УДК 616-071.3:612.018:616-008.9/.379-008.64-052

ВЗАИМОСВЯЗЬ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ И ГОРМОНАЛЬНО-БИОХИМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПАЦИЕНТОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КЛИНИКИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Ануфриенко Е.В., Селятицкая В.Г., Кузьминова О.И., Митрофанов И.М.

ФГБУ «Научный центр клинической и экспериментальной медицины» СО РАМН, Новосибирск, e-mail: ccem@soramn.ru

Анализ историй болезни пациентов терапевтической клиники показал, что частота случаев сахарного диабета 2 типа (СД2) за 9 лет выросла среди женщин на 30,9%, а среди мужчин – на 44%, причем указанный рост был обусловлен преимущественным повышением частоты случаев СД2 в сочетании с артериальной гипертензией и ожирением. В группе обследованных пациентов с СД2 частота ожирения была выше 60% как у мужчин, так и у женщин. Выраженность нарушений углеводного и липидного обменов, инсулинорезистентности, показателей гормональной регуляции углеводного обмена не зависела от степени накопления избыточной массы и пола. Однако такая зависимость была выявлена у женщин, но не у мужчин, для концентрации лептина. Корреляционный анализ показал сохранение физиологически закономерных связей антропометрических параметров, характеризующих тип и степень накопления жира в организме, с показателями углеводно-жирового обмена и их гормональной регуляции только у мужчин с избыточной массой тела.

Ключевые слова: пациенты терапевтической клиники, сахарный диабет 2 типа, ожирение, антропометрия, гормоны, биохимические показатели

THE RELATIONSHIP OF ANTHROPOMETRIC AND HORMONAL-BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF THERAPEUTIC CLINIC PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Anufrienko E.V., Selyatitskaya V.G., Kuz'minova O.I., Mitrofanov I.M.

Scientific Centre of Clinical and Experimental Medicine of SB RAMS, Novosibirsk, e-mail: ccem@soramn.ru

Analysis of case histories of therapeutic clinic patients showed that the frequency of events of type 2 diabetes mellitus (DM 2) has increased among women up to 30.9%, and among men up to 44% for 9 years, and the growth was due to the predominant rise in the incidence of DM2 in combination with arterial hypertension and obesity. In the group of examined patients with DM 2 frequency of obesity was higher than 60% in both men and women. The severity of carbohydrate and lipid metabolism disorders, insulin resistance, and the indices of hormonal regulation of carbohydrate metabolism, was found to be not depended on the degree of excess weight accumulation and gender. However, such dependence was discovered in women but not in men, for the concentration of leptin. Correlation analysis showed preservation of physiologically natural connections of anthropometric parameters, characterizing the type and extent of fat accumulation in the body, with the indices of carbohydrate and fat metabolism and hormonal regulation only in men with overweight.

Keywords: patients of therapeutic clinic, type 2 diabetes mellitus, obesity, anthropometry, hormones, biochemical indices

Последние десятилетия характеризуются стремительным увеличением распространенности ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета типа 2 (СД2) во всем мире [9]. По прогнозам специалистов Международной федерации диабета (IDF), к 2030 году почти 10% всего населения мира будут иметь СД2 [7]. В России, по данным Государственного регистра СД, на начало 2012 года число больных СД2 составило более 3,5 млн человек [2]. Поскольку СД2 ассоциирован с большим числом тяжелых хронических заболеваний, затрагивающих мочеполовую, нервную, сердечно-сосудистую и другие системы организма, он влечет за собой снижение качества и продолжительности жизни людей и серьезные экономические потери в обществе [7]. Так, например, в работе Дедова И.И. с соавторами [2] показано, что у 98% госпитализированных в специализированную эндокринологическую клинику больных с СД2 выявлена артериальная гипертензия (АГ). Учитывая существенно большую (в несколько раз) по сравнению с СД2 распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), значительную часть больных с СД2 госпитализируют в терапевтические стационары с осложнениями по ССЗ либо другим соматическим заболеваниям, и ведение таких больных ложится на плечи терапевтов и врачей других специальностей [4]. При этом следует учитывать специфику лечения и соматических заболеваний, например, АГ при СД2 [3]. С позиций необходимости патогенетической терапии СД2 [4] и достижения «околонормальных» уровней глюкозы крови без повышения риска гипогликемии (что является основной целью лечения СД 2) [2], требуется детальный анализ сложившейся ситуации.

Целью настоящего исследования было определение динамики частоты встречаемости СД2 среди пациентов терапевтической клиники; антропометрическая и гормонально-биохимическая характеристики пациентов с СД2 в зависимости от степени накопления у них избыточной массы тела и пола.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2000 г.), ФЗ РФ от 27.07.2006 г. № 152-ФЗ «О персональных данных» с дополнениями от 2011 года. На первом этапе проведен анализ историй болезней пациентов терапевтической клиники ФГБУ «Научный центр клинической и экспериментальной медицины» Сибирского отделения РАМН (Новосибирск) для определения динамики частоты встречаемости СД2 изолированно либо в сочетании с ожирением и/или АГ за периоды 2003–2005 и 2009–2011 годы. Число проанализированных историй болезни женщин и мужчин составило 4507 и 3328 единиц за период с 2003 по 2005 годы, 5676 и 3181 единиц соответственно за период с 2009 по 2011 годы. Наличие СД2, ожирения и АГ учитывали при указании в диагнозе соответствующих шифров МКБ-10.

На втором этапе исследования были обследованы пациенты с основным или сопутствующим верифицированным диагнозом СД2, которые были госпитализированы в одно из терапевтических отделений клиники ФГБУ НЦКЭМ СО РАМН в течение 3-х последовательных месяцев 2012 года. Всего было обследовано 76 человек. Причиной госпитализации явились коррекция терапии АГ (89,3 %) и/или нарушений углеводного обмена, верификация осложнений СД (10,7 %). Длительность заболевания составила от 1 месяца (впервые выявленный диабет) до 18 лет. Исходно 84,7 % пациентов принимали сахароснижающие таблетированные препараты (метформин, препараты сульфанилмочевины, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, глиниды), 22,4 % (17 человек) находились на инсулинотерапии. Критериями исключения из исследования были наличие СД 1 типа, острые состояния, онкологические заболевания. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Проводили сбор анамнеза, антропометрическое обследование, включающее измерение роста, массы тела, обхватов талии (ОТ) и бедер (ОБ) в см, расчет индекса массы тела (ИМТ) как отношения массы тела к росту в квадрате (кг/м^2), клинико-лабораторное обследование. Определение в сыворотке крови, взятой из локтевой вены в утреннее время натощак, содержания общего холестерина (нормативная величина до 5,2 ммоль/л), триглицеридов (нормативная величина до 1,7 ммоль/л), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП, нормативная величина для мужчин > 1 ммоль/л, для женщин > 1,3 ммоль/л), гликозилированного гемоглобина (нормативная величина до 6,5 %) проводили на биохимическом анализаторе «Konelab 30i» (Финляндия) стандартными наборами; содержание глюкозы (нормативная величина 3,3–5,5 ммоль/л) измеряли глюкозооксидазным методом на анализаторе LabTrend (Германия). Содержание в сыворотке крови гормонов измеряли с использованием наборов для иммуноферментного анализа: инсулина – Insulin-ELISA Monobind, USA (нормативная величина для взрослых 0,7–9,0 мкМЕ/мл); С-пептида – Monobind_C-peptide-ELISA, USA (нормативная величина 0,7–1,9 нг/мл); лептина – DBC CAN-L-4620 Version:6.0/Diagnostics Biochem. Canada Inc. (нормативная величина для женщин 3,7–11,1 нг/мл; для мужчин 2,0–5,6 нг/мл). Для оценки выраженности инсулинорезистентности проводили расчет индекса инсулинорезистентности HOMA-IR по формуле: инсулин сыворотки (мкМЕ/мл)×глюкоза сыворотки натощак (ммоль/л)/22,5 (на наличие инсулинорезистентности указывают величины выше 2,77).

Статистический анализ результатов проводили с использованием лицензионного пакета прикладных программ «STATISTICA» v.7.0 (StatSoft Inc., США). Для представления результатов первого этапа исследования использовали проценты и их стандартную ошибку (% ± s_p), для сравнительного анализа применяли ʒ-критерий с последующим post-hoc сравнением с использованием поправки Бонферрони. Анализ результатов второго этапа исследования включал расчет средней величины показателя и ее стандартного отклонения (M ± SD), достоверность межгрупповых различий оценивали с помощью критерия ANOVA Краскела-Уоллиса и непараметрического критерия Манна-Уитни. Ранговый корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена r_s позволил охарактеризовать взаимоотношения исследованных параметров в группах. Минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе работы на основе анализа историй болезни была определена частота случаев госпитализации в терапевтическую клинику пациентов с СД2 в разные временные интервалы (табл. 1).

Среди женщин частота всех случаев СД2 в 2009–2011 годах относительно 2003–2005 годов выросла в 1,3 раза, а среди мужчин – в 1,44 раз. Полученные результаты соответствуют сведениям из научной литературы о росте распространенности СД2 в России, особенно выраженном в последние годы [2]. Учитывая, что ожирение является наиболее распространенным фактором риска развития СД2, а АГ – наиболее частым осложнением СД2, были проанализированы случаи сочетания СД2 с ожирением и АГ отдельно и вместе. Вне зависимости от пола частота случаев СД2 без ожирения и без артериальной гипертензии составила около одного процента и значимо не менялась в разные временные периоды. Аналогичная ситуация была выявлена относительно частоты случаев сочетания СД2 с ожирением – эта величина вне зависимости от пола составила около половины процента, а также сочетания СД2 с АГ – эта величина составила около 3–4 процентов, которые также не менялись в разные временные периоды. Но в отношении

сочетания СД2 с ожирением и АГ выявленная ситуация была противоположной – в период 2009–2011 годы частоты случаев такого сочетания выросли в два раза как у женщин, так и у мужчин. В период 2003–2005 годы сочетание СД2 с ожирением и АГ определяло 32 % общей встречаемости СД2 среди женщин и 34,7 % среди мужчин, а в период 2009–2011 годы – 54,7 и 48,1 % соответственно. Следовательно, рост частоты всех случаев СД2 среди терапевтических больных был обусловлен резким нарастанием встречаемости случаев СД2, сочетанного с ожирением и АГ.

Таблица 1

Частота случаев сахарного диабета 2 типа среди пациентов терапевтической клиники в разные временные интервалы (% ± s_p)

Диагноз	Временные интервалы		Временные интервалы	
	2003–2005 годы	2009–2011 годы	2003–2005 годы	2009–2011 годы
	Женщины		Мужчины	
СД2 (все случаи)	8,1 ± 0,4	10,6 ± 0,4*	7,5 ± 0,5	10,8 ± 0,6*
СД2 (без ожирения и без АГ)	1,1 ± 0,2	0,7 ± 0,1	1,4 ± 0,2	1,2 ± 0,2
СД2 + ожирение	0,4 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1
СД2 + АГ	4,0 ± 0,3	3,5 ± 0,2	3,0 ± 0,3	3,9 ± 0,3
СД2 + АГ + ожирение	2,6 ± 0,2	5,8 ± 0,3*	2,6 ± 0,3	5,2 ± 0,4*

Примечание. СД2 – сахарный диабет типа 2; АГ – артериальная гипертензия; * – $p < 0,0001$ по сравнению с величиной показателя за 2003–2005 годы.

На втором этапе исследования было проведено обследование госпитализированных в терапевтическую клинику пациентов с СД2. Всего было обследовано 76 человек, из них 32 мужчины и 44 женщины. Индекс массы тела только у одного мужчины был менее 25 кг/м^2 (должная масса), у 11 – от 25,0 до 29,9 кг/м^2 (избыточная масса), и у 20 мужчин – более 30,0 кг/м^2, что указывало на наличие ожирения (частоты должной, избыточной массы и ожирения составили 3,1; 34,4 и 62,5 % соответственно). В группе женщин должной массы тела не было выявлено, у 14 женщин (31,8 %) была определена избыточная масса тела, а у 30 женщин (68,2 %) – ожирение. Легкую степень или впервые выявленный СД2 диагностировали у 7 мужчин и 13 женщин; средней степени тяжести – у 21 и 25, а тяжелый – у 4 мужчин и 6 женщин соответственно. Только у 4 мужчин и 7 женщин уровни глюкозы натощак свидетельствовали о компенсации заболевания и адекватности лечения, у остальных была выявлена гипергликемия и декомпенсация диабета. У 17 пациентов (7 мужчин и 10 женщин) проводилась инсулинотерапия и они были исключены из дальнейшего гормонально-биохимического обследования.

В табл. 2 представлены результаты обследования мужчин и женщин с СД2. Для проведения анализа зависимости величин изучаемых показателей от массы тела пациентов разделили на группы: 1 группа – мужчины с избыточной массой тела ($n = 10$); 2 группа – мужчины с ожирением ($n = 15$); 3 группа – женщины с избыточной массой тела – ($n = 11$); 4 группа – женщины с ожирением ($n = 23$). Возраст обследованных пациентов в 1–4 группах составил: 52,4 ± 5,8; 53,2 ± 7,0; 55,5 ± 5,3 и 57,5 ± 5,2 лет соответственно. У 56 из 59 пациентов (94,9 %) была выявлена артериальная гипертензия (АГ) различной стадии. Уровни артериального давления (АД) существенно не различались у пациентов в выделенных группах и у подавляющего большинства пациентов соответствовали 2 и 3 степеням АГ. Так, систолическое АД было в 1–4 группах 158,5 ± 9,1; 153,7 ± 7,2; 155,9 ± 8,1 и 164,7 ± 6,3; диастолическое АД – 97,7 ± 3,3; 96,3 ± 4,1; 95,2 ± 4,2 и 100,3 ± 3,1 соответственно. При антропометрическом обследовании у большинства обследованных пациентов в соответствии с критериями IDF был выявлен абдоминальный тип отложения жира: все женщины имели ОТ > 80 см; среди мужчин ОТ > 96 см был выявлен у 80 % пациентов с избыточной массой тела и у 100 % пациентов при ожирении, что согласуется с литературными данными [8]. Направленность изменений биохимических показателей у всех обследованных пациентов соответствовала диагнозу СД2 и проявлялась в гипергликемии, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии и гипоальфахолестеринемии. Средние значения содержания гликированного гемоглобина (HbA1c) были выше целевого уровня (6,5 %), что свидетельствовало о декомпенсации углеводного обмена, а величина индекса инсулинорезистентности HOMA указывала на сформированную инсулинорезистентность у пациентов всех групп.

Таблица 2

Антропометрическая и гормонально-биохимическая характеристики обследованных пациентов с сахарным диабетом 2 типа (M ± SD)

Показатель	Группы пациентов:				p < 0,05
	1 – мужчины с избыточной массой тела (n = 10)	2 – мужчины с ожирением (n = 15)	3 – женщины с избыточной массой тела (n = 11)	4 – женщины с ожирением (n = 23)	
Масса тела, кг	84,8 ± 6,3	104,1 ± 7,7	75,6 ± 4,9	95,5 ± 13,5	1–2 = 0,0001 1–3 = 0,0209 2–4 = 0,0287 3–4 = 0,0001
Индекс массы тела, усл. ед.	28,0 ± 1,8	33,9 ± 2,6	28,8 ± 1,0	35,7 ± 4,2	1–2 = 0,0001 3–4 = 0,0001
Обхват талии (ОТ), см	101,1 ± 8,7	111,2 ± 5,6	98,2 ± 5,1	105,9 ± 8,9	1–2 = 0,0030 3–4 = 0,0290
Обхват бедер (ОБ), см	97,9 ± 5,6	106,6 ± 4,4	102,4 ± 4,4	112,3 ± 8,0	1–2 = 0,0039 2–4 = 0,0306 3–4 = 0,0011
ОТ/ОБ, усл. ед.	1,04 ± 0,06	1,06 ± 0,05	0,96 ± 0,04	0,98 ± 0,04	1–3 = 0,0008 2–4 = 0,0005
Глюкоза, ммоль/л	8,00 ± 2,97	7,11 ± 2,12	7,60 ± 2,03	7,19 ± 1,53	
Общий холестерин, ммоль/л	6,07 ± 1,5443	6,09 ± 0,89	6,71 ± 1,27	5,91 ± 0,95	
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	1,23 ± 0,27	1,07 ± 0,22	1,20 ± 0,21	1,19 ± 0,33	
Триглицериды, ммоль/л	2,75 ± 1,59	2,82 ± 1,71	2,68 ± 1,09	2,51 ± 1,49	
Гликозилированный гемоглобин, %	7,77 ± 1,54	7,17 ± 1,93	7,27 ± 2,58	6,88 ± 1,42	
Иммунореактивный инсулин, мкМЕд/мл	14,7 ± 10,5	18,0 ± 8,6	25,1 ± 26,1	20,1 ± 12,1	
С-пептид, нг/мл	3,01 ± 2,45	3,21 ± 0,97	3,69 ± 1,73	3,29 ± 1,29	
Лептин, нг/мл	11,9 ± 13,3	14,7 ± 8,3	29,9 ± 15,5	42,6 ± 20,8	1–3 = 0,0166 2–4 = 0,0002 3–4 = 0,0486
Индекс инсулино-резистентности НОМА	6,04 ± 7,62	5,88 ± 3,64	7,97 ± 6,99	6,58 ± 4,68	

Следует отметить, что, несмотря на выраженное различие по антропометрическим показателям между пациентами с избыточной массой тела и ожирением, значительной разницы в величинах биохимических и гормональных показателей между ними выявить не удалось ни у мужчин, ни у женщин. Достоверные отличия были определены только по величине содержания лептина в сыворотке крови между женщинами с избыточной массой тела и ожирением.

Корреляционный анализ полученных результатов показал, что между антропометрическим (ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ) и гормонально-биохимическим показателями наибольшее число достоверных ($p < 0,05$) корреляционных связей было в группе мужчин с избыточной массой тела: из 9 возможных для ИМТ корреляционных связей выявлено 3; для ОТ-4; для ОТ/ОБ-3. В то же время в группе мужчин с ожирением количество корреляционных связей для этих показателей составило 0–1–0, в группе женщин с избыточной массой тела 0–1–0, а в группе женщин с ожирением 0–0–0 соответственно. В группе мужчин с избыточной массой тела это были достоверные корреляционные связи величин ИМТ с концентрациями ХС ЛПВП (r_s = –0,71), С-пептида (r_s = 0,76) и лептина (r_s = 0,87); величин ОТ – с теми же показателями (r_s = –0,65; r_s = 0,87; r_s = 0,96 соответственно) и дополнительно с концентрацией триглицеридов (r_s = 0,77); величин ОТ/ОБ – с концентрациями триглицеридов (r_s = 0,96), С-пептида (r_s = 0,71) и лептина (r_s = 0,74).

Современные рекомендации по лечению СД2 направлены на изменение у пациентов образа жизни, снижение веса больных и поэтапный интенсифицированный режим назначения сахароснижающих препаратов – от монотерапии к комбинации, а затем и к инсулинотерапии [1, 5, 6]. Полученные результаты позволяют предположить, что только у мужчин с СД2 и избыточной массой тела сохраняется физиологическая значимость гормональной регуляции энергетического метаболизма и процессов жироотложения в организме в отличие от мужчин с ожирением и женщин с СД2 как с избыточной массой тела, так и с ожирением, что необходимо учитывать при назначении схем лечения ожирения как основного патогенетического фактора СД2, особенно в зрелом и пожилом возрастах. Можно ожидать, что для мужчин с СД2 и избыточной массой тела будут иметь более высокую эффективность программы с низкокалорийными диетами, повышенными физическим нагрузками, изменением образа жизни [7]. Для мужчин с ожирением, а также для женщин с СД2 как с избыточной массой тела, так и с ожирением их эффективность будет существенно ниже, что предполагает необходимость более раннего и целенаправленного применения медикаментозной терапии для этих групп пациентов с СД2.

Заключение

Анализ историй болезни пациентов терапевтической клиники показал, что частота случаев СД2 за 9 лет с 2003 по 2011 годы выросла среди женщин на 30,9 %, а среди мужчин на 44 %, причем указанный рост был обусловлен преимущественным повышением частоты случаев СД2 в сочетании с АГ и ожирением. В группе обследованных пациентов с СД2 выраженность нарушений углеводного и липидного обменов, инсулинорезистентности, показателей гормональной регуляции углеводного обмена не зависела от степени накопления избыточной массы и пола, однако такая зависимость была выявлена у женщин, но не у мужчин, для концентрации лептина. Корреляционный анализ показал сохранение физиологически закономерных связей антропометрических параметров, характеризующих тип и степень накопления жира в организме, с показателями углеводно-жирового обмена и их гормональной регуляции только у мужчин с избыточной массой тела.

Список литературы:

1. Аметов А.С., Тертычная Е.А. Роль эффективной коррекции липотоксичности и висцерального ожирения у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом // Клиническая фармакология и терапия. – 2013. – Т.22, № 5. – С. 71–74.

2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Тарасов Е.В., Шестакова Е.А. Фармакоэкономическая оценка терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа на базе ФГБУ Эндокринологический научный центр // Сахарный диабет. – 2012. – № 3. – С. 101–109.

3. Мамедов М.Н. Артериальная гипертензия при сахарном диабете: классические представления и современные тенденции // Кардиология. – 2013. – № 1. – С. 87–90.

4. Остроухова Е.Н. Выявление и лечение сахарного диабета 2-го типа – проблема междисциплинарная // Проблемы эндокринологии. – 2013. – № 1. – С. 44–48.

5. Chhabra L., Liti B., Kuraganti G. et al. Challenges in the management of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular risk factors in obese subjects: what is the evidence and what are the myths? Int. J. Endocrinology. – 2013. – Volume 2013, Article ID 856793. – 10 p.

6. Colosia A.D., Palencia R., Khan S. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review // Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. – 2013. – Vol. 6. – P. 327–338.

7. Glauber H., Karnieli E. Preventing type 2 diabetes mellitus: a call for personalized intervention // Perm. J. – 2013. – Vol. 17, № 3. – P. 74–79.

8. Mi S.Q., Yin P., Hu N. et al. BMI, WC, WHtR, VFI and BFI: which indictor is the most efficient screening index on type 2 diabetes in Chinese community population // Biomed. Environ. Sci. – 2013. – Vol.26, № 6. – P. 485–491.

9. Waugh N.R., Shyangdan D., Taylor-Phillips S. et al. Screening for type 2 diabetes: a short report for the National Screening Committee // Health Technology Assessment. – 2013. – Vol. 17, № 35. – P. 1–89.

References

1. Ametov A.S., Tertychnaya E.A. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2013, Vol. 22, no. 5, pp. 71–74.

2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Tarasov E.V., Shestakova E.A. *Diabetes mellitus*, 2012, no.3, pp. 101–109.

3. Mamedov M.N. *Cardiology,* 2013, no. 1, pp. 87–90.

4. Ostroukhova E.N. *Endocrinology problems*, 2013, no. 1, pp. 44–48.

5. Chhabra L., Liti B., Kuraganti G., Kaul S., Trivedi N. *Int. J. Endocrinology,* 2013, Vol. 2013, article ID 856793, 10 p.

6. Colosia A.D., Palencia R., Khan S. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy,* 2013, Vol. 6, pp. 327–338.

7. Glauber H., Karnieli E. *Perm. J.*, 2013, Vol. 17, no. 3, pp. 74–79.

8. Mi S.Q., Yin P., Hu N., Li J.H., Chen X.R., Chen B., Yan L.X., Zhao W.H. *Biomed. Environ. Sci.*, 2013, Vol. 26, no. 6, pp. 485–491.

9. Waugh N.R., Shyangdan D., Taylor-Phillips S., Suri G., Hall B. *Health Technology Assessment*, 2013, Vol. 17, no. 35, pp. 1–89.

Рецензенты:

Поляков Л.М., д.м.н., профессор, заместитель директора ФГБУ «НИИ биохимии» СО РАМН по научной работе, руководитель лаборатории медицинских биотехнологий, г. Новосибирск;

Непомнящих Л.М., д.м.н., профессор, директор ФГБУ «НИИ региональной патологии и патоморфологии» Сибирского отделения РАМН, заведующий отделом общей патологии и патоморфологии, г. Новосибирск.

Работа поступила в редакцию 04.02.2014.