

Показатели окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и шаперонной активности в зависимости от длительности ишемической болезни сердца

Ю. А. Котова, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии
А. А. Зуйкова, д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической терапии
А. Н. Пашков, д.б.н., проф., зав. кафедрой биологии
Н. В. Страхова, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии
О. Н. Красноруцкая, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко»
Минздрава России, г. Воронеж

Indicators of oxidative stress, endothelial dysfunction and chaperone activity, depending on duration of coronary heart disease

Yu. A. Kotova, A. A. Zuykova, A. N. Pashkov, N. V. Strakhova, O. N. Krasnorutskaya
Voronezh State Medical University n.a. N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

Резюме

Цель исследования. Изучение изменения в сыворотке крови показателей окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и шаперонной активности у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от длительности течения основного заболевания. Материалы и методы. В исследование включен 161 пациент, они были разделены на группы по длительности течения заболевания: I группа — пациенты со стажем заболевания 5 и менее лет; II группа — пациенты со стажем ИБС от 5 до 10 лет; III группа — пациенты, страдающие ИБС от 10 до 15 лет; IV группа — с длительностью ИБС от 15 до 20 лет; V группа — длительность ИБС от 20 до 25 лет; VI группа — с длительностью ИБС более 25 лет. Результаты исследования. При сравнении изучаемых показателей от длительности течения заболевания также установлены достоверные различия между всеми группами по показателями активности супероксиддисмутазы, шаперонной активности, окисленных модифицированных белков нейтрального характера. По уровню гомоцистеина значимых различий получено не было. Полученные результаты свидетельствуют о выраженности процессов свободнорадикального окисления, их усиления из-за снижения шаперонной активности, а также об истощении антиоксидантных сил. Установлены достоверные корреляционные связи как во всей выборке пациентов, так и в каждой группе в отдельности между длительностью течения заболевания и показателями шаперонной активности, активности супероксиддисмутазы, показателями окислительной модификации белков.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, окислительный стресс, шаперонная активность, эндотелиальная дисфункция.

Summary

Objective. The aim of the study was to study changes in serum parameters of oxidative stress, endothelial dysfunction and chaperone activity in patients with coronary artery disease, depending on the duration of the underlying disease. Materials and methods. The study included 161 patients who are divided into groups by the duration of the disease: 1st group — patients with experience of the disease 5 years or less; 2nd group — patients with experience of IHD from 5 to 10 years; 3rd group — patients suffering from IHD more than 10 years and up to 15 years; 4th group — with duration of IHD from 15 to 20 years; 5th group — the duration of IHD from 20 to 25 years; 6th group — with a duration of IHD more than 25 years. Research results. When comparing the studied parameters from the duration of the disease course, significant differences between all groups were also established in terms of superoxide dismutase activity, chaperone activity, oxidized modified neutral proteins. There were no significant differences in homocysteine levels. The results obtained indicate the severity of free radical oxidation processes, their strengthening due to the decrease in chaperone activity, as well as the depletion of antioxidant forces. Significant correlations were established both in the entire sample of patients and in each group separately between the duration of the disease and the parameters of chaperone activity, superoxide dismutase activity, and the indicators of oxidative modification of proteins.

Key words: coronary heart disease, oxidative stress, chaperone activity, endothelial dysfunction.

Введение

В структуре сердечно-сосудистых заболеваний ведущее место занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС), распространенность и смертность от осложнений которой остаются высокими на территории Российской Федерации [1, 2]. Патоморфологической основой ИБС является коронарный атеросклероз [3]. В последние годы во многих зарубежных и российских публикациях подчер-

кивается комплексный характер развития атеросклероза. В атерогенезе все большее значение отводится дислипотеинемии, процессам окисления, воспаления, эндотелиальной дисфункции [4–7].

Нарушением баланса между факторами релаксации и констрикции и является эндотелиальная дисфункция. Существуют ряд факторов риска, которые доказанно влияют на разви-

тие атеросклероза, также оказывают действие на формирование эндотелиальной дисфункции [8].

Одним из таких факторов является гомоцистеин. Гомоцистеин оказывает прямое повреждающее действие на эндотелий сосудов, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, стимулирует тромбообразование, а также повышает митотическую активность гладкомышечных клеток [9].

Отмечено, что при ИБС снижается внутриклеточная защита от активных форм кислорода (АФК) в первую очередь за счет снижения уровня ключевого фермента антиоксидантной системы супероксиддисмутазы (СОД) [10].

Изменения равновесия между про- и антиоксидантной системами приводят к образованию наиболее ранних маркеров повреждения клетки — окисленных модифицированных белков [11, 12, 13]. Стоит отметить, что окислительный стресс может активировать белки теплового шока, тем самым повышая их продукцию [14, 15].

Кроме того, все больше данных в литературе, что гомоцистеин доказанно влияет на развитие атеросклероза за счет формирования эндотелиальной дисфункции [16].

В отличие от клинико-инструментальных методов диагностики атеросклероза, его лабораторная диагностика четко не обозначена.

Целью работы явилось изучение изменения в сыворотке крови показателей окислительного стресса, гомоцистеина и шаперонной активности у пациентов с ИБС в зависимости от длительности течения основного заболевания.

Материалы и методы

В исследовании принял участие 161 пациент, в том числе 76 мужчин и 85 женщина в возрасте от 28 до 73 лет (средний возраст $65,6 \pm 12,0$ года), находившихся на лечении в кардиологическом отделении № 2 БУЗ ВО «ВГКБ СМП № 1».

Процедура исследования соответствовала этическим стандартам локального и национального комитетов, отвечающих за эксперименты на людях, а также требованиям Хельсинкской декларации 1975 года в редакции 2008 года. Все пациенты давали добровольное информированное согласие на обследование. Критерием включения пациента в исследование служило наличие подтвержденного диагноза «ишемическая болезнь сердца». Критерии исключения: наличие декомпенсированной сердечной недостаточности, онкологические за-

болевания, острые инфекционные заболевания, острая и хроническая печеночная и почечная недостаточность, сахарный диабет второго типа.

Все больные ИБС ($n = 161$) были разделены на группы по длительности течения заболевания. Для более четкой динамики изменения исследуемых показателей все пациенты были подразделены на шесть групп.

В первую группу вошли 36 пациентов со стажем заболевания пять и менее лет, в том числе 15 пациентов со стабильной стенокардией, 14 больных с нестабильной стенокардией, 7 — острым инфарктом миокарда.

Во вторую группу были включены 39 больных со стажем ИБС от 5 до 10 лет: 17 больных, страдающих стабильной стенокардией, 16 — нестабильной стенокардией, 6 — острым инфарктом миокарда.

Третью группу составили 24 пациента, страдающих ИБС от 10 лет до 15 лет, а именно: 15 больных стенокардией (10 — стабильной, 5 — нестабильной), 6 больных с острым инфарктом миокарда, 3 — с постинфарктным кардиосклерозом.

Четвертая группа сравнения была сформирована из 34 пациентов с длительностью ИБС от 15 до 20 лет. В этой группе оказалось по 12 больных стабильной и нестабильной стенокардией, 9 пациентов с острым инфарктом миокарда и 1 больной с постинфарктным кардиосклерозом.

Длительность ИБС от 20 до 25 лет (5 группа) была определена у 17 больных стенокардией, в том числе у 9 больных со стабильной и 8 больных с нестабильной стенокардией.

11 человек имели длительность ИБС более 25 лет (6 группа). В этой группе оказались 3 больных со стабильной стенокардией, 4 пациента с нестабильной стенокардией, 3 больных с острым инфарктом миокарда и 1 пациент с постинфарктным кардиосклерозом.

Определение окислительной модификации белков в сыворотке крови проводили по методике Дубининой [17] (реакция взаимодействия окисленных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитрофенилгидразином (2,4-ДНФГ) с образованием производных 2,4-динитрофенилгидразо-

нов). Оптическую плотность 2,4-динитрофенилгидразонов регистрировали спектрофотометром СФ-36 на длине волн 356, 370, 430 и 530 нм. При длине волны 356 и 370 нм определялось содержание альдегидо- и кетонпроизводных динитрофенилгидразонов нейтрального характера (АДФГн и КДФГн), при длине волны 430 и 530 нм — альдегидо- и кетонпроизводных основного характера (АДФГо и КДФГо).

Активность СОД определяли спектрофотометрическим методом. К 2,7 мл буфера добавляли 70 мкл люминола, 70 мкл метионина, 80 мкл рибофлавина, 3 мкл сыворотки крови. В контроле вместо сыворотки крови добавляли 3 мкл дистиллированной воды. Оптическую плотность определяли на приборе Spekol Carl Zeiss Jena с хемилуминисцентной приставкой.

Расчет производился по формуле: процент гашения = $100 - \text{опыт} \times 100 / \text{контроль}$.

Шаперонную активность определяли с помощью добавления к сыворотке дитиотриетолу и инсулина с определением оптической плотности раствора. Процент активности рассчитывается относительно контроля, который принимается за 100%.

Для определения уровня гомоцистеина использовали тест-систему для количественного определения общего L-гомоцистеина в человеческой сыворотке или плазме (фирма-производитель Axis-Shield; фирма-поставщик «БиоХимМак», Россия).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакетов программ IBM SPSS Statistics 20.

Характер распределения оценивали графическим методом с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Различия между группами определялись с помощью критерия Краскела-Уоллеса (достоверные различия при $p < 0,05$). Для оценки корреляционных связей между параметрами использовался критерий Спирмена. Коэффициент корреляции считался значимым при $p < 0,05$. Описание признаков с распределением отличным от нормального, представлено в виде $Me [Q_{25}; Q_{75}]$, где Me — медиана, Q_{25} и Q_{75} — 25-й и 75-й квартили.

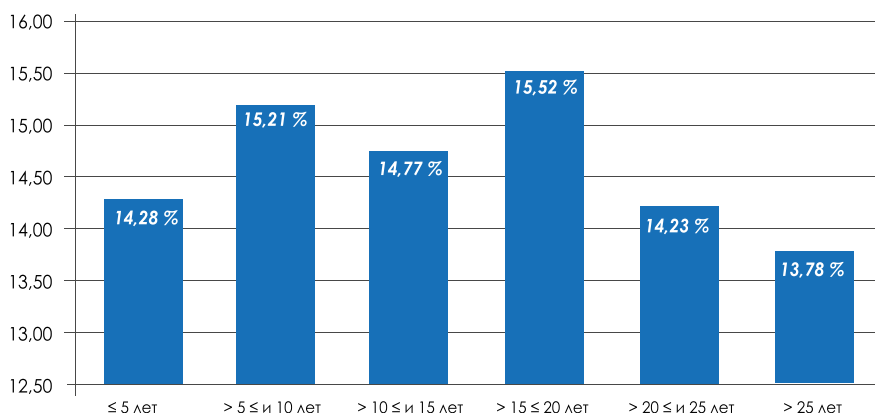
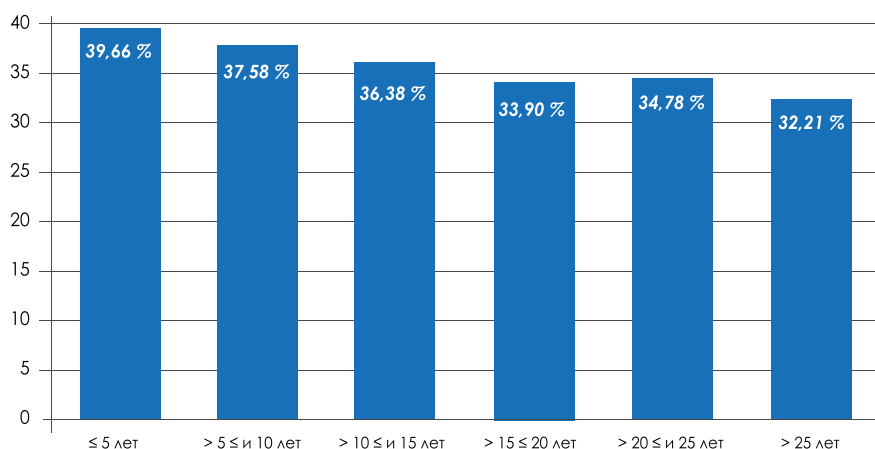
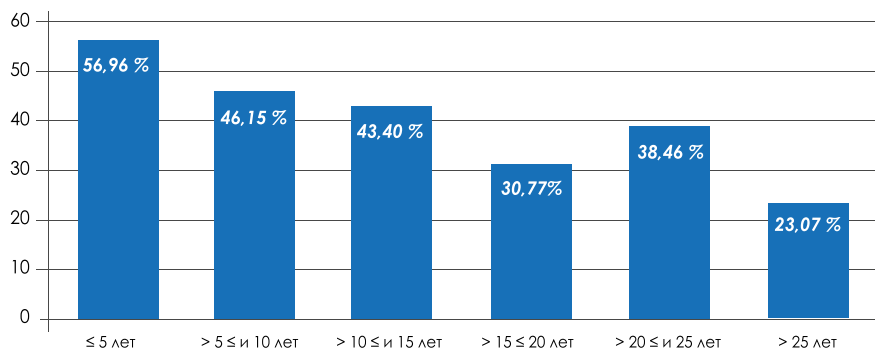


Рисунок 1. Изменения уровня гомоцистеина у пациентов с различной длительностью ИБС.



Примечание: * — $p = 0,001$ между всеми группами (по критерию Краскела-Уоллеса).

Рисунок 2. Изменения активности СОД у пациентов с различной длительностью ИБС.



Примечание: * — $p = 0,005$ между всеми группами (по критерию Краскела-Уоллеса).

Рисунок 3. Изменения шаперонной активности у пациентов с различной длительностью ИБС.

Результаты исследования и их обсуждение

При определении уровня гомоцистеина не установлено статистически значимой разницы между исследуемыми группами ($p = 0,670$ по критерию Краскела-Уоллеса) (рис. 1). Однако видно, что с увеличением длительности заболевания уровень гомоцистеина снижался.

При сравнении групп больных ИБС, разделенных по длительности

течения заболевания, были выявлены различия в уровне активности СОД ($p = 0,001$) (рис. 2). Более низкий уровень активности СОД отмечался в группах с большим стажем заболевания.

При оценке уровня шаперонной активности также определена достоверная разница между исследуемыми группами (рис. 3). Установлено, что чем выше стаж ИБС, тем ниже уровень шаперонной активности. Та-

кие изменения можно объяснить возрастными особенностями организма, а также снижением экспрессии белков теплового шока, а соответственно и снижением уровня шаперонной активности при длительном течении основного заболевания и прогрессированием коронарного атеросклероза [18].

При оценке окислительной модификации белков были выявлены различия по следующим показателям: АДФГн ($p = 0,045$), КДФГн ($p = 0,0001$), при этом средние значения АДФГн и КДФГн были, наоборот, выше в группах с длительным стажем (см. табл.). Однако в группе пациентов со стажем более 25 лет отмечается снижение поздних маркеров повреждения (КДФГн), что свидетельствует о ресинхронизации процессов свободнорадикального окисления [5].

Далее была проанализирована взаимосвязь между длительностью течения ишемической болезни сердца и изучаемыми показателями. При корреляционном анализе была установлена взаимосвязь между длительностью ИБС и СОД ($r = -0,345$; $p = 0,000$), КДФГн ($r = 0,311$; $p = 0,000$), шаперонной активностью ($r = -0,294$; $p = 0,0001$), АДФГн ($r = 0,257$; $p = 0,001$). Корреляционной взаимосвязи не было установлено между длительностью течения ИБС и гомоцистеином ($r = 0,059$; $p = 0,459$), АДФГо ($r = 0,061$; $p = 0,439$), КДФГо ($r = 0,118$; $p = 0,136$).

Стоит подчеркнуть, что во всех группах отмечалась взаимосвязь между длительностью и нейтральными производными окислительной модификации белков, которые образуются под действием активных форм кислорода. Помимо этого, альдегидные производные являются ранними маркерами модификации белков, а кетонные — поздними. Эти изменения свидетельствуют о степени повреждения белков и степени выраженности свободнорадикального окисления [12]. А между гомоцистеином и длительностью заболевания не было установлено достоверных связей, что говорит о том, что повышение уровня гомоцистеина является маркером заболеваний,

Анализаторы **Form Plus** и **Form Oх**

Полная и быстрая оценка окислительного стресса



АНАЛИЗАТОР FORM PLUS ДОПОЛНИТЕЛЬНО ОБОРУДОВАН:

- Сенсорным экраном
- Принтером (термобумага)
- Портом USB. Анализатор может быть подключен к персональному компьютеру
- Доступно специализированное программное обеспечение «Life Stat»

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ЭКСПРЕСС-ТЕСТЫ, ВЫПОЛНЯЕМЫЕ НА FORM OX:

- Свободные радикалы (FORT)



КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ЭКСПРЕСС-ТЕСТЫ, ВЫПОЛНЯЕМЫЕ НА FORM PLUS:

- Свободные радикалы (FORT)
- Общая антиоксидантная способность (FORD)
- Гемоглобин
- Гематокрит
- Мочевая кислота

- Анализ образцов сыворотки, плазмы и цельной крови. Тест FORD может быть выполнен в том числе в образцах семенной плазмы.
- При включении приборы Form Plus и Form Oх автоматически выполняют самодиагностику, проверяя основные характеристики системы.
- Не требуется дополнительный анализ стандартов и контролей
- По умолчанию анализ выполняется в автоматическом режиме. После установки кюветы в лунку автоматически определяется выполняемый анализ (FORT, FORD, мочевая кислота, гемоглобин или гематокрит) и начинается тестирование.
- Время тестирования составляет от 1 до 7 минут в зависимости от типа теста. Результаты выводятся на дисплей и сохраняются автоматически.



ЗАО БиоХимМак
119991 Москва, Ленинские Горы,
МГУ имени М.В. Ломоносова, д.1, стр. 11
телефон (495) 647-27-40, 939-10-60
факс (495) 939-09-97
e-mail: info@biochemmack.ru
www.biochemmack.ru

Таблица 1
Изменение показателей окислительной модификации белков в зависимости от длительности ИБС

Группы исследования	Показатель			
	АДФГн (усл. Ед/мг белка)	КДФГн (усл. Ед/мг белка)	АДФГо (усл. Ед/мг белка)	КДФГо (усл. Ед/мг белка)
1-я группа, n = 36	28,31 [23,07; 32,96]	20,21 [17,04; 26,66]	10,93 [9,73; 12,8]	8,72 [6,76; 10,27]
2-я группа, n = 39	29,78 [24,21; 31,98]	21,54 [18,43; 27,54]	11,87 [9,89; 14,83]	10,54 [8,54; 11,48]
3-я группа, n = 24	29,36 [25,75; 37,91]	22,44 [10,93; 25,25]	10,76 [5,25; 11,79]	8,60 [3,68; 10,42]
4-я группа, n = 34	31,80 [26,85; 38,31]	22,74 [9,08; 29,92]	11,45 [5,73; 14,94]	10,16 [8,46; 11,72]
5-я группа, n = 17	31,98 [28,35; 35,46]	30,12 [26,06; 33,72]	12,72 [10,78; 14,96]	10,11 [8,48; 11,04]
6-я группа, n = 11	34,51 [32,21; 36,87]*	28,76 [11,54; 31,98]**	11,87 [4,72; 13,76]	9,78 [3,75; 11,32]

Примечание: * — $p = 0,045$ между всеми группами (по критерию Краскела-Уоллеса); ** — $p = 0,0001$ между всеми группами (по критерию Краскела-Уоллеса).

но самостоятельно не может вызвать изменения в системах, для этого ему нужны опосредованные пути.

Выводы

1. В ходе исследования выявлены достоверные статистически значимые различия в уровне шаперонной активности.
2. Выявлены достоверные различия в уровне активности супероксиддисмутазы, альдегиддинитрофенилгидразона нейтрального характера и кетондинитрофенилгидразона нейтрального характера. Полученные данные свидетельствуют о смещении равновесия в сторону прооксидантной активности.
3. Исследуемые группы по уровню гомоцистеина, альдегиддинитрофенилгидразона основного характера и кетондинитрофенилгидразона основного характера достоверно не различаются.
4. Выявлены статистически значимые положительные корреляционные связи между длительностью ИБС и уровнем шаперонной активности, а также уровнем активности супероксиддисмутазы. Отрицательные достоверные корреляционные связи определены между длительностью ИБС и альдегиддинитрофенилгидразоном нейтрального характера и кетондинитрофенилгидразоном нейтрального характера.
5. Полученные корреляционные связи отражают влияния длительности ИБС на состояние проантиоксидантной системы и шаперонной активности.

Финансирование. Научная работа выполнена на средства гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых — кандидатов наук, № гранта МК-552.2018.7.

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Список литературы

1. Рудакова Д. М., Веселовская Н. Г., Чумакова Г. А. Коронарный атеросклероз у мужчин с метаболическим синдромом: факторы риска, роль миокардиальных цитопротекторов. Доктор.ру. 2017; 10 (139): 15–20.
2. Marzilli M, Merz CNB, Boden WE et al. Обструктивный коронарный атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: неуловимая связь? Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012; 8 (5): 721–726.
3. Рагино Ю. И., Чернявский А. М., Еременко Н. В. [и др.] Ключевые лабораторно-диагностические биомаркеры коронарного атеросклероза. Кардиология. 2011; 3: 42–46.
4. Верткин А. Л., Тополянский А. В. Проблема гипергомоцистеинемии у кардиологических больных. Фарматека. 2007; № 15: 10–14.
5. Львовская Е. И., Саханкова Е. Н. Соотношение уровней липидной пероксидации и окислительной модификации белков у студентов 17–23 лет (г. Кунгур). Вестник ЮрГУ. 2012; 21: 112–116.
6. Qurratu AM, Muhd Faizan ASH, Noor Akmal Shl et al. Oxidative status and reduced glutathione levels in premature coronary artery disease and coronary artery disease, Free Radical Research. 2017; 51: 9–10, 787–798, doi: 10.1080/10715762.2017.1379602.
7. Солошенкова О. О., Чукаева И. И., Орлова Н. В. Дислипидемии в клинической практике. Часть 1. Лечебное дело. 2009. № 3. С. 12–17.
8. Воробьева Е. Н., Воробьев Р. И., Шарлаева Е. А. [и др.] Дисфункция эндотелия

при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции. Acta Biologica Sibirica. 2016; 2 (1): 21–40.

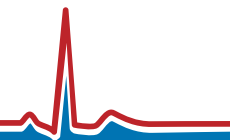
9. Давыдчик Э. В., Снежицкий В. А., Никонова Л. В. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015; 1: 9–13.
10. Занозина О. В., Бровкова Н. Н., Щербатюк Т. Е. Окисленные модифицированные белки в генезе атеросклероза при сахарном диабете 2-го типа. Современные технологии в медицине. 2009; 2: 72–75.
11. Ланкин В. З. О роли свободных радикалов в атерогенезе. Кардиологический вестник. 2009; 1: 62–63.
12. Быкова А. А., Азизова О. А., Думикян А. Ш. [и др.] Окислительная модификация фибриногена у пациентов с ишемической болезнью сердца. Российский кардиологический журнал. 2015; 1: 24.
13. Фомина М. А., Абаленихина Ю. В. Окислительная модификация белков тканей при изменении синтеза оксида азота. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2018.
14. Wick G., Knoflach M., Xu Q. Autoimmune and inflammatory mechanisms in atherosclerosis. Annu. Rev. Immunol. 2017; 22: 361–403.
15. Пастухов Ю. Ф., Екимова И. В. Молекулярные, клеточные и системные механизмы протективной функции белка теплового шока 70 кДа. Нейронауки. 2005; 2 (2): 3–25.
16. Давыдчик Э. В., Снежицкий В. А., Никонова Л. В. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015; 1: 9–13.
17. Дубинина Е. Е., Бурмистров С. О., Ходов Д. А. и др. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. Вопросы медицинской химии. 1995; 1: 24–26.
18. Eapen DJ, Manocha P, Patel RS [et. al] Aggregate risk score based on markers of inflammation, cell stress, and coagulation is an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes. J Am Coll Cardiol. 2013; 62 (4): 329–337. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.03.072.





III НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОНЕВРОЛОГИЯ

6-7 декабря 2018



Организаторы:

ФГБНУ «Научный центр неврологии»
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ

При поддержке:

Министерство науки и высшего образования РФ
Российская академия наук

Уважаемые коллеги!

**Приглашаем Вас принять участие в III Национальном Конгрессе
«КАРДИОНЕВРОЛОГИЯ»**

В РАМКАХ КОНГРЕССА БУДУТ ОБСУЖДЕНЫ:

- Новые технологии и фундаментальные исследования в кардионеврологии
- Эпидемиология и факторы риска болезней системы кровообращения
- Кардиологические аспекты острой и хронической цереброваскулярной патологии
- Кардионеврологические аспекты артериальной гипертензии
- Метаболические нарушения и кардиоваскулярная патология
- Инновации в лечении и профилактике кардиогенных инсультов
- Прогнозирование сердечно-сосудистых осложнений
- Реабилитация в кардионеврологии
- Диагностика и лечение синкопальных состояний
- Кардиологические аспекты несосудистых заболеваний нервной системы
- Тромбоз и гемостаз в кардионеврологии
- Смерть мозга – кардионеврологические и неврологические аспекты реанимации

В Конгрессе принимают участие ведущие специалисты научных и клинических центров России

В рамках Конгресса будет работать выставочная экспозиция лекарственных препаратов, медицинского оборудования, и средств реабилитации

На сайте Конгресса можно подать заявку на публикацию тезисов, участие в постерной сессии и Конкурсе молодых ученых

Участие в Конгрессе бесплатное, необходима предварительная электронная регистрация на сайте:

www.kardioneurology.ru



Конгресс состоится 6-7 декабря 2018 года в здании Российской академии наук, по адресу:
Москва, Ленинский проспект, д.32А

Оргкомитет Конгресса:

НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ
Тел./факс: +7 (499) 740-8079
E-mail: congress@kardioneurology.ru
Web: www.neurology.ru

Технический организатор Конгресса:

СТО КОНГРЕСС
Тел.: +7 (495) 646-0155, доб. 124, 190
E-mail: congress@kardioneurology.ru
Web: www.kardioneurology.ru



РОССИЙСКОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО
ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

ХV ЮБИЛЕЙНЫЙ
ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ

2019

13-15 МАРТА 2019 ГОДА

ТЕЗИСЫ ПРИНИМАЮТСЯ
ДО 30 ЯНВАРЯ 2019 ГОДА

WWW.GIPERTONIK.RU



26

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

www.chelovekilekarstvo.ru



Уважаемые коллеги, приглашаем Вас принять участие в работе
XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство».

Конгресс состоится в Центре Международной Торговли г. Москвы (Конгресс-центр ЦМТ)

8 - 11 апреля 2019 года.

Идёт формирование **научной программы**.

Вы можете подать заявку на включение Вашего доклада в научную программу.

Открыт прием заявок на **публикацию тезисов** в сборнике Конгресса.

От одного первого автора принимается не более 3-х заявок. Подача заявок производится через личный кабинет.

Тезисы принимаются до 01 марта 2019

Предстоящее научно-образовательное мероприятие пройдет под эгидой Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Российской Медицинской Академии Непрерывного Постдипломного Образования. Идейным организатором Конгресса является национальное Общество Усовершенствования врачей им. С.П. Боткина

www.chelovekilekarstvo.ru

Секретариат организационного комитета Российского Национального Конгресса «Человек и Лекарство»

Тел./факс: +7 (499) 584-45-16 общие вопросы info@chelovekilekarstvo.ru