УДК 616.151.5-055.2-06:616-056.3

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И МАРКЁРЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ЖЕНЩИН С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Сумеркина В.А.

ГБУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, e-mail: veronika.sumerkina@mail.ru

В статье представлены результаты исследования системы гемостаза и маркеров дисфункции эндотелия у женщин 20–44 лет с абдоминальным ожирением. В исследование было включено 89 женщин. Женщины были разделены на 5 групп: 1 группа – женщины с изолированным АО (n = 13), 2 группа – женщины с сочетанием АО и артериальной гипертензии (АГ) (n = 10), 3 группа – женщины с сочетанием АО и одним из нарушений липидного обмена, соответствующих критерию метаболического синдрома (n = 10), 4 группа – женщины с метаболическим синдромом (МС) (n = 18), 5 группа – практически здоровые женщины (контрольная группа) (n = 38). У женщин молодого возраста с изолированным АО выявлено снижение концентрации ингибитора внешнего пути свертывания. У пациенток с АО в сочетании с дислипидемией отмечено статистически значимое снижение активности фибринолитической системы, а при сочетании АО с АГ – протромботические сдвиги в коагуляционном, антикоагулянтном и фибринолитическом звеньях системы гемостаза. У пациенток с АО и АГ была установлена сильная корреляционная связь между уровнем ангиотензина II и концентрациями TFPI (r = 0,68) и PAI-1 (r = 0,83).

Ключевые слова: абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, метаболический синдром, гемостаз, дисфункция эндотелия

THE HEMOSTATIC SYSTEM AND MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN WOMEN WITH ABDOMINAL OBESITY

Sumerkina V.A.

State Institution of Higher Professional Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, e-mail: veronika.sumerkina@mail.ru

The article presents the results of a study of the hemostatic system and markers of endothelial dysfunction in women 20–44 years old with abdominal obesity. The study included 89 women. The women were divided into 5 groups: Group 1 – women with isolated AO (n = 13), Group 2 – women with a combination of AO and hypertension (n = 10), Group 3 – women with a combination of AO and one of the lipid disorders meet the criteria of the metabolic syndrome (n = 10) Group 4 – women with metabolic syndrome (MS) (n = 18) Group 5 – healthy women (control group) (n = 38). The presence isolated AO in young women leads to decreasing of concentration of tissue factor pathway inhibitor. The association of AO and dyslipoproteinemia causes a change in the activity of the fibrinolytic system, and combination of AO with hypertension is accompanied by prothrombotic changes in coagulation, anticoagulant and fibrinolytic hemostasis. In patients with AO and hypertension has established a strong correlation between the concentration of angiotensin II and levels of TFPI (r = 0,68) and PAI-1 (r = 0,83).

Keywords: abdominal obesity, hypertension, metabolic syndrome, hemostasis, endothelial dysfunction

В последние годы в популяциях большинства индустриально развитых стран сохраняется рост заболеваемости сердечно-сосудистой патологией, особенно у лиц молодого возраста. В этой связи особую актуальность приобретают своевременное выявление групп риска, профилактика и ранняя диагностика болезней сердца и сосудов у молодых пациентов [3]. Избыточная масса тела и ожирение ассоциированы с повышенным риском развития онкопатологии, воспалительных заболеваний различного генеза и традиционно относятся к факторам риска хронических неинфекционных заболеваний – патологии эндокринной, сердечно-сосудистой, репродуктивной и других систем [4, 9]. В практической медицине внимание клиницистов в основном обращено на пациентов с уже имеющимся избытком массы тела или ожирением, в то время как лиц с абдоминальным ожирением (АО) обычно считают практически здоровыми и не включают в программы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Однако известно, что по клеточному составу и особенностям функционирования подкожная и висцеральная жировая ткань неодинаковы [7]. По мнению большинства исследователей, наличие именно абдоминального ожирения является фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии, что связано с продукцией висцеральной жировой тканью адипокинов, оказывающих влияние на функционирование системы гемостаза, клеток эндотелия, регуляцию сосудистого тонуса, взаимодействие клеток иммунной системы, метаболические процессы [5, 10].

Цель работы – изучить состояние системы гемостаза и оценить лабораторные маркёры дисфункции эндотелия у женщин с абдоминальным ожирением.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 89 женщин в возрасте от 20 до 44 лет, обратившихся к кардиологу или терапевту в поликлинику МБУЗ «Городская клиническая больница № 11» г. Челябинска за период 2013–2015 гг. Критерии включения: наличие абдоминального ожирения (окружность талии более 80 см), согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: беременность, лактация; синдром поликистозных яичников; сахарный диабет; венозный тромбоз на момент обследования или в анамнезе; онкологические заболевания на момент обследования либо в анамнезе; туберкулёз; ВИЧ-инфекция; психические заболевания; острые и хронические воспалительные заболевания в период обострения; приём гормональных и антитромботических препаратов.

Женщины были разделены на 5 групп: 1 группа – женщины с изолированным АО ($n = 13$), 2 группа – женщины с сочетанием АО и артериальной гипертензии (АГ) ($n = 10$), 3 группа – женщины с сочетанием АО и одним из нарушений липидного обмена, соответствующих критерию метаболического синдрома (концентрация холестерина липопротеидов низкой плотности > 3,0 ммоль/л; концентрация холестерина липопротеидов высокой плотности < 1,2 ммоль/л; концентрация триглицеридов > 1,7 ммоль/л) ($n = 10$), 4 группа – женщины с метаболическим синдромом (МС) ($n = 18$), 5 группа – практически здоровые женщины (контрольная группа) ($n = 38$). Группы были сопоставимы по возрасту.

Абдоминальное ожирение и метаболический синдром были диагностированы согласно Национальным рекомендациям Российского кардиологического общества [2] и Российского медицинского общества по артериальной гипертонии [1]. Биохимические показатели (концентрацию общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (Хс-ЛПВП), триглицеридов) определяли с помощью наборов реагентов «Ольвекс Диагностикум», Россия. Концентрацию холестерина липопротеидов низкой плотности (Хс-ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда. Лабораторное исследование системы гемостаза включало в себя определение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), международного нормализованного отношения (МНО), тромбинового времени (ТВ), концентрации фибриногена, активности антитромбина III, хагеман-зависимого фибринолиза (ХЗФ), эуглобулинзависимого фибринолиза (ЭЗФ), концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), активности плазминогена (наборы реагентов «Технология Стандарт», Россия), концентрации Д-димера (набор реагентов «Technoclone», Австрия), концентрации ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) (набор реагентов «AssayPro», США), ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) (набор реагентов Ben*d*er MedSystems, Австрия). Определяли концентрацию ангиотензина II (набор реагентов RayBiotech, США) и гомоцистеина (набор реагентов Axis-Shield, Норвегия).

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью пакета прикладных программ Statistica 7,0 (StatSoftInc., 2006, США). Для определения различия сравниваемых независимых выборок использовали непараметрические критерии Колмогорова – Смирнова, Вилкоксона, Манна – Уитни. При проведении корреляционного анализа использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me ($Q_{25\%}$–$Q_{75\%}$). Статистически достоверными считали значения $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Показатели липидного обмена и антропометрические данные представлены в табл. 1.

У женщин с изолированным абдоминальным ожирением было выявлено достоверное повышение концентрации Хс-ЛПНП по сравнению с практически здоровыми пациентками, однако данный показатель не выходил за границы референсного интервала. При сочетании АО и АГ уровень триглицеридов был выше, чем у пациенток с изолированным АО, а в сравнении с практически здоровыми женщинами установлен более высокий уровень общего холестерина, Хс-ЛПНП и триглицеридов.

Анализ показателей системы гемостаза и маркёров эндотелиальной дисфункции (табл. 2) позволил нам установить статистически значимое снижение уровня TFPI у пациенток с изолированным АО в сравнении с группой контроля, что свидетельствует об угнетении антикоагулянтного потенциала сосудистого эндотелия.

Сочетание АО с АГ у женщин сопровождалось активацией плазменного звена системы гемостаза – укорочением АПТВ, повышением концентрации фибриногена, а также изменением активности фибринолитической системы – замедлением ХЗФ в сочетании с ростом концентрации Д-димера и PAI-1 (по сравнению с контрольной группой). Многие авторы приоритетную роль в патологии системы гемостаза у пациентов с метаболическим синдромом отводят изменениям системы фибринолиза [6, 8]. В этой же группе по сравнению с пациентками с изолированным АО было установлено укорочение АПТВ на фоне роста концентрации TFPI и PAI-1. Также в группе 2 было определено статистически значимое повышение концентрации ангиотензина II по сравнению с практически здоровыми женщинами. Была определена сильная корреляционная связь между уровнем ангиотензина II и концентрациями TFPI ($r = 0,68$) и PAI-1 ($r = 0,83$). Увеличение концентрации вышеуказанных биологически активных веществ, с одной стороны, является свидетельством дисфункции клеток эндотелия, а с другой – может быть вызвано повышением функциональной активности адипоцитов при АО.

Таблица 1

Антропометрические данные и показатели липидного обмена, Me ($Q_{25\%}$–$Q_{75\%}$)

Показатель	Группа 1 (АО) (n = 13)	Группа 2 (АО + АГ) (n = 10)	Группа 3 (АО + ДЛП) (n = 10)	Группа 4 (МС) (n = 18)	Группа 5 (контроль) (n = 38)
Окружность талии, см	85 (82–88) $P_{1-5} < 0{,}001$ $P_{1-2} < 0{,}025$ $P_{1-4} < 0{,}005$	95 (88–101) $P_{2-5} < 0{,}001$ $P_{2-3} < 0{,}05$	85 (82–90) $P_{3-5} < 0{,}001$ $P_{3-4} < 0{,}025$	100 (96–120) $P_{4-5} < 0{,}001$	70 (65–76)
Индекс массы тела, кг/м^2	24,3 (22,9–25,6) $P_{1-5} < 0{,}005$ $P_{1-2} < 0{,}001$ $P_{1-3} < 0{,}025$ $P_{1-4} < 0{,}001$	32,5 (29,4–35,3) $P_{2-5} < 0{,}001$ $P_{2-3} < 0{,}025$	27,8 (25,2–29,6) $P_{3-5} < 0{,}001$ $P_{3-4} < 0{,}001$	33,5 (31,1–39,0) $P_{4-5} < 0{,}001$	20,6 (19,2–21,5)
Холестерин, ммоль/л	4,8 (4,6–5,6) $P_{1-4} < 0{,}025$	5,3 (4,9–5,4) $P_{2-5} < 0{,}05$ $P_{2-4} < 0{,}05$	5,9 (5,5–6,5)	5,9 (5,4–6,1) $P_{4-5} < 0{,}001$	4,5 (4,2–4,8)
Хс-ЛПВП, ммоль/л	2,2 (1,9–2,5) $P_{1-3} < 0{,}01$ $P_{1-4} < 0{,}001$	2,5 (1,8–2,6) $P_{2-3} < 0{,}025$ $P_{2-4} < 0{,}001$	1,7 (1,4–1,7)	1,4 (1,0–1,6) $P_{4-5} < 0{,}001$	2,3 (2,0–2,6)
Хс-ЛПНП, ммоль/л	2,4 (2,2–2,7) $P_{1-5} < 0{,}05$ $P_{1-3} < 0{,}01$ $P_{1-4} < 0{,}005$	2,4 (2,2–2,8) $P_{2-5} < 0{,}05$ $P_{2-3} < 0{,}005$ $P_{2-4} < 0{,}005$	3,8 (3,4–4,7)	3,8 (3,0–4,0) $P_{4-5} < 0{,}001$	2,0 (1,7–2,3)
Триглицериды, ммоль/л	0,7 (0,6–0,9) $P_{1-2} < 0{,}05$ $P_{1-4} < 0{,}001$	1,1 (0,8–1,3) $P_{2-5} < 0{,}025$ $P_{2-3} < 0{,}05$ $P_{2-4} < 0{,}005$	0,8 (0,7–0,9) $P_{3-4} < 0{,}001$	1,9 (1,6–2,5) $P_{4-5} < 0{,}001$	0,8 (0,6–1,0)

Таблица 2

Показатели системы гемостаза и маркёры дисфункции эндотелия, Me ($Q_{25\%}$–$Q_{75\%}$)

Показатель	Группа 1 (АО) (n = 13)	Группа 2 (АО + АГ) (n = 10)	Группа 3 (АО + ДЛП) (n = 10)	Группа 4 (МС) (n = 18)	Группа 5 (контроль) (n = 38)
АПТВ, с	36,5 (35,6–38,1) $P_{1-2} < 0{,}01$ $P_{1-4} < 0{,}025$	32,1 (30,7–36,1) $P_{2-5} < 0{,}05$	37,8 (33,4–39,8)	33,9 (31,9–37,1) $P_{4-5} < 0{,}05$	36,9 (34,2–40,5)
МНО	1,0 (1,0–1,0)	1,0 (1,0–1,1)	1,0 (1,0–1,1)	1,1 (1,0–1,1)	1,1 (1,0–1,1)
ТВ, с	16,3 (15,9–16,7)	17,2 (16,4–17,6)	16,2 (15,2–17,1)	16,7 (16,0–17,2)	16,7 (15,8–17,5)
Фибриноген, г/л	4,0 (3,5–4,7)	4,3 (3,9–5,3) $P_{2-5} < 0{,}025$	3,6 (3,4–5,0)	4,5 (3,8–4,8) $P_{4-5} < 0{,}01$	3,7 (3,0–4,0)
Активность плазминогена, %	101,1 (90,9–134,5)	101,6 (91,0–155,8)	123,8 (113,6–133,9)	110,4 (92,7–124,3)	116,9 (102,9–131,4)
ХЗФ, мин	9 (9–10)	11 (10–12) $P_{2-5} < 0{,}05$	10 (8–11)	10 (8–12)	8 (8–10)
ЭЗФ, мин	200 (180–250) $P_{1-3} < 0{,}025$ $P_{1-4} < 0{,}05$	255 (180–330)	295 (240–330) $P_{3-5} < 0{,}05$	295 (180–330) $P_{4-5} < 0{,}05$	200 (180–280)
РФМК, мг/%	3,0 (3,0–6,0)	3,0 (3,0–7,5)	3,0 (3,0–7,0)	6,3 (3,0–7,5) $P_{4-5} < 0{,}01$	3,0 (3,0–3,0)
Д-димер, нг/мл	79,6 (35,2–120,6)	121,0 (59,6–194,5) $P_{2-5} < 0{,}025$	68,8 (38,0–105,0)	134,5 (34,5–336,6) $P_{4-5} < 0{,}025$	57,0 (37,6–84,4)
PAI-1, нг/мл	296,8 (189,9–434,9) $P_{1-2} < 0{,}025$	454,3 (409,0–648,1) $P_{2-5} < 0{,}005$	428,6 (222,1–439,2)	524,8 (320,2–640,3) $P_{4-5} < 0{,}025$	255,0 (186,6–388,4)
Активность антитромбина III, %	111,3 (102,4–114,6)	98,2 (86,5–111,4)	106,2 (100,6–114,8)	102,7 (91,3–110,8)	103,2 (93,3–111,1)
TFPI, нг/мл	48,4 (34,9–82,5) $P_{1-5} < 0{,}05$ $P_{1-2} < 0{,}025$ $P_{1-4} < 0{,}005$	125,2 (102,6–145,2)	78,8 (43,9–134,2)	136,2 (99,5–151,3)	94,4 (43,3–151,2)
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,7 (7,8–13,0) $P_{1-4} < 0{,}025$	14,7 (7,6–16,4)	11,5 (9,3–14,5)	13,7 (12,4–18,1)	11,3 (8,7–14,1)
Ангиотензин II, нг/мл	5,9 (4,9–9,4)	12,3 (9,2–89,2) $P_{2-5} < 0{,}025$	8,5 (3,8–16,7)	9,8 (0,8–51,8)	7,8 (4,3–9,4)

В группе женщин с сочетанием АО и ДЛП нами было определено снижение активности фибринолитической системы (удлинение времени ЭЗФ) в сравнении с практически здоровыми женщинами.

Сочетание АО с нарушениями липидного, углеводного обмена и артериальной гипертензией принято объединять в МС. В нашем исследовании у пациенток с метаболическим синдромом АО сочеталось с АГ и ДЛП в 78% случаев, в 22% АО сочеталось только с ДЛП. При анализе лабораторных показателей системы гемостаза было установлено значимое укорочение АПТВ, повышение концентрации фибриногена, замедление времени лизиса эуглобулиновых сгустков, повышение содержания РФМК, PAI-1 и Д-димера у пациенток с МС по сравнению с группой практически здоровых женщин.

Авторами не было определено значимых различий исследуемых показателей у женщин групп 2 и 3 по сравнению с пациентками с МС. Однако в сравнении с женщинами с изолированным АО при МС были выявлены изменения системы гемостаза в виде укорочения АПТВ и замедления ЭЗФ в сочетании с повышением содержания TFPI и гомоцистеина.

Заключение

Таким образом, наличие у женщин молодого возраста изолированного АО приводит к снижению ингибитора внешнего пути свертывания. У пациенток с АО в сочетании с дислипидемией отмечено статистически значимое замедление системы фибринолиза в виде удлинения времени лизиса эуглобулиновых сгустков. Наличие АО в сочетании с АГ у женщин молодого возраста сопровождается наиболее выраженными протромботическими сдвигами в коагуляционном, антикоагуляционном и фибринолитическом звеньях системы гемостаза.

Список литературы

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Кардиоваск. тер. проф. – 2010. – № 6 (приложение 2). – С. 3–32.

2. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. – М., 2013. – URL: http://www.gipertonik.ru/clinical_recommendations (дата обращения: 12.06.2015).

3. Шапошник И.И., Синицын С.П., Бубнова В.С., Чулков В.С. Артериальная гипертензия в молодом возрасте. – М.: Медпрактика-М, 2011. – 140 с.

4. Bai Q., Lai X., Zhang A.-H., Lu X.-H., Tian S.-L., Fan M.-H., Wang Y., Wang T. Metabolic syndrome and its components associated with endothelial dysfunction in chronic kidney disease patients / Q. Bai, X. Lai, A.-H. Zhang, S.-L. Tian, M.-H. Fan, T. Wang // Vasc. Health Risk Manag. – 2012. – Vol. 8. – P. 15–21.

5. de la Fuente M., de Castro N.M. Obesity as a model of premature immunosenescence / M. de la Fuente, N.M. de Castro // Curr. Immunol. Rev. – 2012. – Vol. 8, № 1. – P. 63–75.

6. Van Guilder G.P., Hoetzer G.L., Greiner J.J., Stauffer B.L., DeSouza C.A. Metabolic syndrome and endothelial fibrinolytic capacity in obese adults / G.P. Van Guilder, G.L. Hoetzer, J.J. Greiner, B.L. Stauffer, C.A. DeSouza // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2008. – Vol. 294, № 1. – P. 39–44.

7. Lafontan M. Historical perspectives in fat cell biology: the fat cell as a model for the investigation of hormonal and metabolic pathways / M. Lafontan // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2012. – Vol. 302, № 2. – P. 327–359.

8. Palomo I., Alarcon M., Moore-Carrasco R., Argiles J.M. Hemostasis alterations in metabolic syndrome (Review) / I. Palomo, M. Alarcon, R. Moore-Carrasco, J.M. Argiles // Int. J. Mol. Medicine. – 2006. – Vol. 18. – P. 969–974.

9. Wei Y., Liu G., Yang J., Zheng R., Jiang L., Bao P. The association between metabolic syndrome and vascular endothelial dysfunction in adolescents / Y. Wei, G. Liu, J. Yang, R., Zheng, L. Jiang, P. Bao // Exp. Ther. Med. – 2013. – Vol. 5. – P. 1663–1666.

10. Xu A., Wang Y., Xu J.Y., Stejskal D., Tam S., Zhang J., Wat N.M.S., Wong W.K., Lam K.S.L. Adipocyte fatty acid–binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome / A. Xu, Y. Wang, J.Y. Xu, D. Stejskal, S. Tam, J. Zhang, N.M.S. Wat, W.K. Wong, K.S.L. Lam // Clin. Chem. – 2006. – Vol. 52, № 3. – P. 405–413.

References

1. Diagnostika i lechenie arterialnoj gipertenzii. Rossijskie rekomendacii (chetvertyj peresmotr) Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika Cardiovascular therapy and prevention, 2010, no. 6 (suppl. 2). pp. 3–32.

2. Rekomendacii po vedeniju bolnyh s metabolicheskim sindromom. Klinicheskie rekomendacii, available at: www.gipertonik.ru/clinical_recommendations.

3. Shaposhnik I.I., Sinicyn S.P., Bubnova V.S., Chulkov V.S. Arterialnaja gipertenzija v molodom vozraste [Arterial hypertension at a young age]. Moscow, Medpraktika-M, 2011. 140 p.

4. Bai Q., Lai X., Zhang A.-H., Lu X.-H., Tian S.-L., Fan M.-H., Wang Y., Wang T. Metabolic syndrome and its components associated with endothelial dysfunction in chronic kidney disease patients / Q. Bai, X. Lai, A.-H. Zhang, S.-L. Tian, M.-H. Fan, T. Wang // Vasc. Health Risk Manag. 2012.Vol. 8. pp. 15–21.

5. de la Fuente M., de Castro N.M. Obesity as a model of premature immunosenescence / M. de la Fuente, N.M. de Castro // Curr. Immunol. Rev. 2012. Vol. 8, no. 1. pp. 63–75.

6. Van Guilder G.P., Hoetzer G.L., Greiner J.J., Stauffer B.L., DeSouza C.A. Metabolic syndrome and endothelial fibrinolytic capacity in obese adults / G.P. Van Guilder, G.L. Hoetzer, J.J. Greiner, B.L. Stauffer, C.A. DeSouza // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2008. Vol. 294, no. 1. pp. 39–44.

7. Lafontan M. Historical perspectives in fat cell biology: the fat cell as a model for the investigation of hormonal and metabolic pathways / M. Lafontan // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2012. Vol. 302, no. 2. pp. 327–359.

8. Palomo I., Alarcon M., Moore-Carrasco R., Argiles J.M. Hemostasis alterations in metabolic syndrome (Review) / I. Palomo, M. Alarcon, R. Moore-Carrasco, J.M. Argiles // Int. J. Mol. Medicine. 2006. Vol. 18. pp. 969–974.

9. Wei Y., Liu G., Yang J., Zheng R., Jiang L., Bao P. The association between metabolic syndrome and vascular endothelial dysfunction in adolescents / Y. Wei, G. Liu, J. Yang, R. Zheng, L. Jiang, P. Bao // Exp. Ther. Med. 2013. Vol. 5. pp. 1663–1666.

10. Xu A., Wang Y., Xu J.Y., Stejskal D., Tam S., Zhang J., Wat N.M.S., Wong W.K., Lam K.S.L. Adipocyte fatty acid–binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome / A. Xu, Y. Wang, J.Y. Xu, D. Stejskal, S. Tam, J. Zhang, N.M.S. Wat, W.K. Wong, K.S.L. Lam // Clin. Chem. 2006. Vol. 52, no. 3. pp. 405–413.

Рецензенты:

Абрамовских О.С., д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск;

Синицкий А.И., д.м.н., доцент кафедры химии фармацевтического факультета, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск.