Список использованной литературы

1. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А. и др. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации для ведения больных. М.; 2013
2. Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Дутов А.А., Лаптева Н.С., Пятых Н.С. Овариальный резерв и эндометриозные кисты яичников: клинические и ультразвуковые аспекты. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017; 16(4):27-34
3. Дубинская Е.Д., Дутов А.А., Лаптева Н.В. и др. Эндометриозные кисты яичников и фертильность: дискуссионные аспекты. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2015; 5(14):27-35
4. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Манухина И.Б. Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017
5. Сидорова И.С., Унанян А.Л. Особенности терапии эндометриозных кист яичников. Акушерство, гинекология и репродукция. 2011; 5(1):29-32
6. Bhat R.G., Dhulked S., Ramachandran A., Bhaktha R. et al. Laparoscopic cystectomy of endometrioma: Good surgical technique does not adversely affect ovarian reserve. J Hum Reprod Sci. 2014; 7(2): 125-9
7. Duffy J., Arambage K., Correa F., Olive D., Farquhar C. et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2014; 4:CD011031.1
8. Grandi G., Toss A., Cortesi L., Botticelli L. et al. The Association between Endometriomas and Ovarian Cancer: Preventive Effect of Inhibiting Ovulation and Menstruation during Reproductive Life. Bio-Med Research International. 2015; 10.
9. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertil Steril. 2012; 98: 591-8
10. Raffi F., Metwally M., Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(9): 3146-54.
11. Uncu G., Kasapoglu I., Ozerkan K. et al. Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve. Hum. Reprod. 2013; 28:2140-5

**ОСОБЕННОСТИ ПРОТЕОМА ПРИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ НА ФОНЕ
ХРОНИЧЕСКИХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

¹Ларина И. М.,
¹Пастушкова Л. Х.,
²Выборов О.Н.,
¹Гончарова А.Г.,
¹Каширина Д.Н.,
^{1,3}Кононихин А.С.,
¹Гончаров И.Н.,
²Масенко В.П.

¹ФГБУН ГНЦ РФ - Институт медико-биологических проблем РАН, Москва
²ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, Москва

³Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва

Ларина Ирина Михайловна,
 доктор медицинских наук, профессор,
 заведующая лабораторией протеомики ГНЦ РФ – ИМБП РАН

**FEATURES OF THE PROTEOME IN ENDOTHELIAL DYSFUNCTION ON THE BACKGROUND
OF CHRONIC CARDIOVASCULAR DISEASES**

¹Larina I.M.,
¹Pastushkova L.H.,
²Vyborov O.N.,
¹Goncharova A.G.,
¹Kashirina D.N.,
^{1,3}Kononikhin A.S.,
¹Goncharov I.N.,
²Masenko V.P.

¹FGUN SSC RF - Institute of Biomedical Problems RAS, Moscow

²Institute of Biochemical Physics. N.M. Emanuel RAS, Moscow

³FGBU "Russian Cardiology Research and Production Complex" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

[DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2019.6.59.33-42](https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2019.6.59.33-42)

АННОТАЦИЯ

Проанализированы особенности протеома мочи при эндотелиальной дисфункции, на фоне хронических сердечно-сосудистых заболеваний. Обследованы 28 больных ишемической болезнью сердца (ИБС), постинфарктным кардиосклерозом, гипертонической болезнью. Группу сравнения составили 28

человек, того же возраста, пола, подобранных методом *copy para*. Хромато-масс-спектрометрический анализ второй фракции утренней мочи проводили на базе нанопоточного высокоэффективного жидкостного хроматографа (Agilent 1100) и гибридного масс-спектрометра (LTQ-FT.) Выявлено 23 белка, достоверно экспрессирующихся в эндотелии и 49 белков, напрямую связанных с процессами функций эндотелия. Сравнение протеома мочи больных хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями и здоровых позволило выявить специфические белки эндотелиальной дисфункции. Протеины: витронектин, синдекан-4, гликопротеин, богатый гистидином, эндотелиальный рецептор протеина C, колониестимулирующий фактор, катепсин D и секретогранин-1 могут рассматриваться как потенциальные маркеры эндотелиальной дисфункции, сопутствующей хроническим сердечно-сосудистым заболеваниям.

ABSTRACT

The features of the urine proteome with endothelial dysfunction, against the background of chronic cardiovascular diseases are analyzed. 28 patients with ischemic heart disease (IHD), post-infarction atherosclerosis, and hypertension were examined. The control group consisted of 28 people of the same age and sex, selected by the method of copy para. Chromato-mass spectrometry analysis of the second fraction of morning urine was performed on the basis of a nanoflow high-performance liquid chromatograph (Agilent 1100) and a hybrid mass spectrometer (LTQ-FT.). 23 proteins, reliably expressed in the endothelium and 49 proteins directly associated with the processes of endothelium, were detected. A comparison of the urine proteome in patients with chronic cardiovascular diseases and healthy ones made it possible to identify specific endothelial dysfunction proteins. Proteins: vitronectin, syndecan-4, a histidine-rich glycoprotein, endothelial protein C receptor, colony-stimulating factor, cathepsin D and secretogranin-1 can be considered as potential markers of chronic cardiovascular diseases.

Ключевые слова: протеомные маркеры, дисфункция эндотелия, протеом мочи, масс-спектрометрия, хронические сердечно-сосудистые заболевания.

Keywords: proteomic markers, endothelial dysfunction, urine proteome, mass spectrometry, chronic cardiovascular diseases.

ВВЕДЕНИЕ

Поиск новых неинвазивных методов диагностики хронических сердечно-сосудистых заболеваний актуален в связи с большим вниманием к этиологии и патогенезу, оценке эффективности профилактики и лечения данной группы патологий [22].

Известно, что одним из основных звеньев патогенеза хронических сердечно-сосудистых заболеваний является дисфункция эндотелия [2]. Установлены корреляции степени эндотелиальной дисфункции с кардиоваскулярным риском [11]. Эндотелий - однослойный пласт плоских клеток мезенхимного происхождения, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, сердечных полостей, функции которого хорошо изучены. Дисбаланс вазоконстрикторных и вазодилаторных влияний на сократительный компонент сосудистой стенки, повышение жесткости, снижение эластичности сосудов признается пусковым механизмом развития сердечно-сосудистых заболеваний [9, 24]. Методы протеомики на основе масс-спектрометрического анализа открывают новые возможности для выявления белков, экспрессия генов которых затрагивается модифицируется в ходе развития хронических сердечно-сосудистых заболеваний.

Целью настоящей работы было сравнение протеома мочи здоровых лиц и пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями применительно к эндотелиальной дисфункции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

У 28 больных с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ХИБС, постинфарктный кардиосклероз, гипертоническая болезнь) в возрасте от 40 до 65 лет получена вторая фракция утренней мочи, которая в дальнейшем была подготовлена для масс-спектрометрического анализа, согласно ранее описанному протоколу [1].

В качестве группы сравнения были использованы результаты анализа протеома мочи 28 здоровых добровольцев, подобранных методом *copy para*. Состояние здоровья этих лиц мужского пола подтверждалось врачебной экспертной комиссией ИМБП РАН, согласно международно-признанным критериям, принятым агентствами по пилотируемым космическим полетам.

Полученный белковый субстрат был проанализирован методом хромато-масс-спектрометрического анализа на базе нанопоточного высокоэффективного жидкостного хроматографа (Agilent 1100) и гибридного масс-спектрометра (LTQ-FT.) В результате был получен список белков, обнаруживаемых в моче, с указанием числа пептидов, по которым они были идентифицированы, а также параметры достоверности идентификации

Статистический анализ был осуществлен в программе Statistica 10, основная часть информации о полученных белках была экстрагирована из баз данных UniProt (<http://www.uniprot.org>) и Bgee (<http://bgee.unil.ch>). Реконструкция ассоциативных сетей осуществлялась с помощью программы для автоматической экстракции данных ANDSystem [14]. Построенные ассоциативные сети включали все белки, обнаруженные в протеоме мочи здоровых добровольцев и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ); связь с функциональным состоянием эндотелия устанавливалась через идентификатор *endothel*, которому соответствовало 190 биологических процессов, согласно генным онтологиям, содержащимся в базе данных GO и в базе знаний системы ANDCell. Также для поиска связей использовали идентификаторы *vascul* и *angiogenes*.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнительном анализе протеома мочи пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми

заболеваниями и здоровых лиц выявлено 23 белка, достоверно экспрессирующихся в эндотелии и 49 белков, напрямую связанных с процессами функций эндотелия. Сравнение протеома мочи больных хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями и здоровых позволило выявить специфические белки эндотелиальной дисфункции: витронектин, синдекан-4, гликопротеин, богатый гистидином, эндотелиальный рецептор протеина С,

колониестимулирующий фактор, катепсин D и секретогранин-1. Статистический анализ показал, что для следующих белков (UFO, ROBO4, KLK1, CD44, VTNC, SDC4, HRG, EPCR, CSF1, CATD), функционально связанных с эндотелием, выявляется статистически значимое различие между двумя обследованными группами (Табл.1).

Таблица 1.

Сравнение частоты встречаемости белков, функционально связанных с эндотелием, у больных и здоровых лиц

Белок	Больные		Здоровые		p-value
	Средняя	Станд.отклон.	Средняя	Станд.отклон.	
VTNC_HUMAN	0,72	0,46	0,11	0,32	0,0001
SDC4_HUMAN	0,94	0,24	0,61	0,50	0,015
HRG_HUMAN	0,22	0,43	0,00	0,00	0,03
EPCR_HUMAN	0,94	0,24	0,61	0,50	0,015
CSF1_HUMAN	0,83	0,38	0,22	0,43	0,0001
CATD_HUMAN	0,50	0,51	0,11	0,32	0,01
UFO_HUMAN	0,00	0,00	1,00	0,41	0,0001
ROBO4_HUMAN	0,00	0,00	0,83	0,38	0,0001
KLK1_HUMAN	0,00	0,00	0,72	0,57	0,0001
CD44_HUMAN	0,00	0,00	0,61	0,50	0,0001

Обсуждение результатов

Белки, функционально связанные с эндотелием, и статистически значимо чаще встречающиеся в протеоме мочи больных с постинфарктным кардиосклерозом, были подвержены нижеследующей ручной аннотации.

VTNC_HUMAN, или витронектин (ВН), представляет собой многофункциональный гликопротеин, который экспрессируется в плазме и включается в состав внеклеточного матрикса различных тканей, при взаимодействии с поверхностью клеток ВН регулирует клеточную адгезию и клеточную подвижность. Уровень ВН увеличен у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями: инфаркт миокарда [8], ишемический инсульт [4]. Играет важную роль в регуляции патологического ангиогенеза, активируя VEGF путем прямого связывания. Учитывая эти данные, можно считать этот белок мишенью для новых стратегий терапии сердечно-сосудистых заболеваний [17].

SDC4_HUMAN, или синдекан-4, — трансмембранный белок, гепарансульфатпротеогликан. Данный белок экспрессирован на эпителиальных клетках и фибробластах, способствует миграции эндотелиальных клеток в ответ на связывание лиганда путем активации Rac1. Синдекан-4 участвует также в регуляции клеточной пролиферации и ангиогенезе, в воспалительных процессах и заживлении ран в качестве молекул иммунной защиты. Взаимодействует с многочисленными гепаринсвязывающими факторами роста, такими как факторы роста фибробластов, сосудистого эндотелия и тромбоцитов. Уровни синдекана-4 значительно снижены у пациентов с фибрилляцией предсердий [18, 23]. Уровни в крови эктодоменов синдекана-1 и -4 связаны со смертностью и ремоделированием

сердца у больных с сердечной недостаточностью. Эктодомены синдекана могут представлять собой будущее прогностическое средство для заболеваний сердца, сопровождающихся выраженным фиброзом [18].

HRG_HUMAN, или богатый гистидином гликопротеин (HRG), представляет собой гепарансульфат-связывающий гликопротеин. HRG образует мультипротеиновые комплексы, которые регулируют свертываемость крови, клиренс иммунных комплексов, пролиферацию клеток, клеточную адгезию, ангиогенез и другие биологические процессы. Показано, что высокие уровни HRG в плазме крови связаны с клиническими проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе — с признаками окклюзии кровеносных сосудов и тромбофилией [16]. HRG нейтрализует антикоагулянты, что является основой его протромботического эффекта [19].

EPCR_HUMAN, или эндотелиальный рецептор протеина С (EPCR), играет важную роль в активации протеина, усиливает активацию протеина С под действием комплекса тромбин-тромбомодулин и участвует в передаче сигнала, опосредованного протеином С, контролируя свёртывание крови и усиливая антикоагулянтный эффект. Активированный протеин С через EPCR и PAR1 оказывает противовоспалительное действие на эндотелий, защищая клетки от апоптоза и стабилизируя эндотелиальный барьер [15].

CSF1_HUMAN, или колониестимулирующий фактор (CSF1), играет важную роль в процессах врожденного иммунитета и в системных поражениях, связанных с провоспалительными реакциями, таких как артриты, ожирение и атеросклероз [5, 21].

CSF1 в большом количестве продуцируется атеросклеротически изменённым эндотелием человека, и очень мало – интактным [6]. Iso с соавт. подтвердили связь гена макрофагального колониестимулирующего фактора с атерогенезом, показав, что экспрессия гена ассоциирована с процессом превращения макрофагов в пенистые клетки в медиальном слое сосудов. Поскольку дефицит CSF1 значительно снижает вероятность развития атеросклероза, изучается возможность создания препаратов, блокирующих его выработку, которые могли бы использоваться для лечения атеросклероза [13].

CATD_HUMAN, или катепсин D (CATD) - играет важную роль в расщеплении белков в кислой среде, а также в образовании биологически активных белков, регулирующих рост клеток и тканевой гомеостаз, активирует протеазы, которые контролируют ангиогенез с помощью высвобождаемых из матрикса ангиогенных факторов. Катепсин D участвует в модификации липопротеинов, в том числе липопротеинов низкой плотности, что означает, что катепсин D может быть вовлечен в процессы атеросклероза [10].

Эти вышеописанные белки достоверно (см Таб.1) вносят вклад в развитие эндотелиальной дисфункции при хронических сердечно-сосудистых заболеваниях. Одни белки - HRG_HUMAN, EPCR_HUMAN обладают протромботическим эффектом, другие - VTNC_HUMAN, CSF1_HUMAN, CATD_HUMAN, а также EPCR_HUMAN участвуют в развитии атеросклероза и других сосудистых осложнений. Тот факт, что эти белки выявляются в моче больных достоверно чаще, чем у здоровых, позволяет предположить, что они являются потенциальными биомаркерами эндотелиальной дисфункции при хронических сердечно-сосудистых заболеваниях.

Другие белки – UFO_HUMAN, ROBO4_HUMAN, KLK1_HUMAN, CD44_HUMAN статистически значимо чаще встречаются в протеоме мочи здоровых лиц (см. Таб.1).

UFO_HUMAN, или тирозинкиназный рецептор (UFO), экспрессируется во многих тканях организма человека, преобразовывает сигналы от внеклеточного матрикса в цитоплазму путем связывания фактора роста Gas6, таким образом, регулируя многие физиологические процессы, в том числе выживаемость клеток, пролиферацию, миграцию и дифференцировку клеток. Также данный рецептор принимает участие в регуляции ангиогенеза в различных условиях [7].

KLK1_HUMAN, или калликреин-1 (KLK1) синтезируется во многих органах, включая почки и артерии, где при его участии образуются вазодилататоры брадикинин и каллидин. Именно KLK1, обеспечивает путь реализации калликреин кининовой системы. Взаимное влияние между активацией системы комплемента и кининовым каскадом, ведёт к образованию продуктов, оказывая влияние на эндотелий [20].

CD44_HUMAN - это антиген рецептор гиалуроновой кислоты (CD44). Известно, что CD44 участвует в межклеточных взаимодействиях, а

также во взаимодействиях клеток с межклеточным матриксом. Белок реализует процессы пролиферации и дифференциации ЭК [3].

ROBO4_HUMAN, или раундэбаут гомолог 4 (ROBO4), член семейства белков Robo, класса трансмембранных белков. Раундэбаут-4 преимущественно экспрессируется в локусах нео-ангиогенеза [12]. Растворимый рецептор ROBO4 ингибирует ангиогенез и миграцию эндотелиальных клеток.

ВЫВОДЫ

Таким образом, впервые проведено сравнение протеома мочи больных хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями и здоровых лиц применительно к маркерам дисфункции эндотелия. Показано, что белки витронектин, синдекан-4, гликопротеин, богатый гистидином, эндотелиальный рецептор протеина C, колониестимулирующий фактор, катепсин D и секретогранин-1 могут рассматриваться как потенциальные маркеры наличия эндотелиальной дисфункции, сопутствующей хроническим сердечно-сосудистым заболеваниям. Дальнейшие исследования в данном направлении должны касаться получения полуколичественных и количественных оценок изменений протеома, а также дальнейшей экспериментальной и клинической верификации высказанных гипотез. Следовательно, представляется актуальным продолжение исследований, направленных на решение фундаментальной проблемы диагностики ранних признаков дисфункции эндотелия, осложняющей течение хронических сердечно-сосудистых заболеваний, с помощью идентификации состава белков и полуколичественного анализа протеома мочи.

Литература.

1. Валеева О.А., Пастушкова Л.Х., Пахарукова Н.А., Доброхотов И.В., Ларина И.М. Вариативность протеома мочи здорового человека в эксперименте с 105-суточной изоляцией в гермообъекте. Физиология человека 2011;37(3):98-102).
2. Севергина Л. О. Морфогенез нестабильной атеросклеротической бляшки и ее роль в развитии острого коронарного синдрома. Архив патологии 2005;67(3):51-54).
3. Bajorath J. Molecular organization, structural features, and ligand binding characteristics of CD44, a highly variable cell surface glycoprotein with multiple functions. Proteins 2000;39(2):103-111.
4. Cevik O., Baykal A.T., Sener A. Platelets Proteomic Profiles of Acute Ischemic Stroke Patients. PLoS One 2016;11(6):e0158287. DOI:10.1371/journal.pone.0158287.
5. Chitu V., Stanley E. R. Colony-stimulating factor-1 in immunity and inflammation. Curr. Opin. Immunol. 2006;18:39–48. DOI:10.1016/j.coi.2005.11.006.
6. Clinton S.K., Underwood R., Hayes L. et al. Macrophage colony-stimulating factor gene expression in vascular cells and in experimental and human atherosclerosis. Am. J. Pathol. 1992;140:301–316.
7. D'Arcangelo D., Gaetano C., Capogrossi M. C. Acidification prevents endothelial cell apoptosis by Axl activation. Circ Res. 2002;91(7):e4-12.

8. Ekmekçi O.B., Ekmekçi H. Vitronectin in atherosclerotic disease. Clin Chim Acta 2006;368:77–83.
9. Haider D.G., Bucek R.A., Giurgea A.G., Maurer G., Glogar H., Minar E., Wolzt M., Mehrabi M.R., Baghestanian M. PGE1 analog alprostadil induces VEGF and eNOS expression in endothelial cells. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005;289(5):H2066–2072. DOI:10.1152/ajpheart.00147.2005.
10. Hakala J.K., Oksjoki R., Laine P., Du H., Grabowski G.A., Kovanen P.T., Pentikäinen M.O. Lysosomal enzymes are released from cultured human macrophages, hydrolyze LDL in vitro, and are present extracellularly in human atherosclerotic lesions. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2003;23(8):1430–1436. DOI:10.1161/01.ATV.0000077207.49221.06.
11. Heitzer T., Vita J.A., Keaney J.F. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk Circulation 2002;106:640–642. DOI:10.1161/01.CIR.0000028581.07992.56.
12. Huminiecki L., Gorn M., Suchting S. et al. Magic roundabout is a new member of the roundabout receptor family that is endothelial specific and expressed at sites of active angiogenesis. Genomics 2002;79(4):547–552. DOI:10.1006/geno.2002.6745.
13. Iso Y., Suzuki H., Sato T. et al. Contribution of monocyte chemoattractant protein-1 and c-fms/macrophage colony-stimulating factor receptor to coronary artery disease: analysis of human coronary atherectomy specimens. J. Cardiol. 2003;42(1):29–36.
14. Ivanisenko V.A., Saik O.V., Ivanisenko N.V., Tiys E.S., Ivanisenko T.V., Demenkov P.S., Kolchanov N.A. ANDSystem: an Associative Network Discovery System for automated literature mining in the field of biology. BMC Systems Biology 2015;9(2):S2. DOI:10.1186/1752-0509-9-S2-S2.
15. Jackson C. J., Xue M. Activated protein C. An anticoagulant that does more than stop clots. Int. J. Biochem. Cell Biol. 2008;40:2692–2697. DOI:10.1016/j.biocel.2007.12.013.
16. Kuhli C., Scharrer I., Koch F., Hattenbach L.O. Recurrent retinal vein occlusion in a patient with increased plasma levels of histidine-rich glycoprotein. Am J Ophthalmol. 2003;135:232–234.
17. Li R., Luo M., Ren M., Chen N., Xia J., Deng X., Zeng M., Yan K., Luo T., Wu J. Vitronectin regulation of vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis. J Vasc Res. 2014;51(2):110–117. DOI:10.1159/000360085.
18. Lunde I.G., Herum K.M., Carlson C.C., Christensen G. Syndecans in heart fibrosis. Cell Tissue Res. 2016;365(3):539–552. DOI:10.1007/s00441-016-2454-2.
19. Mori S., Shinohata R., Renbutsu M., Takahashi H.K., Fang Y.I., Yamaoka K., Okamoto M., Ni-shibori M. Histidine-rich glycoprotein plus zinc reverses growth inhibition of vascular smooth muscle cells by heparin. Cell Tissue Res. 2003;312:353–359. DOI:10.1007/s00441-003-0737-x.
20. Rojksjaer R., Schmaier A.H. Activation of the plasma kallikrein/kinin system on endothelial cells. Proc Assoc Am Physicians 1999;111(3):220–227.
21. Rosenfeld M. E., Yla-Herttuala S., Lipton B. A. et al. Macrophage colony-stimulating factor mRNA and protein in atherosclerotic lesions of rabbits and humans. Am. J. Pathol. 1992;140:291–300.
22. WHO Newsletter. January 2015;317. Russian (Информационный бюллетень ВОЗ, январь 2015;317).
23. Wu H., Zhou Q., Xie J., Li G.N., Chen Q.H., Kang L.N., Xu B. Syndecan-4 shedding is involved in the oxidative stress and inflammatory responses in left atrial tissue with valvular atrial fibrillation. Int J Clin Exp Pathol. 2015;8(6):6387–6396.
24. Zoghi M., Nalbantgil I. Hypertension and endothelial dysfunction. Anadolu Kardiyol Derg. 2002;2(2):142–147.

**ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕДАВАЕМЫЕ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ (ИППП) В
ВАРЕНСКОЙ ОБЛАСТИ НА ПЕРИОД 2009-2018 ГГ**

**Коларова М. ¹,
Монов Д. ²,**

*1. Медицинский университет - Варна,
кафедра гигиены и эпидемиологии, образовательный сектор "Эпидемиология"*

*2. Медицинский колледж-Медицинский университет Варны
Сектор подготовки "Инспектор общественного здравоохранения и социальной деятельности"*

**REGISTERED SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS (STIS) IN THE VARNA REGION FOR THE
PERIOD 2009-2018**

**Kolarova M. ¹,
Monov D. ²,**

*1. Medical University - Varna,
Department of Hygiene and Epidemiology Educational Sector "Epidemiology"*

*2. Medical College - Medical University of Varna
Training sector "Inspector Public Health and Social Activities"*