

Эндотелиальная дисфункция и сахарный диабет 2 типа: новые маркеры ранней диагностики

Хрипун И. А., Моргунов М. Н., Воробьев С. В., Терентьев В. П., Коган М. И.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Ростов-на-Дону, Россия

Цель. Определить клиническую ценность новых ультразвуковых и биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) у мужчин с сахарным диабетом 2 типа (СД-2).

Материал и методы. Обследованы 200 мужчин с СД-2, из которых отобраны 112 пациентов (средний возраст 51,7±6,7 лет) с нормальной вазореактивностью, определяемой по методу Celermajer D. (1994). Функцию эндотелия оценивали ультразвуковым исследованием артериальной вазореактивности плечевой артерии (ПА) в ходе теста с реактивной гиперемией и определением протеомных маркеров ЭД — оксида азота, эндотелиальной синтазы оксида азота 3 типа (eNOS3), молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1, p-селектина, e-селектина, резистина, остеопротегерина, иммуноферментным методом. Пациенты разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия полиморфизма с.582+353_379del гена eNOS3.

Результаты. Несмотря на отсутствие признаков ЭД по данным стандартного теста с реактивной гиперемией, у больных с наличием делеции 27 пары нуклеотидов в 4 интроне некодирующей области гена eNOS3 было обнаружено повышение концентраций молекул адгезии VCAM-1 на 27% и ICAM-1 на 22,9%, а также снижение

уровня eNOS3 на 55,7%, что сопровождалось замедлением на треть времени наступления максимальной вазодилатации ПА в ходе теста в сравнении с мужчинами, не имеющими данного полиморфизма. Выявлены достоверные положительные корреляционные связи времени наступления максимальной вазодилатации с протеомными маркерами ЭД ICAM-1 и VCAM-1.

Заключение. Впервые найден комплекс показателей — время наступления максимальной вазодилатации ПА в сочетании с увеличением концентраций протеомных маркеров ICAM-1, VCAM-1 и снижением уровня eNOS3, который отражает наличие ЭД раньше, чем изменение диаметра ПА в ходе теста с реактивной гиперемией.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, сахарный диабет 2 типа, артериальная вазореактивность, эндотелий-зависимая вазодилатация, полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(5): 59–63
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-59-63>

Поступила 16/06-2016

Принята к публикации 27/06-2016

Endothelial dysfunction and 2 type diabetes: novel markers for earlier diagnostics

Khripun I. A., Morgunov M. N., Vorobyov S. V., Terentiev V. P., Kogan M. I.

Rostov State Medical University of the Ministry of Health, Rostov-na-Donu, Russia

Aim. To assess clinical significance of the novel ultrasound and biochemical markers of endothelial dysfunction (ED) in men with 2 type diabetes (DM2).

Material and methods. Totally, 200 males studied, with DM2, of those 112 selected (mean age 51,7±6,7 y.) with normal vascular reactivity by Celermajer D. (1994). function of endothelium was assessed by ultrasound study of arterial vessel reactivity of brachial artery (BA) during the test with reactive hyperaemia and proteomic markers of ED — nitric oxide, endothelial nitric oxide synthase type 3 (NOS3), adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, p-selectin, e-selectin, resistin, osteoprotegerin, immune-enzyme assay. Patients were selected to 2 groups by presence or absence of polymorphism c.582+353_379del gene eNOS3.

Results. Regardless the absence of ED signs by standard test with reactive hyperaemia, patients with deletion of 27 pair of nucleotides in 4 intron of non-coding area of eNOS3 gene had increased concentrations of adhesion molecules VCAM-1 by 27% and ICAM-1 by 22,9%, as the

decrease of eNOS3 by 55,7%, that followed by slowed maximum vasodilation of BA during the test, comparing to the males not having this polymorphism. The significant positive correlations found of the time of maximum vasodilation development with proteomic markers of ED ICAM-1 and VCAM-1.

Conclusion. For the first time, a complex of parameters established — time to maximum BA dilation with increased concentration of proteomic markers ICAM-1, VCAM-1 and decrease of eNOS3 that points on the role of ED earlier than BA diameter changes during the reactive hyperaemia test.

Key words: endothelial dysfunction, 2 type diabetes, arterial vascular reactivity, endothelium-dependent vasodilation, polymorphism of endothelial nitric oxide synthase.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(5): 59–63
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-5-59-63>

АД — артериальное давление, ПА — плечевая артерия, СД — сахарный диабет, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ЭД — эндотелиальная дисфункция, ЭЗВД — эндотелий-зависимая вазодилатация, eNOS3 — эндотелиальная синтаза оксида азота 3 типа, NO — оксид азота.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: khripun.irina@gmail.com

[Хрипун И. А. — к. м. н., доцент кафедры эндокринологии с курсом детской эндокринологии ФПК и ППС, Моргунов М. Н. — к. м. н., ассистент кафедры ультразвуковой диагностики, Воробьев С. В. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии с курсом детской эндокринологии ФПК и ППС, Терентьев В. П. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 1, Коган М. И. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой урологии и репродуктивного здоровья с курсом детской урологии и андрологии ФПК и ППС.]

По данным Международной Диабетологической Федерации, от сахарного диабета (СД) в мире ежегодно умирает ~5 млн человек, что наряду с его широкой распространенностью, позволяет отнести СД к одному из самых опасных заболеваний современности [1]. Причиной смерти является не гипергликемия, а сосудистые осложнения СД, формирование которых запускается задолго до установления диагноза СД. Еще более драматически выглядят сведения о том, что, предположительно, каждый второй взрослый не знает о существовании у него СД [1]. По некоторым данным, 7-12 лет занимает временной интервал от первого появления гипергликемии и клинической симптоматики до диагностики СД 2 типа (СД-2) [2]. В этот период времени начинает формироваться эндотелиальная дисфункция (ЭД), которая, по сути, является стартовым механизмом в развитии любой сосудистой патологии, в т.ч. и сосудистых осложнений СД [3, 4]. И также как гипергликемия в становлении СД, ЭД появляется задолго до клинических симптомов сердечно-сосудистой патологии [4, 5]. Именно поэтому актуальным является поиск легко воспроизводимых в клинической практике диагностических методов, направленных на наиболее раннее выявление ЭД у больных СД [6].

Предполагают, что стартовым механизмом ЭД является нарушение секреторной активности клеток эндотелия [3, 4]. Ежегодно пополняется когорта биологически активных веществ, вырабатываемых эндотелиоцитами и участвующих в развитии ЭД, наиболее значимыми из которых являются молекулы оксида азота (NO), e- и p-селектины, эндотелин, резистин, кадгерин, ICAM-1, VCAM-1, VEGF-1, которые взаимодействуют с гладкомышечными клетками сосудов и клетками крови, способствуя вазоконстрикции или вазодилатации, что контролирует регуляцию кровотока во всех органах и тканях [7, 8]. Несмотря на доказанную диагностическую ценность ряда маркеров, играющих роль в инициации и прогрессии патологических состояний, в основе которых лежит ЭД на ранней доклинической стадии [5, 8], широкого применения они в рутинной практике не получили [6].

Следует подчеркнуть роль инструментальных методов в оценке функции эндотелия, наиболее приемлемым из которых для клинического использования является доплерографическое исследование плечевых артерий (ПА) с выполнением функциональных проб, в т.ч. пробы с реактивной гиперемией [9, 10]. В основе пробы лежит расширение диаметра ПА, в ответ на ее кратковременную компрессию при помощи манжеты, обусловленное секретацией эндотелием NO, что позволяет судить об эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) ПА. В настоящее время, изменение диаметра ПА

в ходе пробы с реактивной гиперемией является общепринятым диагностическим критерием ЭД. Неинвазивность и общедоступность сделали данное исследование незаменимым в оценке сосудодвигательной функции эндотелия в клинической практике.

Известно, что NO-синтетическая функция эндотелия находится под влиянием фермента эндотелиальной NO-синтазы 3 типа (eNOS3) [11], регуляция активности которого генетически обусловлена. К настоящему времени установлено 4 полиморфных маркера гена eNOS3, наименее изученным из которых является делеция 27 пары нуклеотидов в 4 интроне некодирующей области гена *eNOS3*. В современной литературе описано влияние полиморфизма с.582+353_379del в гене *eNOS3* на формирование атеросклероза и артериальной гипертензии [12], однако его роль в становлении сосудистых осложнений СД не изучена. Ранее было показано, что наличие данного полиморфизма приводит к уменьшению максимального диаметра ПА в ходе теста с реактивной гиперемией и снижению выраженности ЭЗВД сосудов [13]. В настоящем исследовании были обследованы пациенты, не имеющие по общепринятым критериям нормы ультразвуковых признаков ЭД.

Цель исследования — определить клиническую ценность новых ультразвуковых и биохимических маркеров ЭД у мужчин с СД-2.

Материал и методы

Первоначально для отбора пациентов с нормальной функцией эндотелия по данным ультразвукового исследования артериальной вазореактивности по методу Celermajer D. (1994) были обследованы 200 мужчин в возрасте 40-65 лет с СД-2. Все пациенты до начала процедур исследования подписали форму информированного согласия, одобренную Локальным Этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета. После проведения теста с реактивной гиперемией [10] в исследование включены 112 пациентов (средний возраст 51,7±6,7 год) с ЭЗВД ПА >10%, которые были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия у них полиморфизма с.582+353_379del в гене *eNOS3*. I группу составили 86 мужчин с СД-2 и отсутствием полиморфизма в гене *eNOS3* (генотип N/N). II группа была представлена 26 пациентами с СД-2 и наличием делеции 27 пары нуклеотидов в 4 интроне некодирующей области гена *eNOS3* (с.582+353_379 del) (генотип N/del). Группы были сопоставимы по возрасту, показателям систолического и диастолического артериального давления (АД), индексу массы тела и длительности течения СД-2.

Забор крови для выполнения лабораторных анализов производили строго натощак. Для генетического исследования венозную кровь отправляли в лабораторию ДНК-диагностики ФГБНУ «МГНЦ» (г. Москва). Для проведения иммуноферментных исследований кровь центрифугировали и сыворотку замораживали при температуре -20° С. Для оценки секреторной функции эндотелия изучены уровни NO, eNOS3, ICAM-1, VCAM-1, p-селекти-

Сравнительный анализ показателей секреторной функции эндотелия

Показатель	Группа I	Группа II	p
NO, мкМоль/л	165,3 [133,1; 284,5]	166,1 [119,0; 173,9]	0,1
Эндотелиальная синтаза NO 3 типа, пг/мл	211,3 [101,6; 444,3]	135,7 [59,7; 191,7]	0,007
VCAM-1, нг/мл	590,0 [450,5; 862,0]	752,5 [512,5; 1170,5]	0,03
ICAM-1, нг/мл	367,1 [282,0; 415,8]	451,4 [360,1; 488,8]	0,02
Е-селектин, нг/мл	52,3 [20,7; 83,9]	60,5 [32,9; 100,3]	0,064
Р-селектин, нг/мл	657,0 [530,7; 781,2]	715,4 [559,9; 864,4]	0,36
Остеопротегерин, пмоль/л	2,94 [1,3; 4,7]	3,87 [2,0; 6,4]	0,07
Резистин, нг/мл	2,6 [1,7; 5,2]	3,7 [3,1; 5,2]	0,13

на, е-селектина, резистина, остеопротегерина при помощи лабораторных наборов для иммуноферментного анализа eBioscience (Австрия). Определение содержания NO в сыворотке крови осуществляли расчетным методом путем вычисления разности нитритов и нитратов — продуктов метаболизма NO, в соответствии с рекомендациями производителя.

Всем пациентам проводили молекулярно-генетическое исследование на наличие делеции 27 пары нуклеотидов в 4 интроне некодирующей области гена *eNOS* (с.582+353_379 del). Для определения полиморфизма гена *eNOS3* геномную ДНК выделяли из 2 мл венозной крови с помощью набора QIAamp DNA Midi Kit (“Qiagen”). Полимеразную цепную реакцию производили в амплификаторе “Biometra” (BIOMETRA) с использованием набора “NOS3” для определения полиморфизма с.582+353_379 del в гене *eNOS3*.

Ультразвуковое исследование артериальной вазореактивности осуществляли с помощью теста реактивной гиперемии и пробы с сублингвальным приемом нитроглицерина. Для получения изображения ПА и измерения ее диаметра использовали ультразвуковую систему Philips HD 11, оснащенную линейным датчиком с фазированной решеткой (частота 7,0 МГц). На верхнюю треть плеча одевали манжету с давлением, превышающим на 40 мм рт.ст. систолическое АД в ПА. Компрессию сохраняли в течение 5 мин, затем резко снижали давление в манжете, вызывали быструю декомпрессию, что приводило к увеличению кровотока и изменению диаметра ПА. В режиме двухмерного звукового сканирования фиксировали изменения в диаметре ПА в ответ на увеличивающийся поток крови при проведении пробы с реактивной гиперемией ЭЗВД и в ответ на сублингвальный прием 500 мкг нитроглицерина (эндотелий-независимая вазодилатация). ЭЗВД, как характеристику эндотелий-зависимого ответа рассчитывали, как отношение изменения диаметра ПА в течение реактивной гиперемии к диаметру артерии в покое, выраженному в процентах к исходному диаметру. Нормальным значением в ответ на пробу с реактивной гиперемией является 10%; снижение данного показателя свидетельствует о наличии ЭД [8, 10]. Однако помимо стандартной оценки диаметра ПА в ходе теста с реактивной гиперемией производили измерение времени наступления максимальной вазодилатации ПА [14]. В ходе исследования диаметр ПА измеряли 10 раз: исходно, через 15 сек, 30 сек, 1 мин, 1 мин 30 сек, 2 мин, 3 мин, 4 мин, 5 мин и 10 мин после декомпрессии.

Все переменные были проверены на нормальность распределения по критерию Колмогорова–Смирнова. Непараметрические данные анализировали при помощи U-критерия Манна–Уитни для двух независимых групп. Непараметрические данные представлены в виде медиан, нижнего и верхнего квартилей Me [LQ; UQ], а параметрические данные — в виде среднего и стандартного отклонения $M \pm m$. Корреляционные связи признаков оценены ранговой корреляцией Спирмена. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Статистика 11. Результаты считали статистически достоверными при значении для $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Обе группы пациентов сопоставимы не только по уровням систолического и диастолического АД, антропометрическим данным, но также и по метаболическим показателям: средние показатели гликемии натощак, гликированного гемоглобина, данные липидограммы, статистически значимо между группами не отличаются.

Уровни NO в группах сравнимы, а концентрация *eNOS3* достоверно выше на 55,7% в I группе по сравнению со II-ой. Анализ биохимических показателей функции эндотелия представлен в таблице 1. При сравнительной оценке таких маркеров ЭД, как р-селектин, е-селектин, резистин, остеопротегерин статистически значимых различий между группами не выявлено. Однако получено достоверное увеличение у пациентов II группы концентраций молекул адгезии VCAM-1 (752,5 [512,5; 1170,5] vs 590,0 [450,5; 862,0] нг/мл) и ICAM-1 (451,4 [360,1; 488,8] vs 367,1 [282,0; 415,8] нг/мл) по сравнению с I группой.

Таким образом, несмотря на отсутствие ЭД у всех пациентов по данным теста с реактивной гиперемией, установлено нарушение секреторной функции эндотелия по биохимическим маркерам ICAM-1 и VCAM-1, что сопровождалось уменьшением активности фермента *eNOS3* у больных II группы по сравнению с I группой.

При оценке результатов теста с реактивной гиперемией выявлены закономерности, представленные в таблице 2. Несмотря на то, что базальный

Сравнительный анализ показателей сосудодвигательной функции эндотелия

Показатель	Группа I	Группа II	p
Базальный диаметр ПА, мм	4,7 [4,2; 5,0]	4,5 [4,3; 4,8]	0,3
Максимальный диаметр ПА в ходе пробы, мм	5,3 [4,9; 5,6]	5,0 [4,8; 5,3]	0,02
ЭЗВД ПА в ходе пробы, %	13,9 [11,9; 17,0]	13,0 [11,4; 15,9]	0,2
Время наступления максимальной вазодилатации ПА, сек	90,0 [60,0; 90,0]	120,0 [90,0; 180,0]	0,0001

диаметр ПА в группах I и II статистически значимо не отличался, в ходе пробы максимальный диаметр ПА при ЭЗВД был достоверно ($p=0,02$) больше на 6% в I группе по сравнению с группой II. Вместе с тем, выраженность ЭЗВД ПА в ходе пробы с реактивной гиперемией, и была выше в I группе, статистически значимо между группами не отличалась. Таким образом, на основании анализа данных стандартного теста с реактивной гиперемией можно было судить не только об отсутствии ЭД, но и о сопоставимой сосудодвигательной функции эндотелия у пациентов двух групп. Для расширения представлений о механизмах ЭД были проанализированы временные параметры развития ЭЗВД. При оценке времени наступления максимальной вазодилатации после декомпрессии, установлено, что у пациентов с делецией 27 пары нуклеотидов в 4 интроне некодирующей области гена *eNOS3*, данный показатель был больше (120,0 [90,0; 180,0] сек), чем у пациентов без полиморфизма с.582+353_379del в гене *eNOS3* (90,0 [60,0; 90,0] сек) с высокой степенью достоверности ($p=0,0001$). Следовательно, можно констатировать, что замедление ЭЗВД наряду с повышением уровней молекул адгезии у пациентов II группы по сравнению с I группой, отражает начальные признаки формирования ЭД, не фиксируемые общепринятым методом оценки артериальной вазореактивности.

Подтверждают это данные корреляционного анализа, который выявил статистически значимые ($p<0,05$) взаимосвязи времени наступления максимальной вазодилатации ПА в ходе теста с реактивной гиперемией и маркеров дисфункции эндотелия ICAM-1 ($r=0,78$), VCAM-1 ($r=0,67$) и p-селектина ($r=0,51$) во II группе. Достоверными были корреляции показателя артериальной вазореактивности с молекулами ICAM-1 ($r=-0,58$ в I группе и $r=-0,49$ во II группе) и резистином ($r=-0,43$ в I группе и $r=-0,75$ во II группе).

ЭЗВД имеет не только амплитудные, но и временные характеристики, которые должны учитываться при комплексной оценке сосудодвигательной функции эндотелия.

Впервые был продемонстрирован новый показатель ЭД — время наступления максимальной вазодилатации ПА, который фиксирует самые начальные признаки нарушения функции эндотелия, даже при нормальном приросте диаметра ПА в ответ на тест с реактивной гиперемией. Простота выполнения и отсутствие дополнительных затрат в диагностике данного критерия дает большие перспективы в его изучении у пациентов с формирующейся ЭД при различной патологии.

В последние годы внимание исследователей привлекает проблема взаимосвязи возрастных изменений, в т.ч. и гормональных, с функцией эндотелия. Особая роль уделяется влиянию ослабления активности половых гормонов на эндотелий и формированию сосудистой патологии у мужчин и женщин. Выявление признаков ЭД у мужчин с андрогенным дефицитом [15], обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на изучение показателя — времени наступления максимальной вазодилатации ПА в ходе теста с реактивной гиперемией — у этой когорты больных.

Заключение

Замедление скорости развития вазодилатации ПА у пациентов с СД-2 с наличием полиморфизма с.582+353_379del в гене *eNOS3* происходит достоверно раньше, чем уменьшение прироста диаметра ПА в ходе теста с реактивной гиперемией, что позволяет его отнести к начальным признакам формирования ЭД.

Впервые найден комплекс показателей — время наступления максимальной вазодилатации ПА в сочетании с увеличением концентраций протеомных маркеров ICAM-1, VCAM-1 и снижением уровня *eNOS3* — который отражает наличие ЭД достоверно раньше, чем изменение диаметра ПА в ходе теста с реактивной гиперемией.

Благодарности: Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, в рамках гранта № 14-25-00052.

Литература

1. IDF Diabetes Atlas. 7-th edition. 2015. Available from: www.idf.org/diabetesatlas/7e/
2. Engelgau MM, Narayan KM, Herman WH. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes care* 2000; 23(10): 1563-80.
3. Polovina MM, Potpara TS. Endothelial dysfunction in metabolic and vascular disorders. *Postgrad Med* 2014; 126(2): 38-53.
4. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2003; 23: 168-75.
5. Ruggiero D, Paolillo S, Ratta GD, et al. Endothelial function as a marker of pre-clinical atherosclerosis: assessment techniques and clinical implications. *Monaldi Arch Chest Dis* 2013; 80(3): 106-10.
6. Khripun IA, Gusova ZR, Ibishov HS, et al. Endothelial dysfunction in men — a clinical view (literature review). *Bulletin of Siberian medicine* 2014; 4: 19-22. Russian (Хрипун И.А., Гусова З.Р., Ибишев Х.С. и др. Эндотелиальная дисфункция у мужчин — взгляд клинициста (обзор литературы). *Бюллетень сибирской медицины* 2014; 4: 19-22).
7. Flammer AJ, Luscher TF. Three decades of endothelium research: from the detection of nitric oxide to the everyday implementation of endothelial function measurements in cardiovascular diseases. *Swiss Med Wkly* 2010; 140: 13122.
8. Manual Cardiology in four volumes. Volume 2: Methods for diagnosing cardiovascular disease. Pod red. E.I. Chazova. M.: Praktika; 2014. Russian (Руководство по кардиологии в четырех томах. Том 2: Методы диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. Под ред. Е.И. Чазова. М.: Практика; 2014).
9. Harris RA, Nishiyama SK, Wray DW, et al. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation. *Hypertension* 2010; 55: 1075-85.
10. Arrebola-Moreno AL, Laclaustra M, Kaski JC. Noninvasive assessment of endothelial function in clinical practice. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65(1): 80-90.
11. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J* 2012; 33(7): 829-337, 837a-837d.
12. Vecoli C. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in cardiovascular disease. *Vitam Horm* 2014; 96: 387-406.
13. Khripun IA, Vorobyev SV, Morgunov MN, et al. Genetic aspects in formation of disturbance of endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Medical news of North Caucasus* 2015; 10(4): 339-43. Russian (Хрипун И.А., Воробьев С.В., Моргунов М.Н. и др. Генетические аспекты формирования нарушения функции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2015; 10(4): 339-43).
14. Khripun IA, Morgunov MN, Vorobyev SV, et al. A screening method of patients with type 2 diabetes at risk for the development of endothelial dysfunction. *Zayavka na patent registratsionnyiy nomer 2015140824 ot 24.09.2015*. Russian (Хрипун И.А., Моргунов М.Н., Воробьев С.В. и др. Способ отбора пациентов с сахарным диабетом 2 типа в группу риска по развитию эндотелиальной дисфункции. Заявка на патент регистрационный номер 2015140824 от 24.09.2015).
15. Khripun IA, Vorobyev SV, Puzyreva VP, et al. Dysfunction of endothelium, as a result of androgen deficiency in men with type 2 diabetes. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* 2015; 6: 220. Russian (Хрипун И.А., Воробьев С.В., Пузырева В.П. и др. Дисфункция эндотелия, как следствие андрогенного дефицита у мужчин с сахарным диабетом 2 типа. *Современные проблемы науки и образования* 2015; 6: 220).

ВНИМАНИЕ!

Открыта подписка на 2017 год на журналы.
Подписка на 2017г через сайт издательства*

Российский кардиологический журнал 2017

Электронная версия

(зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)

12 номеров

(годовая подписка)

1200-00 руб

Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017

Электронная версия

(зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)

6 номеров

(годовая подписка)

600-00 руб

* Стоимость подписки по прайсу издательства. Подписка осуществляется через сайт www.ros cardio.ru. Оплата подписки осуществляется наличными в отделении Сбербанка (платежное поручение распечатывается через сайт) или электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном — МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами).

ЭЛЕКТРОННАЯ ПОДПИСКА ЭТО:

- Доступ к последнему номеру журнала до его выхода из печати
- Постатейный доступ к содержанию
- Скачивание в формате PDF, распечатка и копирование
- Возможность формировать ссылки для цитирования
- Мобильная версия сайта для планшетов и сотовых телефонов.