

pry dysplazii ta raku shyiky matky” [“About approval and implementation of medical-technological documentation in standartization of medical care in dysplasia and cancer of cervix”].

15. Chumworathayi B., Thinkhamrop J., Blumenthal P.D., et al. Cryotherapy for HPV clearance in women with biopsy-confirmed cervical low-grade squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010 Feb; 108 (2): 119-122.

16. Markowska J. Effect of cryotherapy and povidone-iodine preparation on eradication of DNA corresponding to highly oncogenic HPV in women with lesions in the uterine cervix. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2012; 33 (3): 249-251.

17. Mahira Jahic, Elmir Jahic, Mirsada Mulavdic, Azra Hadzimehmedovic. Difference Between Cryotherapy and Follow Up Low Grade Squamous Lesion of Cervix Uteri. *Med Arch.* 2017 Aug; 71 (4): 280-283.

18. Ekalaksananan T., Malat P., Pientong C., et al. Local cervical immunity in women with low-grade squamous intraepithelial lesions and immune responses after abrasion. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15 (10): 4197-4201.

Надійшла до редакції 23.03.2018

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Н. М. Рожковська,
дата рецензії 26.03.2018

УДК 616.12-008.1;616.13;616-092.11

Г. Б. Маньковський

ОЦІНКА ЧУТЛИВОСТІ ТКАНИН ДО ІНСУЛІНУ У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНОЮ ВИРАЖЕНІСТЮ АНГІОГРАФІЧНО ПІДТВЕРДЖЕНОГО АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОГО УРАЖЕННЯ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ СЕРЦЯ

ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології
та кардіохірургії МОЗ України», Київ, Україна

УДК 616.12-008.1;616.13;616-092.11

Г. Б. Маньковский

ОЦЕНКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ТКАНЕЙ К ИНСУЛИНУ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНОЙ ВЫРАЖЕННОСТЬЮ АНГИОГРАФИЧЕСКИ ПОДТВЕРЖДЕННОГО АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ СЕРДЦА

ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины», Киев, Украина

Цель работы — оценка чувствительности тканей к инсулину у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с различной выраженностью ангиографически подтвержденного атеросклеротического поражения коронарных артерий сердца.

В исследование было включено 78 больных с клиническими признаками ИБС. Всем пациентам проводилась коронароангиография и оценка показателя индекса НОМА.

Статистический анализ показателя индекса НОМА между тремя группами пациентов с ИБС в зависимости от выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий показал достоверное возрастание величины этого показателя у больных с поражением трех венечных сосудов сердца по сравнению с пациентами с однососудистым поражением. Не найдено статистически достоверных различий индекса НОМА у пациентов с поражением трех и двух коронарных сосудов.

У больных с ИБС отмечается инсулинорезистентность, возрастающая по мере нарастания атеросклеротического поражения коронарных сосудов.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, ишемическая болезнь сердца, индекс НОМА.

UDC 616.12-008.1;616.13;616-092.11

G. B. Mankovsky

THE ASSESSMENT OF INSULIN SENSITIVITY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND DIFFERENT SEVERITY OF ANGIOGRAPHICALLY CONFIRMED ATHEROSCLEROTIC LESIONS OF CORONARY ARTERIES

SI “Scientific and Clinical Center for Children Cardiac Surgery”, Kyiv, Ukraine

The aim of the study was to examine insulin sensitivity in patients with ischemic heart disease and different severity of angiographically confirmed atherosclerotic lesions of coronary arteries.

Materials and methods. Seventy eight patients with clinical signs of ischemic heart disease were enrolled into the study. All patients underwent coronarography and the index of insulin resistance HOMA was measured based on plasma insulin and glucose levels.

© Г. Б. Маньковський, 2018



Results and discussion. All studied patients were divided for 3 groups depending on the number of occluded coronary arteries. None of them had history or signs of diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. We found an increase of HOMA compared to reference values of healthy population. It was statistically significant increase of HOMA in patients with ischemic heart disease and 3 coronary arteries damaged compared to the group of patients with 1 artery involved. There was no significant difference in HOMA between groups of patients with 3 and 2 occluded coronary arteries.

Conclusion. There is insulin resistance characterized by elevated index HOMA in patients with ischemic heart disease which is the most pronounced in subjects with 3 occluded coronary arteries.

Key words: diabetes mellitus, insulin resistance, hyperinsuliemia, ischemic heart disease, index HOMA.

Вступ

Кардіоваскулярні захворювання залишаються основною причиною смертельних наслідків у сучасному світі, у тому числі в Україні, незважаючи на успіхи в їх профілактиці та покращання підходів до лікування, які були досягнуті останніми роками [1; 2].

Патогенез розвитку прогресування атеросклеротичного ураження судин залишається не повністю вивченим. У деяких експериментальних і клінічних дослідженнях було показано, що зниження чутливості тканин до дії гормону інсуліну, інсулінорезистентність, є не тільки ключовим фактором патогенезу цукрового діабету 2 типу, а також може відігравати важливу роль у прискореному розвитку атеросклеротичного ураження великих судин у різних судинних басейнах [3].

Так, у низці епідеміологічних досліджень було продемонстровано, що інсулінорезистентність поєднана зі зростанням ризику розвитку і прогресування ішемічної хвороби серця (ІХС) у осіб різних етнічних груп [4–6]. Разом з тим у проведених досі клінічних дослідженнях не вивчалася чутливість тканин до інсуліну у пацієнтів, які страждають на ІХС залежно від вираженості атеросклеротичного ураження коронарних судин серця [7].

Виходячи з вищевикладеного, метою цієї роботи є оцінка чутливості тканин до інсуліну у пацієнтів з ІХС з різною вираженістю ангиографічно підтвердженого атероскле-

ротичного ураження коронарних артерій серця.

Матеріали та методи дослідження

Робота виконана у відділенні інтервенційної кардіології Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» НАМН України; ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», клініка для дорослих; на кафедрі діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика.

До цього дослідження було включено 78 хворих з характерними клінічними ознаками ІХС, що стали підставою для госпіталізації та проведення подальшого коронароангіографічного обстеження. Середній вік обстежених пацієнтів становив $(61,53 \pm 9,22)$ року, маса тіла $(87,87 \pm 15,71)$ кг, зріст $(1,73 \pm 0,90)$ м, індекс маси тіла $(29,51 \pm 5,06)$ кг/м² (дані представлені як середнє \pm помилка середнього). У 30 пацієнтів в анамнезі відзначався інфаркт міокарда, у 48 осіб діагностована стенокардія різних функціональних класів. Усім хворим було проведено навантажувальний тест, який виявив погіршення кровообігу в коронарних судинах при фізичному навантаженні.

Кожному пацієнту була проведена коронаровентрикулографія. Ангіографія коронарних артерій виконувалася на апаратах Philips Aluga і Siemens Artis Zee. Використовували трансрадіальний або трансфеморальний доступи. При трансфеморальному доступі ангиографію коронарних арте-

рій здійснювали з використанням катетерів Judkins Left, Judkins Right з величиною коліна 3,5–4 см і діаметром 6F, ліву вентрикулографію виконували шляхом катетеризації лівого шлуночка ретроградно через аортальний клапан катетером Pigtail. У разі доступу через праву радіальну артерію катетеризація вічок коронарних артерій виконувалася катетером Optitorque Tiger 6F.

До стандартного протоколу обстеження входили такі ангиографічні проекції. Для лівої коронарної артерії — передньозадня (AP); права передня коса 300 (RAO 300); права передня коса 600 із краніальним нахилом підсилювача зображення 300 (RAO 600, CRAN 300); краніальна 300 (CRAN 300); каудальна 300 (CAUD 300); ліва передня коса 600 з каудальною ангуляцією 30–450 (проекція «павук»); ліва бічна проекція (LAO 900). Для правої коронарної артерії — ліва передня коса 300 (LAO 300), краніальна 300 (CRAN 300) і ліва бічна проекція (LAO 900). Ліва вентрикулографія виконувалася в проекції RAO 300. Для класифікації локалізацій уражень коронарних артерій використовували їх сегментарну класифікацію згідно з Bypass angioplasty revascularization investigation (BARI).

У результаті коронарографії було виявлено атеросклеротичне ураження вінцевих судин серця, локалізоване в одному або одночасно у кількох судинах, відповідне клінічній картині захворювання і даним, отриманим при проведенні навантажувальних тестів.

У пацієнтів, включених в обстеження, в анамнезі не було



показань про наявність цукрового діабету 2 типу та/або порушення толерантності до глюкози.

Ґрунтуючись на результатах проведеного коронарографічного дослідження, залежно від вираженості атеросклеротичного ураження судин, усі пацієнти з ІХС були розподілені на три групи — з ураженням однієї, двох або трьох коронарних судин.

Усім пацієнтам було проведено взяття крові з вени на щесерце. У кожному з отриманих зразків крові проводилося одночасне визначення вмісту глюкози та інсуліну. Інсулін визначали імуноферментним аналізом (ІФА) ELISA за допомогою набору для визначення інсуліну EIA-2935, Insulin ELISA виробництва DRG (Німеччина) на базі Центральної науководослідної лабораторії НМАПО імені П. Л. Шупика (група імунології), свідоцтво про державну реєстрацію № 10326/011.

Чутливість тканин до інсуліну виявлялася шляхом оцінки розрахункового показника НОМА (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) за формулою

$$\text{НОМА-ІР} = \frac{\text{глікемія натще (ммоль/л)} \times \text{ІРІ (мкОД/мл)}}{22,5}$$

Показник НОМА є загальноприйнятим параметром, що дозволяє охарактеризувати наявність і вираженість інсулінорезистентності [8]. Розраховується з урахуванням рівня глюкози у крові натще та імунореактивного індексу (ІРІ) в плазмі крові. Нормальним вважали показник індексу НОМА-ІР менш 2,77.

Статистичний аналіз отриманих даних був виконаний за допомогою персонального комп'ютера, програм статистичного аналізу Microsoft Excel і SPSS-17.

Результати дослідження та їх обговорення

Пацієнти трьох груп (з одно-, дво- і трисудинним уражен-

ням) не розрізнялися достовірно за віком та індексом маси тіла. Також не було виявлено достовірних відмінностей між трьома обстеженими групами пацієнтів при порівнянні рівня глікемії натще, глікозильованого гемоглобіну. При цьому зазначені характеристики вуглеводного обміну не перевищували нормальних значень, тобто у включених до обстеження осіб було підтверджено відсутність цукрового діабету 2 типу.

При розрахунку показника НОМА нами виявлено його підвищення порівняно із загальноприйнятими референтними значеннями. При цьому найбільша величина індексу НОМА була відзначена у пацієнтів з ІХС і ураженням трьох коронарних судин — $6,50 \pm 0,49$. У хворих на ІХС та з двосудинним ураженням розрахунковий показник НОМА становив $6,13 \pm 0,57$, а в осіб зі стенозом однієї коронарної артерії — $5,40 \pm 0,40$ (рис. 1).

При проведенні порівняльного статистичного аналізу показника індексу НОМА між трьома групами пацієнтів з ІХС залежно від вираженості атеросклеротичного ураження коронарних артерій нами було знайдено істотне, статистично достовірне зростання величини цього показника в групі хворих з одночасним ураженням трьох вінцевих судин серця порівняно з групою пацієнтів, у яких до атеросклеротичного процесу була залучена тільки одна коронарна артерія; $p < 0,05$ (див. рис. 1). Разом з тим нами не знайдено статистично достовірних відмінностей величини індексу НОМА між групами пацієнтів з ураженням трьох і двох коронарних судин, а також між групами хворих на ІХС, у яких ангиографічно підтверджений стеноз виявлявся в одній або двох вінцевих судинах серця при порівнянні показників цих груп ($p > 0,05$).

Таким чином, ми можемо констатувати, що в міру наростання розповсюженості ате-

Індекс НОМА

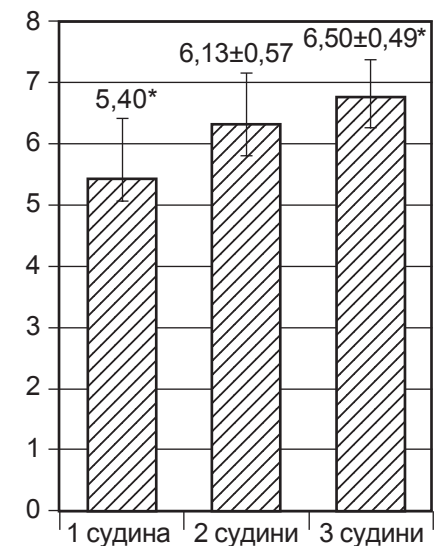


Рис. 1. Індекс НОМА у хворих на ішемічну хворобу серця залежно від кількості уражених коронарних артерій: * — $p \leq 0,05$

росклеротичного ураження коронарних судин відзначається зниження чутливості тканин до дії інсуліну, що характеризується зростанням індексу інсулінорезистентності НОМА.

Слід зазначити, що індекс НОМА є розрахунковим показником, що залежить від двох параметрів — рівня глюкози та інсуліну в плазмі крові. В обстежених нами пацієнтів з ІХС не було відмічено підвищення вмісту глюкози в крові, тобто виявлені зміни індексу НОМА і знайдені статистично достовірні відмінності цього показника між групами хворих на ІХС з три- й односудинним ураженням зумовлені посиленою продукцією інсуліну бета-клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози, спрямованою на подолання інсулінорезистентності тканин-мішеней.

У всіх пацієнтів з ІХС, включених до нашого дослідження, індекс НОМА виявився істотно вищим, ніж загальноприйняті референтні значення цього показника, які зазвичай становлять до 2,6 для осіб європеїдної популяції [9]. В інших дослідженнях було показано кілька більш високих значень цього показника (до 3,8), однак



при цьому були обстежені особи індіанської та мексиканської популяції, відмінні від популяції осіб, включених до нашого дослідження [10]. Таким чином, можна зробити висновок, що для пацієнтів з ІХС характерна інсулінорезистентність, наростаюча при більшій розповсюдженості атеросклеротичного процесу.

Роль інсулінорезистентності в розвитку коронарного атеросклерозу привертає останнім часом велику увагу дослідників. Так, у великому крос-секційному епідеміологічному дослідженні Kimetal (2013), який включав 4825 осіб, було знайдено взаємозв'язок між наростанням інсулінорезистентності, що оцінюється на підставі визначення індексу НОМА, і розвитком ІХС [11]. При цьому було виявлено, що інсулінорезистентність є більш значущим фактором ризику розвитку ІХС у популяції осіб, які не хворіють на цукровий діабет, тобто в групі пацієнтів, що відповідає такій, включеній до нашого дослідження.

Дуже важливим з наукової та практичної точок зору уявляється отримання відповіді на питання, чи є інсулінорезистентність самостійним фактором ризику розвитку атеросклерозу, ІХС, ураження великих судин іншої локалізації або маркером підвищеного ризику розвитку цукрового діабету 2 типу та інших більш глибоких патофізіологічних дефектів. У матаналізі 65 досліджень, який включав 516 325 осіб, було показано, що значення інсулінорезистентності, яке оцінюється на підставі визначення індексу НОМА (тобто використовувався той же підхід, який застосовувався і в нашому дослідженні) як фактора ризику розвитку серцево-судинних захворювань, перевищувало значення таких факторів ризику, як рівень глікемії натщесерце і вміст інсуліну в крові натще, тобто індекс НОМА може застосовуватися як важ-

ливий і самостійний фактор в оцінці кардіоваскулярного ризику [12].

Ця точка зору знайшла своє підтвердження і в результатах нещодавно опублікованого великого 20-річного проспективного дослідження, завершеного у Фінляндії, у якому було встановлено, що саме інсулінорезистентність (яка діагностується на підставі підвищеного рівня індексу НОМА), гіперінсулінемія, а не рівень глюкози в крові, виявилися незалежними значущими факторами — предикторами смерті від ІХС [13]. Однак в іншому нещодавньому великому проспективному дослідженні, що включало 15 288 жінок, було відзначено, що тимчасом як інсулінорезистентність асоціювалася з підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, зазначений взаємозв'язок нівелювався при проведенні додаткового статистичного аналізу з урахуванням вмісту ліпопротеїдів високої щільності в крові [14].

Таким чином, результати проведеного нами дослідження дозволяють зробити висновок, що у хворих на ішемічну хворобу серця відзначається інсулінорезистентність, що збільшується у міру наростання ангіографічно підтвердженого атеросклеротичного ураження коронарних судин.

Ключові слова: цукровий діабет, інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, ішемічна хвороба серця, індекс НОМА.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kovalenko V. N. Guidelines in cardiology: a practical guide (in Rus). Kiev, 2008. 1424 p.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2014. *Diabetes Care*. 2014. N 37 (Suppl. 1). P. 14–80.
3. Chrysant S. G. Achieving blood pressure targets for prolonged cardiovascular health: a historical perspective. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017. N 15 (7). P. 517–523. doi: 10.1080/14779072.2017.1327348. Epub 2017 May 15.

4. Emerging Risk Factors Collaboration. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA*. 2015. N 314 (1). P. 52–60. Available from: DOI: 10.1001/jama.2015.7008.

5. Impact of Pre-Diabetes on Coronary Plaque Composition and Clinical Outcome in Patients With Acute Coronary Syndromes: An Analysis From the PROSPECT Study / S. Farhan et al. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017. [Epub ahead of print]. Available from: DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.06.023. PMID: 29055637

6. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes / A. Rawshani et al. *N Engl J Med*. 2017. N 376. P. 1407–1441. Available from: DOI: 10.1056/NEJMoa1608664

7. Insulin resistance is associated with significant clinical atherosclerosis in nondiabetic patients with acute myocardial infarction / W. L. Karrow et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013. N 33 (9). P. 2245–2251. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.301585. Epub 2013 Jul 18.

8. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D. R. Matthews et al. *Diabetologia*. 1985. N 28. P. 412–419.

9. Wallace T. M., Levy J. C., Matthews D. R. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004. N 27. P. 1487–1495.

10. The Definition of Insulin Resistance Using HOMA-IR for Americans of Mexican Descent Using Machine Learning / Hui-Qi Qu et al. *PLoS One*. 2011. N 6 (6). P. e21041. Published online 2011 Jun 14. DOI: 10.1371/journal.pone.0021041 PMID: PMC3114864

11. Kim J., Chae Y. K., Chernoff A. The risk for coronary heart disease according to insulin resistance with and without type 2 diabetes. *Endocr Res*. 2013. N 38 (4). P. 195–205. DOI: 10.3109/07435800.2013.766800. Epub 2013 Feb 20.

12. Insulin Resistance and Risk of Incident Cardiovascular Events in Adults without Diabetes: Meta-Analysis / K. B. Gast et al. *PLoS One*. 2012. N 7 (12). P. e52036. Published online 2012 Dec 28. DOI: 10.1371/journal.pone.0052036 PMID: PMC3532497

13. Association between HOMA-IR, fasting insulin and fasting glucose with coronary heart disease mortality in nondiabetic men: a 20-year observational study / S. Kurl et al. *Acta Diabetol*. 2015. N 52 (1). P. 183–186. DOI: 10.1007/s00592-014-0615-x. Epub 2014 Jun 29.

14. Insulin Resistance and Risk of Cardiovascular Disease in Postmenopausal Women: A Cohort Study From



the Women's Health Initiative / Hedlin H. Schmiegelow et al. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015, May. N 8 (3). P. 309–316. DOI: 10.1161/CIRC-OUTCOMES.114.001563. Epub 2015 May 5.

REFERENCES

1. Kovalenko V.N. Guidelines in cardiology: a practical guide (in Rus). Kiev: 2008. 1424 p.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. 2014. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl. 1): 14-80.
3. Chrysant S.G. Achieving blood pressure targets for prolonged cardiovascular health: a historical perspective. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017; 15 (7): 517-523. doi: 10.1080/14779072.2017.1327348. Epub 2017 May 15.
4. Emerging Risk Factors Collaboration. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA* 2015; 314(1): 52-60. Available from: DOI: 10.1001/jama.2015.7008.
5. Farhan S., Redfors B., Maehara A., McAndrew T., Ben-Yehuda O., De Bruyne B., Mehran R., et al. Impact of Pre-Diabetes on Coronary Plaque Composition and Clinical Outcome in Patients With Acute Coronary Syndromes: An Analysis From the PROSPECT Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017. [Epub ahead of print]. Available from: DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.06.023. PMID: 29055637
6. Rawshani A., Rawshani A., Franzén S., Eliasson B., Svensson A.-M.,

Miftara M., McGuire D., et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 376: 1407-41. Available from: DOI: 10.1056/NEJMoa1608664

7. Karrowni W.1., Li Y., Jones P.G., Cresci S., Abdallah M.S., Lanfear DE., Maddox T.M., McGuire D.K., Spertus J.A., Horwitz P.A. Insulin resistance is associated with significant clinical atherosclerosis in nondiabetic patients with acute myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33(9): 2245-51. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.301585. Epub 2013 Jul 18.
8. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
9. Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487-1495.
10. Hui-Qi Qu., Quan Li., Anne R. Rentfro, Susan P. Fisher-Hoch, Joseph B. McCormick. The Definition of Insulin Resistance Using HOMA-IR for Americans of Mexican Descent Using Machine Learning *PLoS One*. 2011; 6(6): e21041. Published online 2011 Jun 14. DOI: 10.1371/journal.pone.0021041PMCID: PMC3114864
11. Kim J., Chae YK., Chernoff A. The risk for coronary heart disease according to insulin resistance with and without type 2 diabetes. *Endocr Res*. 2013; 38(4): 195-205. DOI: 10.3109/

07435800.2013. 766800. Epub 2013 Feb 20.

12. Karin B. Gast., Nathanja Tjeerdema., Theo Stijnen., Johannes W. A. Smit., Olaf M. Dekkers. Insulin Resistance and Risk of Incident Cardiovascular Events in Adults without Diabetes: Meta-Analysis *PLoS One*. 2012; 7(12): e52036. Published online 2012 Dec 28. DOI: 10.1371/journal.pone.0052036 PMCID: PMC3532497

13. Kurl S., Zaccardi F., Onaemo VN., Jae SY., Kauhanen J., Ronkainen K., Laukkanen JA. Association between HOMA-IR, fasting insulin and fasting glucose with coronary heart disease mortality in nondiabetic men: a 20-year observational study. *Acta Diabetol*. 2015 Feb; 52(1): 183-186. DOI: 10.1007/s00592-014-0615-x. Epub 2014 Jun 29.

14. Schmiegelow, Hedlin H., Stefanick M.L., Mackey R.H., Allison M., Martin L.W., Robinson J.G., Hlatky MA. Insulin Resistance and Risk of Cardiovascular Disease in Postmenopausal Women: A Cohort Study From the Women's Health Initiative. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015 May; 8(3): 309-316. DOI: 10.1161/CIRC-OUTCOMES.114.001563. Epub 2015 May 5.

Надійшла до редакції 12.03.2018
Рецензент д-р мед. наук,
проф. В. Й. Кресюн,
дата рецензії 15.03.2018

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому
передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії

