

С. М. Минин^{1*}, И. Ю. Ефимова², Ю. В. Саушкина³, С. И. Сазонова⁴**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ¹²³I В ОЦЕНКЕ НАРУШЕНИЙ СИМПАТИЧЕСКОЙ ИННЕРВАЦИИ И МЕТАБОЛИЗМА МИОКАРДА¹**

ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН, Томск

*Минин Станислав Михайлович, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории радионуклидных методов исследования

634012, Томск, Киевская ул., д. 111а

E-mail: minin@ardio.tsu.ru

♦ Обзор литературы посвящен проблеме использования радиофармпрепаратов (РФП) на основе ¹²³I в оценке метаболизма и симпатической иннервации сердечной мышцы. В работе представлены результаты многочисленных современных исследований, посвященных возможностям использования гамма-сцинтиграфии с данными РФП у пациентов с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью, нарушениями ритма сердца и кардиомиопатиями.

Ключевые слова: сцинтиграфия миокарда, метаболизм миокарда, симпатическая иннервация, ¹²³I-йодфенилметилпентадекановой кислота (¹²³I-ФМПДК), ¹²³I-метайодбензилгуанидин (¹²³I-МИБГ)

S.M. Minin, I.Yu. Efimova, Yu.V. Saushkina, S.I. Sazonova

THE APPLICATION OF RADIOPHARMPREPARATIONS ON THE BASIS OF ¹²³I IN EVALUATION OF ALTERATIONS OF SYMPATHETIC INNERVATION AND METABOLISM OF MYOCARDIUM

The institute of cardiology of the Siberian Branch of the Russian academy of medical sciences, Tomsk

♦ The article deals with the issues of application of radiopharmaceuticals on the basis of ¹²³I in evaluation of metabolism and sympathetic innervation of cardiac muscle. The results are presented concerning numerous actual studies of possibilities to apply gammascintigraphy with mentioned radiopharmaceuticals in patients with ischemic heart disease, infarction of myocardium, chronic cardiac insufficiency, lesions of heart rhythm and cardiomyopathy.

Key words: scintigraphy of myocardium, metabolism of myocardium, sympathetic innervation, ¹²³I

Нарушения симпатической иннервации миокарда и метаболизма встречаются при таких сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), как ишемическая болезнь сердца (ИБС) [7, 8, 16, 23], инфаркт миокарда (ИМ) [1, 20, 54], хроническая сердечная недостаточность (ХСН) [22, 41, 50], нарушения ритма (НР) сердца [21, 52], кардиомиопатии [4, 15, 38, 39, 53, 59], гипертоническая болезнь [15, 51] и др. Оптимальным для диагностики такого рода патологических изменений является использование методов ядерной медицины, которые позволяют оценивать локализацию и степень нарушения утилизации макроэргических субстратов в миокарде, а также проводить визуальную и количественную оценку состояния симпатической иннервации сердца. На сегодняшний день с этой целью широко используются радиофармпрепараты (РФП) для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ): для оценки метаболизма — ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза и меченные ¹¹C жирные кислоты, а для оценки симпатической иннервации — ¹⁸F-фтордофамин, ¹¹C-эпинефрин и ¹¹C-гидроксизефедрин. Однако наличие специального и дорогостоящего оборудования ограничивает использование данных РФП в клинической практике. Альтернативным методом может служить однофотонная эмиссионная компьютерная томография с РФП на основе ¹²³I. Общеизвестно, что ¹²³I является изотопом выбора для метки различных соединений. Это связано, во-первых, с практически идеальным для получения сцинтиграфических изображений моноэнергетическим спектром ¹²³I (159 кэВ) и, во-вторых, с наличием разработанных и прекрасно зарекомендовавших себя методик радиохимического йодирования органических соединений без существенного изме-

нения структуры и свойств последних [3]. Кроме того, немаловажным фактором, способствующим использованию РФП на основе ¹²³I, является оптимальный с точки зрения радиационной безопасности период его физического полураспада (T_{1/2} 13,3 ч).

На сегодняшний день для выявления изменений симпатической активности миокарда и нарушений метаболических процессов в сердечной мышце наибольшую популярность завоевали ¹²³I-метайодбензилгуанидин (¹²³I-МИБГ) и ¹²³I-йодфенилметилпентадекановая кислота (¹²³I-ФМПДК) [9, 12, 13, 61]. В связи с этим актуальным является анализ литературы, посвященной состоянию современных исследований по использованию РФП на основе ¹²³I в кардиологической практике.

Возможности сцинтиграфии с ¹²³I-МИБГ в оценке нарушений симпатической иннервации сердца

Наиболее широко радиоизотопный метод оценки функционального состояния симпатических нервных окончаний в сердце с помощью ¹²³I-МИБГ в настоящее время применяется у больных с ХСН как ишемической, так и неишемической природы. У этих пациентов отмечается достоверное уменьшение поглощения ¹²³I-МИБГ и увеличение скорости его выведения из сердца по сравнению со здоровыми лицами, а также по мере прогрессирования проявлений ХСН, согласно классификации NYHA [59]. Как известно, гиперактивность симпатической нервной системы сопровождается увеличением частоты сердечных сокращений и повышением уровня норадреналина в плазме крови. При этом именно высокий уровень норадреналина через активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы запускает патологический круг, приводящий к коронарной вазоконстрикции, что может являться дополнительным фактором, способствующим развитию ИБС и ХСН [55].

¹Работа выполнена в рамках Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009—2013 гг.

В исследовании Р. Merlet и соавт. [47] была показана прогностическая роль сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ у пациентов с ХСН. Исследование было выполнено у 90 больных ХСН. Помимо сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ, также выполнялись радионуклидная ангиография, рентгенография грудной клетки, эхокардиография в М-режиме. Оказалось, что среди всех оцениваемых параметров лишь показатели сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ были самыми мощными независимыми предикторами развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. При этом чувствительность и специфичность данных показателей в прогнозе неблагоприятного исхода составила 95 и 98% соответственно. Аналогичные результаты были получены А. Manrique и соавт. [44] у больных с ХСН на фоне дилатационной кардиомиопатии (ДКМП). Немаловажным является использование сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ для определения риска внезапной сердечной смерти (ВСС) у пациентов, страдающих ХСН [26, 47]. На основании данных регрессионного анализа, выполненного S. Tamaki и соавт. [56] и M. Brunner и соавт. [22], было установлено, что наиболее значительными и независимыми предикторами ВСС являются значения фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и показатели скорости вымывания ^{123}I -МИБГ. В свою очередь Н. Verberne и соавт. [60] выявили, что на неблагоприятный прогноз течения ХСН указывают как низкие значения накопления ^{123}I -МИБГ в сердечной мышце на отсроченном исследовании, так и ускоренное вымывание препарата из миокарда.

В ряде публикаций обсуждается роль сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ в прогнозировании ответа на лечение β -адреноблокаторами у больных с ХСН [23]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что относительно сохранное поглощение ^{123}I -МИБГ согласуется с положительным ответом на медикаментозную терапию, в то время как отсутствие ответа на β -адреноблокаторы наблюдается у пациентов с выраженным снижением накопления индикатора в сердечной мышце. Т. Tsukamoto и соавт. [58] показали, что снижение уровня активности β -адренергических рецепторов по данным ПЭТ с $^{11\text{C}}$ -GP-12177 напрямую связано с повышением симпатического тонуса, оцененного по выраженности клиренса ^{123}I -МИБГ. Авторы предполагают, что в будущем сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ у пациентов с ХСН может быть незаменима в прогнозе положительного ответа при назначении лекарственной терапии β -адреноблокаторами.

Оценка симпатической иннервации по данным сцинтиграфии миокарда с ^{123}I -МИБГ может иметь важное диагностическое значение при желудочковых нарушениях ритма [14]. Установлено, что дисбаланс в симпатической активности миокарда является одним из ведущих патофизиологических механизмов развития аритмий, приводящий к выраженной электрической нестабильности миокарда [18]. Так, гиперсимпатикотония через повышенную выработку катехоламинов вызывает увеличение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} , в результате чего даже при отсутствии структурных изменений в сердце могут возникнуть сложные триггерные нарушения ритма [2]. Немаловажная роль отводится и распределению нервных окончаний в миокарде. Известно, что с возрастом плотность адренергических окончаний уменьшается. При этом присоединение структурных нарушений в сердце (фиброз, жировая инфильтрация, возрастные изменения ткани миокарда и др.) приводит к еще большему снижению количества адренорецепторов. Таким образом, при гиперсимпатикотонии денервированные участки имеют повышенную чувствительность к адренергическим воздействиям [32], что является еще одним фактором, провоцирующим НР. J. Gill и соавт. [28] пока-

зали, что у пациентов с наличием желудочковой тахикардии (ЖТ) почти в 2 раза чаще встречалось снижение накопления ^{123}I -МИБГ в перегородочной области по сравнению с группой пациентов без ЖТ. Авторы считают, что наличие зон частичной денервации ведет к дисбалансу взаимоотношения симпатической и парасимпатической иннервации, что в конечном итоге служит субстратом для развития ЖТ. М. Maeno и соавт. [43] попытались изучить особенности миокардиальной перфузии и симпатической иннервации у пациентов с ДКМП и ЖТ. Было установлено, что в группе с ЖТ количество сегментов со сниженным накоплением перфузионного агента ^{201}Tl и сохранной аккумуляцией ^{123}I -МИБГ было практически в 2 раза больше по сравнению с группой пациентов с ДКМП, но без ЖТ.

Интересные данные были получены М. Ando и соавт. [19] при исследовании симпатической активности сердца с помощью ^{123}I -МИБГ у больных в острой стадии ишемии миокарда. Показано, что при выраженной систолической дисфункции (ФВ менее 45%) отмечается более высокая симпатическая активность сердца, чем при легкой (ФВ более 45%). Данный факт закономерно укладывается в представление о гиперсимпатикотонии по мере прогрессирования ХСН. В то же время при наличии у пациентов коронарного синдрома Х и нормальных значениях фракции выброса показатели поглощения ^{123}I -МИБГ и скорости его выведения значительно отличались от контрольных значений, что свидетельствовало об увеличении симпатической активности в сердце при этой патологии [42].

Таким образом, симпатическая нервная система является важным регулятором кардиоваскулярного гомеостаза, а представленные выше данные свидетельствуют о том, что нарушения симпатической иннервации миокарда играют немаловажную роль в развитии таких ССЗ, как ИБС, ХСН и НР сердца.

Возможности сцинтиграфии с ^{123}I -ФМПДК в диагностике нарушений метаболизма жирных кислот

В условиях ишемии происходит нарушение всех аэробных биохимических процессов, вследствие чего подавляется β -окисление жирных кислот (ЖК) и увеличивается потребление глюкозы [3]. Установлено, что нарушения метаболизма ЖК предшествуют появлению ЭКГ- и ЭхоКГ-признаков ишемии [11, 29]. В многочисленных исследованиях было показано, что сцинтиграфия с ^{123}I -ФМПДК позволяет выявлять участки ишемизированного миокарда у пациентов без подтвержденного ИМ [35, 36, 57]. Так, по данным Y. Inaba и S. Bergmann [30], средняя чувствительность и специфичность выявления ИБС с использованием ^{123}I -ФМПДК составляют 78 и 84% соответственно. При этом сцинтиграфия с ^{123}I -ФМПДК незаменима у пациентов с острой за грудиной болью при наличии противопоказаний к проведению стресс-тестов, в частности нагрузочной сцинтиграфии миокарда [35, 36].

В ряде публикаций была показана важная роль сцинтиграфии с ЖК в диагностике острого коронарного синдрома (ОКС) [40]. Так, Y. Kawai и соавт. [36] провели оценку нарушений метаболизма с ^{123}I -ФМПДК и миокардиальной перфузии с $^{99\text{mTc}}$ -МИБГ в покое у 111 пациентов с ОКС. В качестве референтного метода использовалась коронарная ангиография. Авторами было установлено, что специфичность и чувствительность сцинтиграфии с ^{123}I -ФМПДК в диагностике поражения коронарных артерий спустя 48 ч после острых приступов боли в области сердца составили 92 и 74% соответственно. При этом перфузионная сцинтиграфия миокарда с комплексами

технеция, выполненная в покое через 24 ч после приступа, имела более низкие показатели чувствительности и специфичности. Немаловажным является использование сцинтиграфии с ^{123}I -ФМПДК для прогностической оценки течения ИБС [7, 48]. В качестве критерия обычно используют значение перфузионно-метаболического несоответствия [27, 49]. В исследовании Т. Matsuki и соавт. [45] с участием 167 пациентов с ИБС, наблюдавшихся в течение 48 мес, было показано, что размер дефекта метаболизма в покое, размер дефекта миокардиальной перфузии на пике нагрузочной пробы, наличие диабета и значения ФВ ЛЖ были независимыми предикторами развития серьезных сердечно-сосудистых событий. При этом у пациентов с нормальными показателями перфузии и метаболизма миокарда каких-либо кардиальных событий зафиксировано не было, тогда как у пациентов без нарушения миокардиальной перфузии, но со сниженным включением ^{123}I -ФМПДК отмечалась высокая частота жизнеугрожающих сердечно-сосудистых событий. Эти данные указывают на тот факт, что наличие дефектов накопления ^{123}I -ФМПДК может выступать в качестве важного прогностического критерия независимо от присутствия признаков ишемии по данным нагрузочной перфузионной сцинтиграфии [31].

Очень важным является изучение состояния миокардиального метаболизма у пациентов с перенесенным ИМ. По данным I. Matsunagi и соавт. [46], несоответствие поглощения ^{123}I -ФМПДК сердечной мышцей коронарному кровотоку типично для участков поврежденного, но жизнеспособного миокарда. Так, P. Franken и соавт. [24] показали, что у больных, недавно перенесших острый ОИМ (ОИМ), в данных участках сохраняется способность миоцитов к сокращению, что было оценено при проведении ЭхоКГ с низкими дозами добутина. Вместе с тем отсутствие включения ^{123}I -ФМПДК в зоны нарушенной перфузии указывает на необратимое ишемическое повреждение миокарда и полную утрату его сократительной функции. В ряде исследований проведен анализ прогностической значимости результатов сцинтиграфии с ЖК в оценке возможности восстановления сократимости ЛЖ у больных ОИМ [17, 25, 33]. Достоверное улучшение сократимости ЛЖ наблюдали у тех больных, у которых включение ^{123}I -ФМПДК в острой фазе заболевания было снижено в меньшей степени по сравнению с аккумуляцией перфузионных РФП. Напротив, если накопление ЖК было снижено пропорционально уменьшению регионарного кровотока, то в дальнейшем какого-либо улучшения сократимости ЛЖ не наблюдалось. K. Kida и соавт. [37] изучили особенности миокардиального метаболизма ^{123}I -ФМПДК у пациентов с ХСН. По результатам исследования было выявлено, что показатели фиксации РФП на отсроченных изображениях были значительно ниже у пациентов с функциональным классом III по NYHA, чем в группе здоровых лиц. Также была отмечена тесная корреляционная взаимосвязь между накоплением РФП на отсроченных изображениях и скоростью вымывания ЖК, а также плазменного натрийуретического пептида при ХСН. На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что сцинтиграфия с ЖК является важным критерием оценки тяжести ХСН.

Таким образом, многочисленные исследования демонстрируют важное значение выявления нарушений метаболизма миокарда при основных ССЗ. При этом данные, полученные при сцинтиграфии миокарда с ^{123}I -ФМПДК, применяются в диагностике жизнеспособного миокарда, в прогнозе и оценке тяжести ХСН.

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что использование сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ и ^{123}I -ФМПДК

дает важную диагностическую и прогностическую информацию о состоянии симпатической иннервации и метаболизма миокарда при различных видах сердечно-сосудистой патологии. В будущем данные, полученные при помощи радионуклидных методов с использованием указанных РФП, могут помочь в оптимизации назначения лекарственной терапии у пациентов с дисфункцией ЛЖ. Кроме того, результаты сцинтиграфии с препаратами на основе ^{123}I могут быть использованы в качестве ранних маркеров развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козловская И. Ю., Шитов В. Н., Самойленко Л. Е. и др. Кардиология. 2004; 44 (7): 46—52.
2. Кушаковский М. С. Аритмии сердца. 2-е изд. СПб.: Фолиант; 1998.
3. Леонтьева И. В. Педиатрия. Приложение к журн. Consilium Medicum. 2007; 9 (1): 84—89.
4. Лишманов Ю. Б., Ефимова И. Ю., Минин С. М., Саушкина Ю. В., Лебедев Д. И. Вестник аритмологии. 2011; 66: 29—34.
5. Лишманов Ю. Б., Чернов В. И., Кривоногов Н. Г. и др. Сибирский медицинский журнал. 2010; 25 (4): 8—13.
6. Макарова Е. В., Минин С. М., Чернов В. И. и др. Российский кардиологический журнал. 2007; 2: 36—41.
7. Макарова Е. В., Чернов В. И., Минин С. М. и др. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2005; 50 (3): 53—60.
8. Минин С. М. Сибирское медицинское обозрение. 2008; 52 (4): 45—9.
9. Минин С. М. Сибирский медицинский журнал. 2008; 23 (4): 67—70.
10. Остроумов Е. Н., Кукес В. Е., Андреев Д. А. и др. Здравоохранение Дальнего Востока. 2003; 1: 73—81.
11. Савичева И. Ю., Фадеев Н. П. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 1997; 42 (4): 46—52.
12. Саидова М. А. Кардиология. 2005; 9: 47—54.
13. Сергиенко В. Б., Самойленко Л. Е. Кардиологический вестник. 2006; 2: 43—51.
14. Сергиенко В. Б., Самойленко Л. Е., Бекбосынова М. С. и др. Кардиология. 2006; 5: 27—34.
15. Сергиенко В. Б., Самойленко Л. Е., Шульгин Д. Н. Радиология-практика. 2010; 2: 4—17.
16. Телкова И. Л., Тепляков А. Т. Клиническая медицина 2004; 3: 4—11.
17. Ходарева Е. Н., Сергеенко В. Б. Вестник рентгенологии и радиологии. 2001; 2: 50—61.
18. Школьников М. А. Жизнеугрожающие аритмии у детей. М.: Нефтяник; 1999.
19. Ando M., Yamabe H., Sakurai K. et al. Circ. J. 2002; 66 (3): 247—52.
20. Biswas S. K., Sarai M., Hishida H., Ozaki Y. Singapore Med. J. 2009; 50 (10): 943—8.
21. Boogers M. J., Borleffs J. W., Henneman M. M. et al. J. Am. Coll. Cardiol. 2010; 55 (24): 2769—77.
22. Brunner M., Peng X., Liu G. X. et al. J. Clin. Invest. 2008; 118 (6): 2246—59.
23. Buelow H. P., Stahl F., Lauer B. et al. Nucl. Med. Commun. 2003; 24 (3): 233—9.
24. Franken P. R., De Geeter F., Dendale P. et al. J. Nucl. Med. 1994; 35 (11): 1758—65.
25. Franken P. R., Dendale P., De Geeter F. et al. J. Nucl. Med. 1996; 37 (5): 718—22.
26. Fujimoto S., Amano H., Inoue A. et al. Ann. Nucl. Med. 2004; 18 (7): 591—8.
27. Fukuzawa S., Ozawa S., Shimada K. et al. Ann. Nucl. Med. 2002; 16 (2): 109—15.
28. Gill J. S., Hunter G. J., Gane J. et al. Br. Heart J. 1993; 69 (1): 6—13.
29. Grandin C., Wiyms W., Melin J. A. et al. J. Nucl. Med. 1995; 36 (9): 1543—52.
30. Inaba Y., Bergmann S. R. J. Nucl. Cardiol. 2008; 15 (3): 345—52.
31. Inaba Y., Bergmann S. R. J. Nucl. Cardiol. 2010; 17 (1): 61—70.
32. Inoue H., Zipes D. P. Circulation. 1987; 75 (4): 877—87.

33. Ito T, Tanouchi J, Kato J. *Eur. J. Nucl. Med.* 1996; 23 (8): 917—23.
34. Kakuchi H, Sasaki T, Ishida Y et al. *Heart.* 1999; 81: 148—52.
35. Kawai Y, Tsukamoto E, Nozaki Y et al. *Eur. J. Nucl. Med.* 1998; 25 (10): 1390—5.
36. Kawai Y, Morita K, Nozaki Y et al. *Circ. J.* 2004; 68 (6): 547—52.
37. Kida K, Akashi Y, Yoneyama K et al. *Ann. Nucl. Med.* 2008; 22 (9): 769—75.
38. Kline R. C., Swanson D. P., Wieland D. M. et al. *J. Nucl. Med.* 1981; 22 (2): 129—32.
39. Kobayashi H, Momose M, Kashikura K et al. *Kaku Igaku.* 1994; 31 (10): 1177—83.
40. Kontos M. C., Dilsizian V, Weiland F et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56 (4): 290—9.
41. Knuuti J, Tuunanen H. Q. *J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2010; 54 (2): 168—76.
42. Lanza G. A., Giordano A., Pristipino Ch. et al. *Ital. Heart J.* 2000; 1 (3): 221—5.
43. Maeno M, Ishida Y, Shimonagata T. *Kaku Igaku.* 1993; 30 (10): 1221—9.
44. Manrique A., Bernard M., Hitzel A. et al. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2008; 35 (11): 2074—81.
45. Matsuki T, Tamaki N, Nakata T et al. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2004; 31 (12): 1585—91.
46. Matsunari I, Saga T, Taki J. *J. Nucl. Med.* 1994; 35 (8): 1279—85.
47. Merlet P, Valette H, Dubois-Rande J. L. et al. *J. Nucl. Med.* 1992; 33 (4): 471—7.
48. Nakata T, Kobayashi T, Tamaki N. et al. *Nucl. Med. Commun.* 2000; 21: 897—907.
49. Nanasato M., Hirayama H., Ando A. et al. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2004; 31 (11): 1512—21.
50. Narita M., Kurihara T. *J. Cardiol.* 1998; 31 (6): 343—9.
51. Narita M., Kurihara T. *Kaku Igaku.* 1995; 32 (10): 1107—12.
52. Nayler W. G. *Acta Med. Scand.* 1981; (suppl. 647); 17—31.
53. Sipola P., Vanninen E., Aronen H. J. et al. *J. Nucl. Med.* 2003; 44 (4): 487—93.
54. Stanton M. S., Tuli M. M., Radtke N. L. et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989; 14 (6): 1519—26.
55. Swedberg K., Eneroth P., Kjekshus J., Wilhelmsen L. *Circulation.* 1990; 2 (5): 1730—36.
56. Tamaki S., Yamada T., Okuyama Y. et al. *Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53 (5): 426—35.
57. Tamaki N., Morita K., Kawai Y. *J. Nucl. Cardiol.* 2007; 14: S145—S152.
58. Tsukamoto T., Morita K., Naya M. et al. *J. Nucl. Med.* 2007; 48 (11): 1777—82.
59. Tuunanen H., Engblom E., Naum A. et al. *Circulation.* 2006; 114 (20): 2130—7.
60. Verberne H. J., Brewster L. M., Somsen G. A. et al. *Eur. Heart J.* 2008; 29 (9): 1147—59.
61. Wu J. C., Bengel F. M., Gambhir S. S. *Radiology.* 2007; 244 (2): 337—55.

Поступила 03.02.12

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Впервые на сайте Научной Электронной Библиотеки www.elibrary.ru открывается подписка на электронную версию нашего журнала, а также на другие журналы Издательства «Медицина». Вы можете оформить подписку на архивные номера или на отдельную заинтересовавшую вас статью из текущего или любого другого номера журнала, начиная с 2012 г. Для отдельных журналов Издательства «Медицина»:

- ◆ «Вопросы вирусологии»,
- ◆ «Детская хирургия»,
- ◆ «Молекулярная генетика, микробиология и вирусология»,
- ◆ «Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины»

открыта подписка также на текущие выпуски 2013 г.

ВНИМАНИЕ ПОДПИСЧИКОВ!

Со 2-го полугодия 2013 года снижена стоимость подписки на журнал «Российский медицинский журнал» по каталогу «Роспечать»: для индивидуальных подписчиков 297 руб., для предприятий и организаций 616 руб.