

УДК 616.921.5:616-092

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ МОЛЕКУЛ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ ДИСФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ В ФОРМИРОВАНИИ ТЯЖЕЛЫХ И ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ГРИППА У ДЕТЕЙ

Миromanова Н.А., Миromanов А.М.

ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
Чита, e-mail: detinf-chita@mail.ru

Представлены результаты исследования встречаемости генотипов полиморфного маркера гена эндотелина-1 (EDN1 Lys198Asn) и синтазы окиси азота (NOS3 C786T) у детей при гриппе. Установлено, что распространенность генотипов полиморфных молекул гена NOS3 C786T и EDN1 Lys198Asn у детей при сезонном гриппе, а также легком и среднетяжелом течении пандемического гриппа не отличается от здоровых. Генотип T/T полиморфизма гена NOS3 (C786T) и Asn-аллель гена EDN1 Lys198Asn ассоциированы с тяжелым течением гриппа A H1N1pdm09. Генотип C/T полиморфизма гена NOS3 (C786T) ассоциируется с более легким течением гриппа A H1N1pdm09 и может быть расценен как фактор защиты. Тяжелое течение пневмонии при гриппе A H1N1pdm09 ассоциировано с аллелем Asn гена EDN1 Lys198Asn и аллелем T гена NOS3 (C786T).

Ключевые слова: грипп, пневмония, NO-синтаза, эндотелин, полиморфизм, дети

GENETIC POLYMORPHISM OF MOLECULES CHARACTERIZED BY ENDOTHELIAL DYSFUNCTION FORMATION SEVERE AND COMPLICATED FORMS OF INFLUENZA IN CHILDREN

Miromanova N.A., Miromanov A.M.

Chita State Medical Academy, Chita, e-mail: detinf-chita@mail.ru

Results of research of occurrence of genotypes of a polymorphic marker of a gene endothelin-1 (EDN1 Lys198Asn) and NO-synthase (NOS3 C786T) at children are presented of influenza. It is established, that prevalence of genotypes of polymorphic molecules of gene NOS3 C786T and EDN1 Lys198Asn at children at a seasonal influenza, and also a lung and midcritical a current of a pandemic influenza does not differ from the healthy. Genotype T/T of polymorphism of gene NOS3 (C786T) and an Asn-allele of gene EDN1 Lys198Asn associates with a serious current of a influenza A H1N1pdm09. Genotype C/T of polymorphism of gene NOS3 (C786T) associates with easier current of influenza A H1N1pdm09 and can be regarded as the protection factor. A serious current of a pneumonia at influenza A H1N1pdm09 associates with allele Asn gene EDN1 Lys198Asn and allele T gene NOS3 (C786T).

Keywords: influenza, pneumonia, NO-synthase, endothelin, polymorphism, children

Одними из хорошо изученных маркеров, характеризующих дисфункцию эндотелия, являются оксид азота и эндотелин. В норме уровень эндотелина чрезвычайно низкий, однако под воздействием различных факторов (гипоксия, ишемия, стресс) стимулируется его синтез. Известно, что эндотелин оказывает мощное вазоконстрикторное действие, может способствовать внутрисосудистому свертыванию крови [3]. Регуляторное действие оксида азота (NO) в организме обеспечивается его генерацией из L-аргинина, катализируемой изоформами NO-синтаз (NOS) [10]. Показано, что физиологические концентрации NO играют важную роль в регуляции функций иммунной системы, эндотелия сосудов, нейротрансмиссии, поддержании гемостаза. В то же время недостаток, как и избыток NO может вызывать ряд патологических состояний (тромбообразование, ишемию органов, дисбаланс регуляторных систем) [9]. Представляется вероятным, что актив-

ность определенных изоформ NOS, являющихся продуктами экспрессии соответствующих генов (NOS1-3), может обеспечивать различную концентрацию NO в организме и таким образом определять его функцию как физиологического регулятора либо как токсического агента. Так, в ряде работ продемонстрировано уменьшение концентрации NO в кровеносном русле у носителей полиморфного участка 786C гена eNOS [11]. Кроме того, и изменение концентрации эндотелина у пациентов с мутациями в соответствующем гене может стать значимым в развитии и усугублении дисфункции эндотелия. К настоящему времени роль дисфункции эндотелия продемонстрирована в патогенезе гриппа A H1N1pdm09 у взрослого контингента населения, в том числе и в случае формирования вторичной вирусно-бактериальной пневмонии с развитием синдрома острого повреждения легких [4, 5]. Имеются единичные работы и по изучению генетического полиморфиз-

ма молекул, характеризующих дисфункцию эндотелия при пневмонии у взрослых в сезон эпидемиологического неблагополучия по гриппу 2009–2010 гг. [2, 6]. Однако подобные исследования не затронули детского населения. В связи с чем представляется актуальным поиск генетических критериев, характеризующих дисфункцию эндотелия при гриппе у детей с целью прогнозирования тяжести течения инфекции и формирования осложнений.

Цель исследования – изучить частоту встречаемости генотипов полиморфного маркера гена эндотелина-1 (EDN1 Lys198Asn) и синтазы окиси азота (NOS3 C786T) у детей с неосложненным гриппом и при осложненном его течении пневмонией.

Материалы и методы исследования

В исследование включен 201 ребенок с гриппом АН1N1pdm09, рандомизированный в две группы: первую группу составили 114 детей с неосложненным гриппом. Для определения тяжести течения гриппа А Н1N1pdm09 пользовались общепринятой классификацией гриппа [7]. Группу сравнения для

этой группы составили 27 детей с сезонным гриппом А Н3N2 в постэпидемический период. 87 детей с развившейся внебольничной вторичной вирусно-бактериальной пневмонией на фоне пандемического гриппа объединены во вторую группу. Диагноз внебольничной пневмонии устанавливался на основании достоверных критериев, предложенных А.Г. Чукалиным и соавт. [1]. В качестве критериев тяжести внебольничной пневмонии у детей использовали модифицированную шкалу тяжелых внебольничных пневмоний у взрослых (2007) [8]. Группу сравнения для второй клинической группы составили 50 детей с внебольничной пневмонией в постэпидемический по гриппу период. Дети с атипичной этиологией внебольничной пневмонии (микоплазменная, хламидийная) из данной группы исключались.

Диагноз гриппа А Н1N1pdm09 устанавливался на основании эпидемиологического анамнеза, комплекса характерных клинических симптомов и верифицировался путем обнаружения РНК вируса в назофарингеальных мазках методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и/или с помощью реакции торможения гемагглютинации (РТГА) в парных сыворотках с нарастанием титра антител. Сезонный грипп устанавливался на основании идентификации РНК вируса гриппа А Н3N2 в назофарингеальных мазках.

Распределение исследуемых по группам, полу и возрасту представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение больных по группам, полу и возрасту

Группы обследуемых	n	Возраст, мес. (M ± m)	Пол (абс.ч./%)	
			Мальчики	Девочки
I клиническая группа	114		63 (72,4%)	51 (27,6%)
Грипп А Н1N1pdm09 легкой степени тяжести	40	38,5 ± 8,7	27 (67,5%)	13(32,5%)
Грипп А Н1N1pdm09 средней степени тяжести	56	56,5 ± 8,7	29 (51,8%)	27 (48,2%)
Грипп А Н1N1pdm09 тяжелой степени тяжести	18	59,3 ± 8,2	7 (38,9%)	11 (61,1%)
Группа сравнения (сезонный грипп)	27	45,6 ± 5,5	12 (44,5%)	15 (55,5%)
II клиническая группа	87		53 (60,9%)	34 (39,1%)
Нетяжелая пневмония как осложнение гриппа А Н1N1pdm09	67	19,98 ± 1,6	43 (64,2%)	24 (35,8%)
Тяжелая пневмония как осложнение гриппа А Н1N1pdm09	20	21,35 ± 4,8	10 (50%)	10 (50%)
Группа сравнения (внебольничная пневмония), из них:	50			
– пневмония нетяжелая	35	21,6 ± 3,1	21(60%)	14 (40%)
– пневмония тяжелая	15	19,73 ± 3,6	9 (60%)	6 (40%)

В качестве контрольной группы для оценки распределения генотипов исследуемых полиморфизмов в популяции обследовано 200 здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой.

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из периферической венозной крови. Для исследования выбрана точка мутации эндотелина-1 (EDN1) в позиции 198 (Lys > Asn) и эндотелиальной синтазы окиси азота (NOS3) в позиции 786 (C > T). Амплификацию проводили в термоцикле (модель Ре «Бис» – M111 (ООО «Бис-Н», Новосибирск). В работе использовались стандартные наборы праймеров НПФ «Литех»-

«SNP» (Москва). Визуализация продуктов амплификации выполнена с помощью электрофореза в 3% агарозном геле с добавлением бромистого этидия, проходящем в ультрафиолетовом свете.

Полученные данные подвергали статистической обработке с помощью программы «BIOSTAT». При сравнении частот и групп по качественному бинарному признаку пользовались критерием χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для определения частот аллельных вариантов генов применялся закон Харди – Вайнберга. С целью оценки ассоциаций аллелей с генотипом рассчитывали относительный риск (ОР) и отношение шансов (ОШ).

Результаты исследования и их обсуждение

Распределение распространенности генотипов полиморфного локуса C786T гена NOS3 и Lys198Asn гена EDN1 в группе больных с различным течением гриппа

и контрольной группе соответствовало ожидаемому равновесию Харди – Вайнберга.

По данным распределения распространенности генотипов гена NOS3 C786T у больных с различным течением гриппа получены достоверные различия с группой здоровых лиц (табл. 2).

Таблица 2
Распределение генотипов и частоты аллельных вариантов NOS3 (C786T) среди больных с гриппом

Группа	Генотип, %			Аллель, p	
	C/C	C/T	T/T	C	T
Контроль, $n = 200$	106 (53%)	92 (46%)	2 (1%)	0,76	0,24
Сезонный грипп, $n = 27$	10 (37%)	16 (59%)	1 (4%)	0,67	0,33
Грипп А H1N1pdm09 легкой степени, $n = 40$	15 (37,5%)	24 (60%)	1 (2,5%)	0,67	0,33
Грипп А H1N1pdm09 средней степени, $n = 56$	20 (36%)	35 (62%)	1 (2%)	0,67	0,33
Грипп А H1N1pdm09 тяжелой степени, $n = 18$	11 (61%)*/**	4 (22%)*/**	3 (17%)*/**	0,72	0,28
Нетяжелая пневмония как осложнение гриппа А H1N1pdm09, $n = 67$	32 (48%)*	31 (46%)	4 (6%)*	0,7	0,3
Тяжелая пневмония как осложнение гриппа А H1N1pdm09, $n = 20$	10 (50%)*/**	6 (30%)*/**	4 (20%)*/**	0,6*/**	0,4*/**
Нетяжелая пневмония группы сравнения, $n = 35$	21 (60%)	14 (40%)	–	0,8	0,2
Тяжелая пневмония группы сравнения, $n = 15$	9 (60%)	5 (33,3%)	1 (6,7%)	0,77	0,23

Примечания: * – статистическая значимость различий с контролем; ** – статистическая значимость различий с группой клинического сравнения.

При этом отмечено, что данные различия затрагивают группу пациентов с тяжелым течением гриппа А H1N1pdm09 и в случае развития пневмонии, ассоциированной с этим вирусом. Так, частота генотипа C/C, C/T и T/T у больных с гриппом А H3N2, а также у детей с легким и среднетяжелым течением пандемического гриппа не отличалась от группы контроля (соответственно $p = 0,184$, $p = 0,17$, $p = 0,071$). Кроме того, у детей с легким и среднетяжелым проявлением инфекции гриппа А H1N1pdm09 частота выявляемой распространенности различных генотипов полиморфного варианта гена NOS3 была сопоставима с таковой у пациентов при сезонном гриппе ($p = 0,96$, $p = 0,853$). Тяжелое течение гриппа А H1N1pdm09 сопровождалось достоверно частым обнаружением генотипа C/C и генотипа T/T полиморфного локуса C786T гена NOS3 не только в сравнении с группой здоровых лиц, но и больных с сезонным гриппом ($p = 0,0001$), а также пациентов с легким и среднетяжелым течением

пандемического гриппа ($p = 0,003$). Частота генотипов C/C и T/T отличалась от группы контроля только у больных с пневмонией в сезон циркуляции вируса гриппа А H1N1pdm09 как при тяжелом, так и нетяжелом ее течении ($p = 0,05$, $p = 0,0001$ соответственно). Частота генотипа C/T отличалась от здоровых лиц только при тяжелом течении пневмонии при гриппе А H1N1pdm09 ($p = 0,0001$). Тяжелая пневмония у детей в период циркуляции гриппа характеризовалась достоверно частым обнаружением генотипа T/T в сравнении не только с группой контроля, но и группой сравнения ($p = 0,0001$). В то же время статистически значимые различия распределения генотипов NOS3 (C786T) при различном течении пневмонии при гриппе нами не выявлены. Частота генотипа C/T отличалась от здоровых лиц только при тяжелом течении пневмонии при гриппе А H1N1pdm09 ($p = 0,0001$). Тяжелая пневмония у детей в период циркуляции гриппа характеризовалась достоверно частым обнаружением

генотипа Т/Т в сравнении не только с группой контроля, но и группой сравнения ($p = 0,0001$). В то же время статистически значимые различия распределения генотипов NOS3 (С786Т) при различном течении пневмонии при гриппе нами не выявлены.

При сравнении частоты аллельных вариантов гена NOS3 С786Т в группе обследуемых как с пандемическим гриппом, так и сезонным статистически значимая разница от группы контроля не выявлена, а в случае развития пневмонии данные отличия касались только тяжелого течения пневмонии при гриппе ($p = 0,003$) (табл. 2). Расчет относительного риска выявил по-

ложительную ассоциацию аллеля Т гена NOS3 полиморфизма С786Т с тяжелым течением пневмонии при гриппе (ОР = 1,5, ДИ [-1,0; 3,21]). Генотип Т/Т полиморфизма гена NOS3 (С786Т) ассоциирован с развитием тяжелого гриппа (ОР 1,16 при доверительном интервале – ДИ от -1,11 до 1,9), а генотип С/Т при легком и среднетяжелом его течении проявляет себя как протективный фактор (соответственно, ОР 0,97, ДИ [-1,41; 1,27]; ОР 0,99, ДИ [-1,27; 1,23]).

Распределение генотипов EDN1 Lys198Asn и частоты его аллельных вариантов у здоровых лиц и у пациентов с различным течением гриппа представлено в табл. 3.

Таблица 3
Распределение генотипов и частоты аллельных вариантов EDN1 (Lys198Asn) среди больных с гриппом

Группа	Генотип, %			Аллель, p	
	Lys/Lys	Lys/Asn	Asn/Asn	Lys	Asn
Контроль, $n = 200$	156 (78%)	42 (21%)	2 (1%)	0,89	0,11
Сезонный грипп, $n = 27$	21 (78%)	6 (22%)	–	0,89	0,11
Грипп А H1N1pdm09 легкой степени, $n = 40$	26 (65%)	14 (35%)	–	0,83	0,17
Грипп А H1N1pdm09 средней степени, $n = 56$	38 (68%)	18 (32%)	–	0,84	0,16
Грипп А H1N1pdm09 тяжелой степени, $n = 18$	6 (33%)*/**	10 (56%)*/**	2 (11%)*/**	0,61*/**	0,39*/**
Нетяжелая пневмония как осложнение гриппа А H1N1pdm09, $n = 67$	29 (43%)*	37 (55%)*	1 (2%)*	0,7*	0,3*
Тяжелая пневмония как осложнение гриппа А H1N1pdm09, $n = 20$	7 (35%)*/**	10 (50%)*/**	3 (15%)*/**	0,6*/**	0,4*/**
Нетяжелая пневмония группы сравнения, $n = 35$	22 (62,9%)	13 (37,1%)	–	0,81	0,19
Тяжелая пневмония группы сравнения, $n = 15$	10 (66,6%)	4 (26,7%)	1 (6,7%)	0,8	0,2

Примечания: * – статистическая значимость различий с контролем, ** – статистическая значимость различий с группой клинического сравнения.

Распространенность генотипов Lys/Lys и Lys/Asn оказалась одинаково частой у здоровых детей и у больных с сезонным гриппом ($p = 0,866$), а также у пациентов с легким ($p = 0,139$) и среднетяжелым течением гриппа А H1N1pdm09 ($p = 0,176$). В то же время генотип Lys/Asn EDN1 в 1,4 раза чаще регистрировался у пациентов с тяжелым течением пандемического гриппа по сравнению со здоровыми лицами ($p = 0,0001$) и в 2,2 раза чаще, чем у пациентов с сезонным гриппом ($p = 0,007$). Кроме того, у детей при тяжелом течении гриппа А H1N1pdm09 распространенность генотипа Asn/Asn полиморфного локуса EDN1 Lys198Asn оказалась повышенной относи-

тельно группы контроля ($p = 0,0001$). Среди пациентов других исследуемых групп данный генотип нами не обнаруживался. Распределение генотипов Lys/Lys, Lys/Asn и Asn/Asn оказалось одинаково частым у здоровых детей и у больных с нетяжелым и тяжелым течением внебольничной пневмонии, этиологически не связанной с вирусом гриппа (соответственно $p = 0,102$, $p = 0,161$). Кроме того, частота выявления этих генотипов не отличалась и у пациентов с различной тяжестью течения внебольничной пневмонии вне эпидемического сезона по гриппу ($p = 0,26$). В то же время у детей при тяжелой пневмонии, обусловленной пандемическим вирусом гриппа,

частота регистрации исследуемых генотипов отличалась не только от группы здоровых лиц, но и от пациентов группы сравнения ($p = 0,022$) и детей с нетяжелым течением пневмонии в сезон циркуляции гриппа А H1N1pdm09 ($p = 0,04$). У пациентов при тяжелом течении пневмонии при гриппе относительно детей группы сравнения с тяжелым течением пневмонии генотип Asp/Asp обнаруживался чаще в 2,2 раза, а генотип Lys/Asp – чаще в 1,9 раза.

Сравнивая частоту аллельных вариантов гена EDN1 Lys198Asp, выявили, что при тяжелом течении пандемического гриппа аллель Asp встречается с частотой 0,61, что достоверно реже, чем у здоровых индивидуумов и пациентов с легким и среднетяжелым течением гриппа А H1N1pdm09, а также у детей при сезонном гриппе (табл. 3). Обнаружение аномальной Asp-аллели чаще наблюдалось у детей с тяжелым течением гриппозной инфекции в сравнении как с группой контроля, так и пациентами остальных исследуемых групп ($p = 0,0001$). А расчет относительного риска выявил положительную ассоциацию данного аллеля с тяжелым течением пандемического гриппа (ОР = 3,38, ДИ [1,97; 4,65]). В случае развития пневмонии при пандемическом гриппе отмечалось более редкое обнаружение аллели Lys ($p = 0,0001$). Соответственно, мутантная аллель Asp у детей при гриппе, осложненном пневмонией, выявлялась чаще в сопоставлении со здоровыми индивидуумами и пациентами группы сравнения (соответственно $p = 0,0001$, $p = 0,002$). Достоверных отличий распространенности аллели Asp у детей с различной тяжестью течения пневмонии при гриппе нами не выявлено ($p = 0,182$). Расчет относительного риска выявил положительную ассоциацию данного аллеля с тяжелым течением пневмонии при гриппе А H1N1pdm09 (ОР = 1,37, ДИ [-0,39; 2,12]). Тогда как аллель Lys при тяжелом течении пневмонии у детей с гриппом оказывала протективное действие (ОР = 0,72, ДИ [-2,12; 0,39]).

Таким образом, определение полиморфизма генов молекул, характеризующих дисфункцию эндотелия, дает возможность осуществлять индивидуальный прогноз тяжести и характера течения пандемического гриппа и позволяет тем самым расширить перечень хорошо известных предикторов тяжести его течения в детском возрасте и повысить вероятность прогноза.

Список литературы

1. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика / А.Г. Чучалин и др. – М.: Оригинал-макет, 2011. – 64 с.
2. Генетический анализ вируса гриппа А H1N1 «пандемический» в условиях эпидемии / Кострюкова Е.С. и др. // Терапевтический архив. – 2012. – № 3. – С. 48–54.

3. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. – Чита: Экспресс-издательство, 2010. – 832 с.

4. Повреждение эндотелия у больных пневмонией во время пандемии гриппа А H1N1 и возможность его коррекции [Электронный ресурс] / В.В. Горбунов [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2011. – № 2. – С. 104–111. – Режим доступа: <http://medacadem.chita.ru/zmv> (дата обращения: 2 авг. 2011).

5. Ратникова Л.И. Гемодинамические нарушения у больных гриппом и роль оксида азота в их развитии / Л.И. Ратникова, Е.В. Картополова // Инфекционные болезни. – 2012. – № 4. – С. 27–30.

6. Романова Е.Н. Генетический полиморфизм TNF- α , IL-10, eNOS у больных гриппом А/H1N1, осложненном пневмонией / Е.Н. Романова, А.В. Говорин // Терапевтический архив. – 2013. – № 3. – С. 58–62.

7. Учайкин В.Ф. Диагностика, лечение и профилактика гриппа и острых респираторных инфекций у детей. – М., 2001. – 16 с.

8. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and Infectious Diseases Society of America / Bradley J.S. et al. // Clin. Infect. Dis. – Advance Access published August 30, 2011. – P. 1–5.

9. Bachmann S., Mundel P. Nitric oxide in the kidney: synthesis, localization and function / S. Bachmann, P. Mundel // Am. J. Kidney Dis. – 1994. – Vol. 24. – P. 112–129.

10. Sobrier F. Nitric oxide synthase genes among many others // Hypertension. – 1999. – Vol. 33. – P. 924–926.

11. Marco K.C. Determination of the effect of eNOS gene polymorphisms (T-786C and Glu298Asp) on nitric oxide levels in a methylmercury-exposed population / K.C. Marco, G.U. Braga, F. Barbosa // Journal of Toxicology and Environmental Health-part A-current Issues. – 2011. – Vol. 74 (20). – P. 1323–1333.

References

1. Community-acquired pneumonia in children: prevalence, diagnosis, treatment and prevention. Chuchalin A.G. *Moscow: Camera-ready*, 2011. 64 p.

2. Kostryukova E.S., Zakharzhevskaya N.B., Kostin P.A., Ilina E.N., Larin A.K., Gribanov O.G., Selezneva O.V., Prikhodko E.A., Akopian T.A., Generozov E.V., Lazarev V.N., Levitsky S.A., Kondrashov I.G., Alekseev D.G., Bazaleev N.A., Klimov E.A., Esaulova M.R., Yushchuk N.D., Gabby V.M., Syarheenkа V.I. *Therapeutic Archives*, 2012, no. 3, pp. 48–54.

3. Kuznik B.I. Cellular and molecular mechanisms of regulation of the hemostatic system in health and disease. *Chita: Express Publishing*, 2010. 832 p.

4. Gorbunov V.V., Lukyanov S.A., Govorin A.V., Romanova E.N., Gergesova E.E., Gorbunova T.V. [electronic resource]. *Transbaikalia Medical Gazette*, 2011, no. 2, pp. 104–111. – Mode of access: <http://medacadem.chita.ru/zmv> (date accessed: Aug. 2. 2011).

5. Ratnikova L.I., Kartopolova E.V. *Infectious Diseases*, 2012, no. 4, pp. 27–30.

6. Romanova E.N., Govorin A.V. *Therapeutic Archives*, 2013, no. 3, pp. 58–62.

7. Diagnosis, treatment and prevention of influenza and acute respiratory infections in children. Uchaikin V.F. *Moscow*, 2001. 16 p.

8. Bradley J.S. *Clinical Infectious Diseases*, 2011, pp. 1–5.

9. Bachmann S., Mundel P. *American Journal of Kidney Diseases*, 1994, no. 24, pp. 112–129.

10. Sobrier F. *Hypertension*, 1999, no. 33, pp. 924–926.

11. Marco K.C., Braga G.U., Barbosa F. *Journal of Toxicology and Environmental Health-part A-current Issues*, 2011, no. 74 (20), pp. 1323–1333.

Рецензенты:

Шаповалов К.Г., д.м.н., доцент, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита;

Малежик Л.П., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии, ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита.

Работа поступила в редакцию 15.10.2014.