© Коллектив авторов, 2015
УДК: 616.379-008.64:616.13:575.191
DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2015.10083>
ISSN – 2073-8137

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

И. А. Хрипун, С. В. Воробьев, М. Н. Моргунов, И. И. Белоусов,
Е. О. Дзантиева, З. Р. Гусова, Х. С. Ибишев, М. И. Коган

Ростовский государственный медицинский университет, Россия

THE GENETIC ASPECTS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Khripun I. A., Vorobyev S. V., Morgunov M. N., Belousov I. I.,
Dzantieva E. O., Gusova Z. R., Ibishev H. S., Kogan M. I.

Rostov State Medical University, Russia

Тяжесть сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета (СД) находится под влиянием многочисленных факторов, в том числе и генетических. Целью исследования было оценить влияние полиморфизма с.582+353_379del в гене эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS3) на функцию эндотелия у мужчин с СД 2 типа. Было обследовано 144 мужчины с СД 2 типа в возрасте 40–65 лет. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия полиморфизма с.582+353_379del в гене eNOS3. У пациентов с наличием делеции 27 пары нуклеотидов в 4 интроне некодирующей области гена eNOS отмечено снижение концентрации оксида азота, а также достоверное уменьшение активности фермента eNOS3, что наряду с повышением концентраций эндотелина, VCAM-1, ICAM-1 и е-селектина свидетельствует о формировании дисфункции эндотелия. У пациентов с СД 2 типа, имеющих полиморфизм с.582+353_379del в гене eNOS3, уменьшен диаметр плечевой артерии на фоне максимальной вазодилатации, а также снижена выраженность эндотелий-зависимой вазодилатации сосудов, что является клинической манифестацией эндотелиальной дисфункции, потенциально опасной в плане прогрессии сосудистых осложнений СД.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, сахарный диабет, эндотелий-зависимая вазодилатация, маркеры эндотелиальной дисфункции, полиморфизм с.582+353_379del в гене eNOS3

The severity of cardiovascular complications of diabetes mellitus (DM) is subject to numerous factors, including genetic. The aim of the study was to evaluate the effect of s.582+353_379del polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase (eNOS3) gene on endothelial function in men with type 2 DM. We examined 144 men with type 2 DM aged 40-65 years. Patients were divided into two groups according to the presence or absence of s.582+353_379del polymorphism in the eNOS3 gene. In patients with the presence of deletion in the 27 pair of nucleotides in intron 4 of the eNOS gene decreased concentrations of nitric oxide, as well as a significant reduction of eNOS3 activity were detected along with the increase of endothelin, VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin concentrations which indicates the endothelial dysfunction development. In patients with type 2 DM with s.582+353_379del polymorphism of eNOS3 gene the diameter of the brachial artery during vasodilation was decreased and the severity of endothelium-dependent vasodilation of blood vessels was reduced, which is the clinical manifestation of endothelial dysfunction potentially dangerous in terms of the vascular complications of DM progression.

Key words: endothelial dysfunction, diabetes mellitus, endothelium-dependent vasodilation, markers of endothelial dysfunction, s.582+353_379del polymorphism in eNOS3 gene

По данным Международной диабетической федерации, в 2014 году около 366 млн человек в мире больны сахарным диабетом (СД), причем среди них около 3 млн россиян. Наличие метаболических нару-

шений в углеводном и липидном обмене способствует более раннему развитию и быстрой прогрессии атеросклеротического процесса у больных СД, инициирующим фактором которых считается дисфункция эндотелия [2].

Суждение о функции эндотелия невозможно без изучения оксида азота (NO), который многими исследователями рассматривается как базовый фактор антиатерогенеза [2, 3]. Ключевая роль NO заключается в том, что он является мощнейшим вазодилататором, но вместе с тем оказывает антиагрегантное, противосвертывающее, противовоспалительное и антипролиферативное действие [4, 5]. Синтез NO происходит при участии фермента NO-синтазы. В настоящее время установлено наличие в организме человека 3 форм NO-синтаз – нейрональная, макрофагальная и эндотелиальная, однако ключевую роль в синтезе NO в эндотелиоцитах играет эндотелиальная NO-синтаза 3 типа (eNOS3) [6]. Именно ее активность определяет функциональную полноценность эндотелия, контролируя тонус сосудов в ответ на стимуляцию.

Установлено, что именно NO-продуцирующая функция эндотелия оказывается наиболее ранним. Причиной тому – нестабильность молекулы NO, время полужизни которой составляет не более нескольких секунд [7, 8]. В связи с этим важнейшее клиническое значение приобретает скорость и количество синтеза NO в эндотелии сосудов, определяющиеся активностью фермента eNOS3. Таким образом, снижение концентрации NO, а также уменьшение активности eNOS3 являются одними из первых сигналов неблагополучия эндотелия, появляющихся задолго до манифестации сердечно-сосудистых заболеваний и СД [3, 6, 9, 10, 11]. Именно поэтому особый интерес вызывает изучение молекулярно-генетических механизмов нарушения синтеза NO ферментом eNOS3.

На сегодняшний день описано 4 полиморфных маркера гена eNOS3, наименее изученным из которых является делеция 27 пары нуклеотидов в 4 интроне некодирующей области гена eNOS3. Существуют данные о связи полиморфизма с.582+353_379del в гене eNOS3 с развитием артериальной гипертензии и атеросклероза в популяции [12], однако влияние данного генотипа на риск сердечно-сосудистой патологии у лиц с СД является малоизученным.

Цель: изучить влияние полиморфизма гена eNOS3 на сосудодвигательную и секреторную функции эндотелия у больных с СД 2 типа.

Материал и методы. Нами обследовано 144 мужчины в возрасте 40–65 лет (средний возраст 53±6,4 года), страдающих СД 2 типа. Все пациенты до начала процедур исследования подписали форму информированного согласия, одобренную Локальным Этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета.

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия полиморфизма с.582+353_379del в гене eNOS3. Для определения вклада генетического аспекта в формирование дисфункции эндотелия обязательным условием формирования групп была их сопоставимость по возрасту, уровню артериального давления, длительности СД, уровню глико-

зилированного гемоглобина (HbA1c) и половых гормонов. В первую группу вошли 86 мужчин с СД 2 типа с отсутствием полиморфизма в гене eNOS3 (генотип N/N). Вторую группу составили 58 пациентов с СД 2 типа и наличием делеции 27 пары нуклеотидов в 4 интроне некодирующей области гена eNOS (с.582+353_379 del) (генотип N/del). Среди обследованных пациентов не было выявлено ни одного больного с гомозиготным генотипом (del/del).

Проводили изучение анамнеза, физикальное обследование, производили забор крови утром натощак после 12-часового голодания. Биохимические и генетические исследования выполняли из свежей сыворотки крови. Для проведения ИФА исследований кровь центрифугировали и сыворотку замораживали при $t = -20^{\circ}\text{C}$. Рутинные биохимические исследования включали определение глюкозы, HbA1c, липидограммы. В качестве биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции были изучены уровни NO, eNOS3, эндотелина, межклеточных (ICAM-1) и сосудистых (VCAM-1) молекул адгезии, р-селектина, е-селектина, резистина. Кроме того, пациентам выполняли исследование артериальной вазореактивности плечевой артерии (ПА) по методике D. Celermajer (1992).

Для исследования биохимических показателей использовали анализатор Bayer ADVIA 1650. Определение HbA1c выполняли на анализаторе Siemens Healthcare Diagnostics DCA 2000+. Изучение концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции – эндотелина, ICAM-1, VCAM-1, р-селектина, е-селектина, резистина, NO, eNOS3 производили при помощи лабораторных наборов для ИФА eBioscience (Австрия). Определение содержания NO в сыворотке крови осуществляли расчетным методом, путем вычисления разности нитритов (NO_2) и нитратов (NO_3) как 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 eNOS3 (с.582+353_379del). С целью изучения полиморфизма гена eNOS3 геномную ДНК выделяли из 2 мл венозной крови с помощью набора QIAamp DNA Midi Kit («Qiagen»). ПЦР проводилась в амплификаторе «Biometra» (BIOMETRA) с использованием набора «NOS3» (ООО «Центр молекулярной генетики», Москва) для определения полиморфизма с.582+353_379del в гене eNOS3.

Ультразвуковое исследование ПА всем пациентам проводили с помощью теста реактивной гиперемии и пробы с сублингвальным приемом нитроглицерина. Для получения изображения ПА, измерения ее диаметра и скорости кровотока использовали ультразвуковую систему Philips HD 11, оснащенную линейным датчиком с фазированной решеткой (частота 7,0 МГц). Диагностику проводили в положении пациента лежа на спине после

20 минут отдыха. ПА сканировали в продольном сечении на 5 см выше локтевого сгиба. В режиме двухмерного звукового сканирования фиксировали изменения в диаметре ПА и линейной скорости кровотока (ЛСК) в ответ на увеличивающийся поток крови при проведении пробы с реактивной гиперемией (эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВ)) и в ответ на сублингвальный прием 500 мкг нитроглицерина (эндотелийнезависимая вазодилатация (ЭНВ)). Промежуток времени между пробами с реактивной гиперемией и приемом нитроглицерина составлял 10 минут. На верхнюю треть плеча одевали манжету с давлением, превышающим на 40 мм рт. ст. систолическое артериальное давление (САД) в ПА. Компрессию сохраняли в течение 5 минут, затем резко снижали давление в манжете, вызывая быструю декомпрессию, что приводило к увеличению кровотока и изменению диаметра ПА. 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 после декомпрессии и отсроченно. ЛСК оценивали одномоментно с диаметром ПА. ЭЗВ 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. ЭНВ, как показатель эндотелий-независимого ответа для каждого случая, вычисляли аналогичным способом.

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

Результаты и обсуждение. Группы не отличались по возрасту, длительности диабета, уровням САД и диастолического артериального давления (ДАД), индексу массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ). Сравнительная характеристика 2 групп представлена в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп пациентов

Показатель	1 группа	2 группа	p
Возраст, годы	53,21±6,4	53,25±5,8	ns
ИМТ, кг/м ²	32,3±5,2	30,9±4,2	ns
ОТ, см	110,3±18,9	109,9±11,1	ns
САД, мм рт. ст.	141,3±24,8	140,5±16,8	ns
ДАД, мм рт. ст.	84,5±8,3	85,2±9,3	ns
ЧСС, уд. в мин	74,7±10,7	75,4±10,5	ns
Длительность СД 2, годы	6,87±2,4	6,73±2,8	ns

Примечание: ns – не достоверно.

Средний возраст мужчин в 1 группе был 53,21±6,4 года, во 2 группе – 53,25±5,8 года. Средняя длительность СД в первой группе составила 6,87±2,4 лет, во второй группе – 6,73±2,8 лет. Средний уровень САД в 1 группе составил 141,72±23,41 мм рт. ст., ДАД 85,32±8,7 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 75,44±11,16 ударов в минуту. Во второй группе средний уровень САД был 140,51±16,85 мм рт. ст., ДАД 85,18±9,2 мм рт. ст., ЧСС 75,44±10,50 ударов в минуту.

Биохимические показатели (глюкоза, HbA1c, общий холестерин, триглицериды, липопротеиды низкой и очень низкой плотности, липопротеиды высокой плотности и индекс атерогенности) достоверно между группами не отличались. Сравнительный анализ уровней биохимических показателей функции эндотелия представлен в таблице 2. При исследовании биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции было отмечено увеличение уровня NO в первой группе, в то время как концентрация eNOS у пациентов с наличием делеции 27 пары нуклеотидов в 4 интроне некодирующей области гена eNOS была достоверно ниже ($p=0,0006$) на 62,7 %. Выявленные отличия отражают снижение активности фермента eNOS3, а соответственно и продукции эндотелием NO у лиц с наличием полиморфизма в гене eNOS3. Кроме того, достоверными были и увеличения уровней маркеров эндотелиальной дисфункции VCAM-1 на 35,1 %, ICAM-1 на 26,2 %, эндотелина на 12,3 % и e-селектина на 20,3 % во второй группе. Это свидетельствует о более выраженных процессах дисфункции эндотелия у пациентов с делецией 27 пары нуклеотидов в 4 интроне некодирующей области гена eNOS. В то же время концентрации резистина и p-селектина достоверно между группами не отличались.

Таблица 2

Сравнительный анализ содержания биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов в двух группах

Показатель	1 группа	2 группа	p
NO, мкмоль/л	159,8 [106,7; 264,1]	124,2 [87,7; 171,0]	0,0548
eNOS3, пг/мл	150,15 [117,1; 195,1]	92,3 [33,2; 191,7]	0,0006
VCAM-1, нг/мл	597,5 [470,6; 834,5]	921,0 [660,5; 1222,0]	0,0002
ICAM-1, нг/мл	350,0 [271,8; 409,6]	474,6 [397,0; 575,9]	0,0014
Эндотелин, фмоль/мл	1,42 [0,78; 1,86]	1,62 [1,07; 2,27]	0,0352
Резистин, нг/мл	5,02 [3,79; 6,64]	5,03 [3,62; 6,47]	0,7748
P-селектин, нг/мл	736,1 [572,0; 903,7]	777,4 [675,6; 889,3]	0,5852
E-селектин, нг/мл	38,84 [22,0; 62,5]	48,78 [32,2; 76,7]	0,0491

При проведении ультразвукографического исследования каротидных артерий различий в толщине комплекса интима-медиа между группами выявлено не было. Также не отличались и исходные диаметры ПА до проведения пробы с реактивной гиперемией (табл. 3). Однако после компрессии диаметр ПА в первой группе был достоверно ($p=0,041$) больше (5,3 [4,9; 5,6]), чем во второй (4,95 [4,7; 5,3]). Анализ результатов пробы с реактивной гиперемией показал достоверное ($p=0,0015$) увеличение ЭЗВ диаметра ПА в первой группе на 4,5 % по сравнению со второй.

Таблица 3
Сравнительный анализ показателей ЭЗВ у пациентов в двух группах

Показатель	1 группа	2 группа	p
Диаметр ПА исходно, мм	4,6 [4,2; 5,0]	4,5 [4,3; 4,9]	ns
Диаметр ПА максимальный, мм	5,3 [4,9; 5,6]	4,9 [4,7; 5,3]	0,0411
ЭЗВ диаметра ПА, %	13,4 [10,5; 16,7]	9,05 [6,3; 12,2]	0,0015

При оценке ЛСК в ходе проведения пробы с реактивной гиперемией достоверных различий между группами выявлено не было. Однако при проведении корреляционного анализа показатель ЭЗВ диаметра ПА значимо коррелировал с максимальной ЛСК на фоне вазодилатации ($r=0,264$), а также с приростом ЛСК на фоне пробы с реактивной гиперемией ($r=0,306$). Полученные данные демонстрируют связь увеличения ЛСК и выраженности вазодилатации, однако необходимо проведение дополнительных наблюдений для получения достоверных различий между этими показателями в группах сравнения. Наличие значимых корреляционных связей между выраженностью ЛСК и ЭЗВ обуславливает целесообразность одновременной оценки этих показателей в ходе проведения пробы с реактивной гиперемией.

Таким образом, проведенное исследование выявило, что наличие полиморфизма с.582+353_379del в гене eNOS3 у лиц с СД 2 типа способствует уменьшению эндотелий-зависимой вазодилатации, наряду с увеличением синтеза молекул – маркеров дисфункции эндотелия, запускающих прогрессию сосудистых осложнений СД 2 типа. Это дает основание предположить, что делеция 27 пары нуклеотидов в 4 интроне некодирующей области гена eNOS может являться одним из пусковых механизмов формирования дисфункции эндотелия у больных СД 2 типа. Определение полиморфизма с.582+353_379del в гене eNOS3 в клинической практике позволяет выявить пациентов с высоким риском сосудистых осложнений СД 2 типа.

Заключение. У пациентов с наличием делеции 27 пары нуклеотидов в 4 интроне некодирующей области гена eNOS отмечено уменьшение концентрации NO, а также достоверное снижение активности фермента eNOS3, что наряду с повышением концентраций эндотелина, VCAM-1, ICAM-1 и e-селектина свидетельствует о формировании дисфункции эндотелия у мужчин с СД 2 типа.

У пациентов с СД 2 типа, имеющих полиморфизм с.582+353_379del в гене eNOS3, уменьшен диаметр ПА на фоне максимальной вазодилатации, а также снижена выраженность ЭЗВ сосудов при проведении пробы с реактивной гиперемией, что является клинической манифестацией эндотелиальной дисфункции, потенциально опасной в плане прогрессии сосудистых осложнений диабета.

Оценка полиморфизма с.582+353_379del в гене eNOS3 в клинической практике позволит надежно выявлять пациентов с высоким риском сосудистых осложнений СД 2 типа.

Источник финансирования

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

Литература

1. Дедов, И. И. Сахарный диабет и артериальная гипертензия / И. И. Дедов, М. В. Шестакова. – М. : МИА, 2006. – 346 с.
2. Касаткина, С. Г. Значение дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа / С. Г. Касаткина, С. Н. Касаткин // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 7. – С. 248–252.
3. Руководство по кардиологии в четырех томах. Том 2: Методы диагностики сердечно-сосудистых заболеваний / под ред. Е. И. Чазова. – М. : Практика, 2014. – 776 с.
4. Capellini, V. K. Diabetes and vascular disease: basic concepts of nitric oxide physiology, endothelial dysfunction, oxidative stress and therapeutic possibilities / V. K. Capellini, A. C. Celotto, C. F. Baldo [et al.] // Curr. Vasc. Pharmacol. – 2010. – Vol. 8, № 4. – P. 526–544.
5. Förstermann, U. Nitric oxide synthases: regulation and function / U. Förstermann, W. C. Sessa // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33, № 7. – P. 829–837.
6. Howangyin, K. Y. Diabetes mellitus and ischemic diseases: molecular mechanisms of vascular repair dysfunction / K. Y. Howangyin, J. S. Silvestre // Arterioscler Thromb. Vasc. Biol. – 2014. – Vol. 34, № 6. – P. 1126–1135.

7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=163729>
8. Kampoli, A. M. Novel agents targeting nitric oxide / A. M. Kampoli, D. Tousoulis, C. Tentolouris, C. Stefanadis // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 10, № 1. – P. 61–76.
9. Lei, J. Nitric oxide, a protective molecule in the cardiovascular system / J. Lei, Y. Vodovotz, E. Tzeng, T. R. Billiar // *Nitric Oxide.* – 2013. – Vol. 35. – P. 175–185.
10. Sverdlov, A. L. Aging of the nitric oxide system: are we as old as our NO? / A. L. Sverdlov, D. T. Ngo, W. P. Chan [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2014. – Vol. 3, № 4.
11. Tousoulis, D. Diabetes mellitus and vascular endothelial dysfunction: current perspectives / D. Tousoulis, A. M. Kampoli, C. Stefanadis // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 10, № 1. – P. 19–32.
12. Tousoulis, D. The role of nitric oxide on endothelial function / D. Tousoulis, A. M. Kampoli, C. Tentolouris [et al.] // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 10, № 1. – P. 4–18.

References

1. Dedov I. I., Chestakova M. V. Saharniy diabet i arterial'naya gipertenzia. Moscow: MIA; 2006. 346 p.
2. Kasatkina S. G., Kasatkin S. N. *Fundamentalnye issledovaniya. – Fundamental researches.* 2011;7:248-252.
3. Rukovodstvo po kardiologii v chetireh tomah. Tom 2: Metodi diagnostiki serdechno-sosudistih zabolevaniy / pod red. E. I. Chazova. Moscow: «Praktica»; 2014. 776 p.
4. Capellini V. K., Celotto A. C., Baldo C. F., Olivon V. C., Viaro F., Rodrigues A. J., Evora P. R. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2010;8(4):526-544.
5. Förstermann U., Sessa W. C. *Eur. Heart J.* 2012;33(7):829-837.
6. Howangyin K. Y., Silvestre J. S. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2014;34(6):1126-1135.
7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=163729>
8. Kampoli A. M., Tousoulis D., Tentolouris C., Stefanadis C. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2012;10(1):61-76.
9. Lei J., Vodovotz Y., Tzeng E., Billiar T. R. *Nitric Oxide.* 2013;35:175-185.
10. Sverdlov A. L., Ngo D. T., Chan W. P., Chirkov Y. Y., Horowitz J. D. *J. Am. Heart Assoc.* 2014;3(4).
11. Tousoulis D., Kampoli A. M., Stefanadis C. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2012;10(1):19-32.
12. Tousoulis D., Kampoli A. M., Tentolouris C., Papageorgiou N., Stefanadis C. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2012;10(1):4-18.

Сведения об авторах:

Хрипун Ирина Алексеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии с курсом детской эндокринологии ФПК и ППС; тел.: 89034364744; e-mail: khripun.irina@gmail.com

Воробьев Сергей Владиславович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии с курсом детской эндокринологии ФПК и ППС; тел.: 89034635943; e-mail: endocrinrostov@mail.ru

Моргунов Максим Николаевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры ультразвуковой диагностики; тел.: 89287666412; e-mail: Doc.max@mail.ru

Белоусов Игорь Иванович, доктор медицинских наук, доцент кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека ФПК и ППС; тел.: 89289043090; e-mail: Belrost_dept@mail.ru

Дзантиева Елизавета Олеговна, аспирант кафедры эндокринологии ФПК и ППС; тел.: 89185646194; e-mail: Lizo4@list.ru

Гусова Залина Руслановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека ФПК и ППС; тел.: 89185144172; e-mail: docgzs@yandex.ru

Ибишев Халид Сулейманович, доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека ФПК и ППС; тел.: 89287777714; e-mail: Ibishev22@mail.ru

Коган Михаил Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ урологии и нефрологии; тел.: 89282260126; e-mail: dept_kogan@mail.ru