознаками персистуючої активації ендотелію судин в умовах хронічного імунізапального процесу.

Про підвищення рівнів клітинних молекул адгезії у сироватці крові та інших біологічних рідинах, про їх тісний зв'язок з іншими маркерами активності вказують результати інших досліджень. Так, при СЧВ розвиток ниркового васкуліту та люпус-нефриту супроводжується різким зростанням експресії VCAM-1 у нирковому ендотелії та підвищенням рівня sVCAM-1 у сироватці крові відповідно до важкості ураження нирок (Ho C. et al., 2003). За даними (Molad Y. et al., 2002) у хворих на СЧВ порівняно із здоровими рівень добової екскреції з сечею sVCAM-1 був значно вищим і тісно корелював з активністю захворювання (за SLEDAI) та індексом пошкодження (SLICC/ACR damage index). Автори вважають, що рівень екскреції з сечею sVCAM-1 значно більшою мірою відображає загальну активність СЧВ, ніж прояви люпус-нефриту. У хворих на СЧВ з ураженням ЦНС виявлено підвищення вмісту sVCAM-1 не лише у сироватці крові, а також у спинномозковій рідині (Baraczka K. et al., 2001).

Іншими дослідниками показано, що зростання вмісту sVCAM-1 у сироватці крові прямо корелює з ШОЕ, рівнем ФНП-альфа та розчинних рецепторів ФНП-альфа (p55 та p75), зворотно корелює з сироватковим рівнем комплекменту (C4), кількістю тромбоцитів та лейкоцитів (Gattorno M. et al., 2000).

## ВИСНОВКИ

1. У хворих на СЧВ порівняно з контролем виявляють істотне підвищення вмісту sVCAM у сироватці крові. Вміст sVCAM у сироватці крові у хворих на СЧВ достовірно корелює з такими клінічними та лабораторними показниками активності процесу (індекс SLEDAI, ШОЕ, рівень С-реактивного білка, вміст циркулюючих імунних комплексів).

2. Порушення ендотеліальної вазодилатації у хворих на СЧВ асоціюється з достовірним збільшенням кількості sVCAM у сироватці крові, особливо за умов високої активності запального процесу. Високий вміст sVCAM у сироватці крові у хворих на СЧВ асоціюється з розвитком атеросклерозу, оскільки достовірно корелює з товщиною комплексу інтима-медіа загальної каротидної артерії.

## ЛІТЕРАТУРА

Александрова Е.Н., Новиков А.А., Решетняк Т.М., Ключвина Н.Г., Решетняк Д.В., Самсонов М.Ю., Насонов Е.Л. (2002) Растворимые молекулы адгезии при антифосфолипидном синдроме, связанном с системной красной волчанкой, и первичном антифосфолипидном синдроме. Тер. Архив., 5: 23–27.

**Baraczka K., Nekam K., Pozsonyi T., Jakab L., Szongoth M., Sesztak M.** (2001) Concentration of soluble adhesion molecules (sVCAM-1, sICAM-1 and sL-selectin) in the cerebrospinal fluid and serum of patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus with central nervous involvement. *Neuroimmunomodulation*; 9(1): 49–54.

**Bijl M.** (2003) Endothelial activation, endothelial dysfunction and premature atherosclerosis in systemic autoimmune diseases. *Neth. J. Med. Sep.*, 61(9):273–277.

**Bombardier C., Gladman D.D., Urowith M.B., Caron D. Chang C.H.** (1992) Derivation of the SLEDAI. *Arthritis Rheum.*, 35: 630–640.

**Boulbou M.S., Koukoulis G.N., Makri E.D., Petinaki E.A., Gourgoulis K.I., Germenis A.E.** (2005) Circulating adhesion molecules levels in type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Int. J. Cardiol. Jan*; 98(1): 39–44.

**Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., Spiegelhalter D.J., Miller O.I., Sullivan I.D. et al.** (1992) Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 340: 1111–1115.

**Chen W.Q., Zhang Y., Zhang M., Ji X.P., Ding S.F., Chen Y.G., Li G.S., Li D.Q., Su H.J.** (2004) A correlation study of serum inflammatory factors and intravascular ultrasound features of atherosclerotic plaques in patients with angina pectoris // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. Jul 2; 84(13): 1062–1065.

**Gattorno M., Vignola S., Barbano G., Sormani M.P., Sabatini F., Buoncompagni A., Picco P., Pistoia V.** (2000) Tumor necrosis factor induced adhesion molecule serum concentrations in Henoch-Schonlein purpura and pediatric systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol. Sep*; 27(9): 2251–2255.

**Kaplanski G., Cacoub P., Farnarier C., Marin V., Gregoire R., Gatel A., Durand J.M., Harle J.R., Bongrand P., Piette J.C.** (2000) Increased soluble vascular cell adhesion molecule 1 concentrations in patients with primary or systemic lupus erythematosus-related antiphospholipid syndrome: correlations with the severity of thrombosis. *Arthr. Rheum.*, Jan; 43(1): 55–64.

**Liang M.H., Socher S.A., Larson M.G., Schur P.H.** (1989). Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arth. Rheum.*, 32(9): 1107–1118.

**Manzi S., Meilahn E.N., Rairie J.E. et al.** (1997) Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus. Comparison with Framingham Study. *Amer. J. Epidemiol.*, 145: 408–415.

**Raffaele De Caterina, Giuseppina Basta, Guido Lazzerini, Giulia Dell’Omo, Roberto Petrucci, Marco Morale, Franco Carmassi, Roberto Pedrinelli.** (1997) Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1 as a Biohumoral Correlate of Atherosclerosis. *Arterioscler., Thromb. and Vasc. Biol.*, 17: 2646–2654.

**Rohde L., Lee R., Rivero J., Jamacochian M., Arroyo L., Briggs W., Rifai N., Libby P., Creager M., Ridker P.** (1998) Circulating Cell Adhesion Molecules Are Correlated With Ultrasound-Based Assessment of Carotid Atherosclerosis. *Arterioscler., Thromb., and Vasc. Biol.*, 18: 1765–1770.

**Silvestro A., Brevetti G., Schiano V., Scopacasa F., Chiariello M.** (2005) Adhesion molecules and cardiovascular risk in peripheral arterial disease. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 improves risk stratification. *Thromb Haemost. Mar*; 93(3): 559–563.

**Simundic A.M., Basic V., Topic E., Demarin V., Vrkic N., Kunovic B., Stefanovic M., Begonja A.** (2004) Soluble adhesion molecules in acute ischemic stroke. *Clin. Invest. Med.*, Apr; 27(2): 86–92.

**Singh R.J., Mason J.C., Lidington E.A., Edwards D.R., Nuttall R.K., Khokha R., Knauper V., Murphy G., Gavrilovic J.** (2005) Cytokine stimulated vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) ectodomain release is regulated by TIMP-3. *Cardiovasc Res.* Jul 1, Epub 2005 Mar 29; 67(1): 39–49.

**Ho C.Y., Wong C.K., Li E.K., Tam L.S., Lam C.W.** (2003) Elevated plasma concentrations of nitric oxide, soluble thrombomodulin and soluble vascular cell adhesion molecule-1 in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford). Jan*; 42(1):117–122.

**Molad Y., Miroshnik E., Sulkes J., Pitlik S., Weinberger A., Monselise Y.** (2002) Urinary soluble VCAM-1 in systemic lupus erythematosus: a clinical marker for monitoring disease activity and damage. *Clin. Exp. Rheumatol. May–Jun*; 20(3): 403–406.

## УРОВЕНЬ РАСТВОРИМОЙ СОСУДИСТОЙ МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ (sVCAM) У БОЛЬНЫХ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ: СВЯЗЬ С АКТИВНОСТЬЮ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА, ДИСФУНКЦИЕЙ ЭНДОТЕЛИЯ И АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

**С.В. Шевчук**

**Резюме.** *Обследовано 84 больных с системной красной волчанкой (СКВ). Всем больным было проведено вычисление содержания суммарных антител к кардиолипину класса IgG, растворимой сосудистой молекулы адгезии (sVCAM), антител к Д-ДНК, суммарного показателя активности воспалительного процесса SLEDAI и других рутинных маркеров активности воспалительного процесса, кроме этого оценивали эндотелийзависимую вазодилатацию плечевой артерии и толщину комплекса интима-медиа общей каротидной артерии. Установлено, что у больных с СКВ определяют повышение содержания sVCAM в сыворотке крови и нарушение процессов эндотелийзависимой вазодилатации, что свидетельствует о персистирующей активации эндотелия сосудов в условиях хронического иммуновоспалительного процесса.*

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, клеточная молекула адгезии сосудистых клеток (VCAM-1), активность, дисфункция эндотелия.

## THE LEVEL OF SOLUBLE VASCULAR ADHESION MOLECULE (sVCAM) IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: RELATION TO THE INFLAMMATORY ACTIVITY, ENDOTHELIUM DYSFUNCTION AND ATHEROSCLEROSIS

**V. Shevchuk**

**Summary.** *84 SLE patients with different degree of inflammatory process activity were studied. The calculation of summary antibody levels to IgG class cardiolipin, vascular adhesion molecule (sVCAM), antibodies to D-DNA summary index of inflammatory process SLE activity and other routine markers. The investigations showed SLE patients have sVCAM elevation level in blood serum and disorder of endothelial dependent vasodilatation process confirming persisting activation of endothelial vessels in chronic immune in inflammatory process.*

**Key words:** systemic lupus erythematosus, activity, vascular adhesion molecule (sVCAM), endothelial dysfunction.

### Адреса для листування:

Шевчук Сергій Вікторович  
03680, Київ, вул. Народного ополчення, 5  
Національний науковий центр  
«Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»