

Функция эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа, не имеющих клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний

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

ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Сахарный диабет 2 типа (СД2) увеличивает риски сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит эндотелиальная дисфункция (ЭД). Общепринятые диагностические методики не отличаются достоверностью, особенно на самых ранних этапах заболевания.

Целью работы была оценка функции эндотелия у мужчин с СД2 без клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы. В исследование было включено 100 пациентов (средний возраст $54,3 \pm 5,3$ лет) с длительностью СД2 до 10 лет без признаков сердечно-сосудистых заболеваний. Больные были разделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту, уровням артериального давления, показателям углеводного и липидного обменов. В первую группу вошли 60 пациентов с длительностью диабета менее 5 лет, во вторую – 40 мужчин с анамнезом диабета 5–10 лет. Секреторную функцию эндотелия оценивали по содержанию оксида азота (NO), эндотелиальной синтазы NO 3 типа (eNOS3), ICAM-1, VCAM-1, e-селектина, p-селектина, резистина, C-реактивного белка. Инструментальные исследования включали в себя оценку артериальной вазореактивности плечевой артерии (ПА) по методике D. Celermajer и толщины интимы-медиы сонных артерий. Статистическую обработку данных проводили при помощи U-критерия Манна-Уитни.

Результаты. Выявлено снижение концентрации eNOS3 в 2,5 раза ($p=0,0005$) и уровня NO в 1,9 раза ($p=0,043$) у пациентов 2-й по сравнению с 1-й группой. При увеличении длительности СД более 5 лет нарастали концентрации VCAM-1 на 12,1% ($p=0,048$), резистина на 62% ($p=0,01$) и C-реактивного белка на 45,6% ($p=0,045$). При проведении теста с реактивной гиперемией выявлено снижение артериальной вазореактивности при увеличении длительности СД более 5 лет с $13,0 [10,0; 17,0]%$ до $10,2 [6,4; 15,4]%$. Установлено, что время наступления максимальной вазодилатации ПА было больше у пациентов 2-й группы ($105 [90; 180]$ секунд) по сравнению с 1-й группой ($90 [60; 120]$ секунд).

Заключение. Биохимические и инструментальные признаки ЭД у мужчин начинают проявляться уже в первые 5 лет течения СД, задолго до клинической манифестации сосудистых осложнений. Наиболее ранними из них являются снижение уровня eNOS3, NO, нарастание VCAM-1 и резистина, а также увеличение времени наступления максимальной вазодилатации ПА.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция; сахарный диабет 2 типа; артериальная вазореактивность; эндотелий-зависимая вазодилатация; ранняя диагностика

Endothelial function in men with type 2 diabetes without clinical signs of cardiovascular disease

Irina A. Khripun, Sergey V. Vorobyev, Maxim N. Morgunov, Michail I. Kogan

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) increases the risk of cardiovascular disease that is based on endothelial dysfunction (ED). Currently, conventional diagnostic methods are unreliable, especially at early stages of disease.

Aims. The aim of this work was to assess endothelial function in men with T2DM without clinical signs of cardiovascular disease.

Materials and methods. The study included 100 patients (mean age, 54.3 ± 5.3 years) with a T2DM duration of less than 10 years and without signs of cardiovascular disease. The patients were divided into two groups: group 1 consisted of 60 patients with a T2DM duration of less than five years. Group 2 included 40 men with a history of diabetes between 5 and 10 years. Endothelial function was assessed by the levels of nitric oxide (NO), endothelial NO synthase type 3 (eNOS3), ICAM-1, VCAM-1, E-selectin, P-selectin, resistin and C-reactive protein and the arterial vasoreactivity of the brachial artery (BA) using the D. Celermajer method.

Results. Results revealed decreases in levels of both eNOS3 by 2.5 fold ($P = 0.0005$) and NO by 1.9 fold ($P = 0.043$) in group 2 patients, compared to those in group 1 patients. When the duration of diabetes was greater than five years, levels of VCAM-1, resistin and C-reactive protein increased by 12.1% ($P = 0.048$), 62% ($P = 0.01$) and 45.6%, respectively. Additionally, the time until maximal BA vasodilatation during reactive hyperemia was observed to be higher in group 2 [$105 (90; 180)$ seconds] than those in group 1 [$90 (60; 120)$ seconds].

Conclusions. Biochemical and imaging signs of ED begin to appear in the first five years of T2DM, long before clinical manifestations. The earliest symptoms are decreases in eNOS3 and NO levels, increases in VCAM-1 and resistin concentrations and increased time until maximal BA vasodilatation during reactive hyperemia.

Keywords: endothelial dysfunction; type 2 diabetes mellitus; arterial vasoreactivity; endothelium-dependent vasodilation; early diagnosis

Согласно исследованию NATION, распространенность сахарного диабета (СД) в России составляет 5,4% среди взрослого населения, причем более 54% случаев остаются недиагностированными [1]. По данным Международной федерации диабета (IDF), Россия находится на 5-м месте в мире по распространенности СД, насчитывая 12,1 млн взрослых больных [2]. Хорошо известно, что основная причина летальных исходов у 52% больных СД 2 типа (СД2) — это сердечно-сосудистые заболевания, начальным патогенетическим механизмом которых является эндотелиальная дисфункция (ЭД), запускаемая гипергликемией [3, 4].

Хорошо известно, что эндотелий обладает высокой секреторной активностью, осуществляя тем самым регуляцию кровотока во всех органах и системах за счет сужения или расширения сосудов [3, 5]. Так, синтез молекулы оксида азота (NO) ферментом эндотелиальной NO-синтазой 3 типа (eNOS3) приводит к вазодилатации [6, 7]. Тогда как снижение его концентрации при повышении синтеза таких биологически активных веществ, как молекулы ICAM-1, VCAM-1, резистин, эндотелин, селектины, кадгерин и другие, обуславливает вазоконстрикцию и лежит в основе формирования сосудистых поражений [5]. Несмотря на то, что эти молекулы могут быть использованы в качестве ранних маркеров сердечно-сосудистых поражений [8], применение их в мировой клинической практике крайне ограничено [9].

Кроме того, существуют инструментальные методики оценки сосудодвигательной функции эндотелия. Наибольший интерес из них представляют неинвазивные исследования, в частности, доплерография плечевых артерий (ПА) с выполнением функциональных проб, наиболее распространенной из которых является проба с реактивной гиперемией [10, 11]. Ее биологический смысл заключается в расширении диаметра ПА в ответ на кратковременную компрессию при помощи манжеты, обусловленном выделением эндотелием NO, а, следовательно, отражающем эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД). Общепринятым диагностическим критерием теста является артериальная вазореактивность, определяемая изменением диаметра ПА в ходе пробы с реактивной гиперемией.

Принципиально важным является понимание того, что дисфункция эндотелия появляется ранее клинических симптомов заболеваний сердечно-сосудистой системы [8, 12], а диагностика ЭД на ранних этапах может позволить начать своевременное лечение, направленное на предотвращение их развития. Это поддерживает исследовательскую активность по поиску диагностических методик оценки функции эндотелия, применимых

в клинической практике [9]. Однако следует отметить, что клинические исследования преимущественно посвящены вторичной профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний при СД2, тогда как состояние эндотелия на их доклинической стадии на сегодняшний день практически не изучено.

Цель

Оценка функции эндотелия у мужчин с СД2, не имеющих клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний.

Методы

Нами обследовано 220 мужчин в возрасте 40–65 лет с СД2. Все пациенты до начала процедур исследования подписали форму информированного согласия, одобренную Локальным этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета (протокол №13/14 от 11.09.2014). После проведения сбора анамнестических данных и клинического обследования у 120 пациентов было впервые установлено или подтверждено наличие диагностированных ранее сердечно-сосудистых заболеваний. Так, артериальной гипертензией страдали все 120 пациентов, причем у 39% она была выявлена впервые, а ишемическую болезнь сердца имели 35% больных, из которых 12,5% перенесли инфаркт миокарда. У всех больных были исключены какие-либо острые и хронические воспалительные заболевания различных органов и систем.

Таким образом, после проведения процедуры отбора в настоящее исследование было включено 100 мужчин в возрасте 40–65 лет (средний возраст $54,3 \pm 5,3$ лет) с длительностью течения СД2 до 10 лет, не имеющих каких-либо клинических признаков заболеваний сердечно-сосудистой системы. Для оценки влияния длительности СД на признаки ЭД пациенты были разделены на 2 группы.

В 1-ю группу вошли 60 пациентов с длительностью СД2 менее 5 лет. Вторая группа была представлена 40 мужчинами с длительностью диабета 5–10 лет. Важным условием рандомизации была сопоставимость групп по возрасту, показателям углеводного обмена — гликемии натощак и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), — а также уровням артериального давления (АД), что позволило исключить их влияние на изучаемые параметры.

Клиническое обследование включало измерение антропометрических показателей — роста, веса, окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ), рас-

чет индекса массы тела (ИМТ), а также измерение АД и частоты сердечных сокращений. Всем пациентам проводили биохимические исследования – определение гликемии натощак, HbA_{1c} , оценку липидограммы. Секреторную функцию эндотелия оценивали по содержанию NO, eNOS3, ICAM-1, VCAM-1, e-селектина, p-селектина и резистина. Для интегральной оценки метаболического и кардиоваскулярного риска изучали содержание С-реактивного белка (СРБ). Кроме того, проводили инструментальные исследования – оценивали артериальную вазореактивность ПА по методике D. Celermajer и толщину интимы-медии (ТИМ) каротидных артерий.

Забор крови для выполнения лабораторных анализов производили строго натощак. Свежую сыворотку крови использовали для исследования биохимических показателей, которое проводили на анализаторе Bayer ADVIA 1650. Определение HbA_{1c} выполняли на анализаторе Siemens Healthcare Diagnostics DCA 2000+. Для проведения иммуноферментных исследований кровь центрифугировали и сыворотку замораживали при температуре $-20^{\circ}C$. Изучение уровней NO, eNOS3, ICAM-1, VCAM-1, p-селектина, e-селектина, резистина и СРБ проводили при помощи лабораторных наборов для иммуноферментного анализа eBioscience (Австрия). Определение содержания NO в сыворотке крови осуществляли расчетным методом путем вычисления разности нитритов и нитратов как продуктов метаболизма NO в соответствии с рекомендациями производителя.

Ультразвуковое исследование артериальной вазореактивности проводили 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 артериальное давление в ПА. Компрессию сохраняли в течение 5 минут, 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 в качестве характеристики 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 считается 10%, а снижение данного показателя свидетельствует о наличии дисфункции эндотелия [12, 13]. Однако, помимо стандартной оценки диаметра ПА, в ходе теста с реактивной гиперемией производили измерение времени наступления максимальной вазодилатации ПА [14]. Так, 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. Данные представлены в виде медиан, нижнего и верхнего квартилей Me [LQ; UQ]. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 11. Результаты считали статистически достоверными при значении для $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Сравнительная характеристика групп пациентов представлена в табл. 1. По данным измерений АД, ИМТ, ОТ, ОБ группы пациентов были подобны ($p > 0,05$). Нужно отметить, что все пациенты имели избыточную массу тела или ожирение, причем в обеих группах преобладал его абдоминальный тип. Целевые уровни HbA_{1c} были достигнуты у 41,6% пациентов 1-й группы и у 37,5% больных 2-й группы.

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп пациентов

Показатели	1 группа	2 группа	p
Возраст, годы	52,5 [47,5; 57,5]	54,0 [47,0; 56,0]	0,93
Индекс массы тела, кг/м ²	30,4 [29,1; 36,1]	31,4 [27,8; 33,9]	0,51
Окружность талии, см	112,0 [102,0; 126,0]	109,0 [102,0; 119,0]	0,38
Окружность бедер, см	112,7 [107,0; 118,0]	110,5 [106,0; 115,0]	0,64
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	130 [119; 134]	133 [120; 135]	0,14
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	77 [70; 84]	76 [70; 83]	0,82
Частота сердечных сокращений, удары	75 [69; 82]	74 [68; 80]	0,49
Глюкоза, ммоль/л	7,0 [5,6; 8,2]	8,5 [6,4; 10,2]	0,53
HbA_{1c} , %	8,1 [6,3; 9,7]	8,2 [6,7; 9,8]	0,39
Общий холестерин, ммоль/л	5,5 [4,6; 6,5]	5,6 [4,8; 6,3]	0,88
Триглицериды, ммоль/л	1,7 [1,3; 2,7]	1,9 [1,5; 2,4]	0,57
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,4 [1,2; 1,6]	1,5 [1,3; 1,6]	0,43

Таблица 2

Оценка секреторной функции эндотелия

Показатели	1 группа	2 группа	p
Оксид азота, ммоль/л	178,5 [118,2; 341,1]	69,8 [51,2; 119,0]	0,0005
Эндотелиальная синтаза оксида азота 3 типа, пг/мл	192,3 [95,1; 645,2]	103,5 [67,8; 292,6]	0,043
VCAM-1, нг/мл	807,0 [583,0; 1093,5]	920,5 [724; 1255]	0,048
ICAM-1, нг/мл	354,9 [257,8; 506,0]	374,2 [263,1; 568,5]	0,384
Резистин, нг/мл	2,9 [1,5; 4,7]	4,7 [2,3; 6,2]	0,010
Е-селектин, нг/мл	50,2 [33,8; 71,3]	57,5 [29,8; 76,7]	0,274
Р-селектин, нг/мл	643,6 [505,4; 774,3]	731,1 [541,2; 890,4]	0,093
С-реактивный белок, мг/л	5,7 [3,4; 9,2]	8,3 [5,0; 11,9]	0,045

Результаты биохимических исследований секреторной функции эндотелия представлены в табл. 2.

Анализ выявил статистически значимое снижение концентрации eNOS3 в 2,5 раза ($p=0,0005$) и уровня NO в 1,9 раза ($p=0,043$) у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й, что можно объяснить развитием истощения NO-секретирующей способности эндотелия при течении СД2 более 5 лет. Исследование биохимических маркеров ЭД не выявило значимых отличий в уровнях ICAM-1, e-селектина и p-селектина между группами. В то же время при длительности СД2 более 5 лет достоверно увеличивались концентрации молекул адгезии VCAM-1 на 12,1% ($p=0,048$) и резистина на 62% ($p=0,01$), что отражает нарастание биохимических признаков ЭД по мере увеличения длительности течения СД2.

Кроме того, следует отметить и статистически значимое нарастание концентрации СРБ на 45,6% во 2-й группе по сравнению с 1-й ($p=0,045$), что свидетельствует о возрастании кардиоваскулярных рисков при длительности СД2 более 5 лет, даже при отсутствии клинической картины сердечно-сосудистых заболеваний.

При доплерографическом исследовании сонных артерий не выявлено статистически значимого изменения ТИМ по мере увеличения длительности диабета. Так, ТИМ в 1-й группе составила 0,9 [0,8; 1,0] мм, а во 2-й группе – 1,0 [0,8; 1,1] мм ($p=0,485$). При проведении теста с реактивной гиперемией в 1-й группе снижение артериальной вазореактивности менее 10% имели лишь 23,3% пациентов, тогда как во 2-й группе – 57,5% больных. Диаметры ПА до пробы и при максимальной вазодилатации после декомпрессии манжеты у мужчин двух групп значимо не отличались. Однако обращает на себя внимание снижение артериальной вазореактивности при более длительном СД. У пациентов 1-й группы ее значение составило 13,0 [10,0; 17,0]%, тогда как во 2-й группе оно находилось на границе общепринятого нормативного значения – 10,2 [6,4; 15,4]% ($p=0,282$). Таким образом, данный тест, в отличие от биохимических параметров ЭД, не выявил ее наличия. В этой связи нами был изучен другой ультразвуковой показатель ЭД – время наступления максимальной вазодилатации ПА в ходе теста с реактивной гиперемией [14], который отражает скорость сосудистой реакции. При анализе времени наступления максимальной

вазодилатации ПА было установлено его увеличение у пациентов 2-й группы (105 [90; 180] секунд) по сравнению с 1-й группой (90 [60; 120] секунд). Поскольку артериальная вазореактивность в большей мере связана с вазодилатирующим эффектом NO, на основании анализа показателя времени наступления максимальной вазодилатации можно косвенно судить о замедлении скорости синтеза NO ферментом eNOS3.

Таким образом, можно утверждать, что время наступления максимальной вазодилатации ПА в ходе теста с реактивной гиперемией отражает начальные механизмы формирования ЭД и является более ранним ее маркером, чем процент прироста диаметра ПА.

В совокупности со снижением содержания NO и eNOS3, увеличение времени наступления максимальной вазодилатации ПА отражает уменьшение скорости синтеза NO, являющееся одним из начальных механизмов формирования ЭД.

Безусловно, результаты наших исследований требуют дальнейшего изучения на разных когортах больных. Так, исследования последних лет показали важную роль андрогенного дефицита у мужчин в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и ЭД [15, 16]. Установлено, что геномные эффекты тестостерона обусловлены полиморфизмом гена рецептора андрогенов [17]. Учитывая взаимосвязь полиморфизма гена рецептора андрогенов и ЭД [18], вызывает интерес определение его влияния на время наступления максимальной вазодилатации, что дает предпосылки для проведения новых исследований.

Заключение

На сегодняшний день отсутствуют высокодостоверные диагностические критерии ЭД, которые бы отражали признаки сосудистых поражений на их доклинической стадии. Нами установлено, что биохимические и инструментальные признаки ЭД у мужчин начинают проявляться уже в первые 5 лет течения СД, протекая бессимптомно. Наиболее ранними из них являются снижение сывороточных уровней eNOS3, NO, нарастание VCAM-1 и резистина, а также увеличение времени наступления максимальной вазодилатации ПА.

Нами показано, что частота клинически скрытой ЭД у мужчин напрямую связана с длительностью течения СД2.

Мы предполагаем, что пациенты с ЭД нуждаются в более жестком метаболическом контроле со стороны углеводного и липидного обменов при лечении СД2 с целью предотвращения прогрессирования его сосудистых осложнений.

Дополнительная информация

Источник финансирования

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

Конфликт интересов

Авторы статьи заявляют об отсутствии финансовой заинтересованности и других потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Хрипун И.А. — сбор материала, статистическая обработка данных, написание текста; Воробьев С.В. — концепция и дизайн исследования, анализ результатов, написание текста; Моргунов М.Н. — сбор материала, анализ результатов, написание текста; Коган М.И. — концепция и дизайн исследования, написание текста.

Список литературы | References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – №2 – С. 104-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104-112. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM2004116-17
2. *IDF Diabetes Atlas. 7-th edition*. 2015. Available from: www.idf.org/diabetesatlas/7e/
3. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. 3-изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. [Ametov AS. *Saharnyj diabet 2 tipa. Problemy i resheniya*. 3d ed. – Moscow: GEHOTAR-Media; 2015. (In Russ.)]
4. Polovina MM, Potpara TS. Endothelial dysfunction in metabolic and vascular disorders. *Postgrad Med*. 2014;126(2):38-53. doi: 10.3810/pgm.2014.03.2739
5. *Руководство по кардиологии в четырех томах. Том 2: Методы диагностики сердечно-сосудистых заболеваний.* / Под ред. Е.И. Чазова. – М.: Практика; 2014. [Manual Cardiology in four volumes. Volume 2: Methods for diagnosing cardiovascular disease. / Ed. by Chazov E.I. Moscow: Praktika; 2014. (In Russ.)]
6. Tousoulis D, Kampoli A-M, Tentolouris Nikolaos Papageorgiou C, Stefanadis C. The Role of Nitric Oxide on Endothelial Function. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012;10(1):4-18. doi: 10.2174/157016112798829760.
7. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*. 2012;33(7):829-837. doi: 10.1093/eurheartj/ehr304
8. 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):106-110.
9. Хрипун И.А., Гусова З.Р., Ибишев Х.С., и др. Эндотелиальная дисфункция у мужчин – взгляд клинициста (обзор литературы) // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13. – №5 – С. 169-178. [Khripun IA, Gusova ZR, Ibishev HS, et al. Endothelial dysfunction in men – a clinical view (literature review). *Bulletin of Siberian medicine*. 2014;13(5):169-178.]
10. Charakida M, Masi S, Luscher TF, et al. Assessment of atherosclerosis: the role of flow-mediated dilatation. *Eur Heart J*. 2010;31(23):2854-2861. doi: 10.1093/eurheartj/ehq340
11. Harris RA, Nishiyama SK, Wray DW, Richardson RS. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation. *Hypertension*. 2010;55(5):1075-1085. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150821
12. Bonetti PO. Endothelial Dysfunction: A Marker of Atherosclerotic Risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2002;23(2):168-175. doi: 10.1161/01.atv.0000051384.43104.fc
13. Arrebola-Moreno AL, Laclaustra M, Kaski JC. Noninvasive assessment of endothelial function in clinical practice. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(1):80-90. doi: 10.1016/j.recresp.2011.09.012
14. 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. Решение о выдаче патента регистрационный номер 2015140824/14(062888) от 02.11.2016. [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. Reshenie o vidache patenta registratsionnyy nomer 2015140824/14(062888) ot 02.11.2016. (In Russ.)]
15. Kelly DM, Jones TH. Testosterone and cardiovascular risk in men. *Front Horm Res*. 2014;43:1-20. doi: 10.1159/000360553
16. 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 – С. 220. [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. (In Russ.)]
17. Tirabassi G, Cignarelli A, Perrini S, et al. Influence of CAG Repeat Polymorphism on the Targets of Testosterone Action. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:298107. doi: 10.1155/2015/298107
18. Хрипун И.А., Воробьев С.В., Коган М.И. Взаимосвязь полиморфизма гена рецептора андрогенов и функции эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18. – №4 – С. 35-40. [Khripun IA, Vorobyev SV, Kogan MI. Association of the polymorphism in the androgen receptor gene and endothelial function in men with type 2 diabetes. *Diabetes mellitus*. 2015;18(4):35-40. (In Russ)] doi: 10.14341/DM7622

Информация об авторах [Authors Info]

Хрипун Ирина Алексеевна, к.м.н., доцент [Irina A. Khripun, MD, PhD, associate professor]; адрес: 344022 Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29 [address: 29, Nachitsevskij, Rostov-on-Don, 344022 Russian Federation]; [Http://orcid.org/0000-0003-0284-295X](http://orcid.org/0000-0003-0284-295X); eLibrary SPIN: 8630-4828; раб. тел.: 8(863)250-40-13; e-mail: khripun.irina@gmail.com.

Воробьев Сергей Владиславович, д.м.н., профессор [Sergey V. Vorobyev, MD, PhD, Professor]; [Http://orcid.org/0000-0002-4830-907X](http://orcid.org/0000-0002-4830-907X); eLibrary SPIN:9773-6100. Моргунов Максим Николаевич, к.м.н., ассистент [Maxim N. Morgunov, MD, PhD, assistant lecturer]; [Http://orcid.org/0000-0001-7705-4515](http://orcid.org/0000-0001-7705-4515); eLibrary SPIN: 5926-0792. Коган Михаил Иосифович, д.м.н., профессор [Michail I. Kogan, MD, PhD, Professor]; [Http://orcid.org/0000-0002-3643-544X](http://orcid.org/0000-0002-3643-544X); eLibrary SPIN:6300-3241.

Цитировать:

Хрипун И.А., Воробьев С.В., Моргунов М.Н., Коган М.И. Функция эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2 типа, не имеющих клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний // Сахарный диабет. – 2016. – Т.19. – №5. – С. 383-387. doi: 10.14341/DM8017

To cite this article:

Khripun IA, Vorobyev SV, Morgunov MN, Kogan MI. Endothelial function in men with type 2 diabetes without clinical signs of cardiovascular disease. *Diabetes mellitus*. 2016;19(5):383-387. doi: 10.14341/DM8017