

Агрегационная активность форменных элементов крови у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа

Кузник Б.И., Витковский Ю.А., Захарова М.Ю., Ключерева Н.Н., Роднина О.С., Солпов А.В.

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, Чита
(ректор — д.м.н., проф. А.А.Говорин)

Цель. Выяснить различия в агрегационной активности форменных элементов крови у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа (СД1 и СД2).

Материалы и методы. Исследования проведены на 88 больных СД1 и СД2. Изучалась агрегационная активность тромбоцитов на агрегометре «Биола», лимфоцитарно-тромбоцитарная и лейкоцитарно-эритроцитарная адгезия.

Результаты. Установлено, что у больных СД1 резко усилена спонтанная агрегация тромбоцитов, тогда как при СД2 она либо остается в пределах нормы, либо слегка возрастает. При СД2 агрегация тромбоцитов на АДФ, адреналин, коллаген и ристомин, как правило, повышается, тогда как при СД1 нередко наступает вторичное снижение агрегации. При СД1 лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия (ЛТА) может быть как увеличенной, так и сниженной, тогда как при СД2 она значительно уменьшается. И при СД1, и при СД2 содержание лейкоцитарно-эритроцитарных агрегатов (ЛЭА) резко возрастает.

Заключение. Выявлены существенные различия в агрегационной активности форменных элементов крови у больных СД1 и СД2.

Ключевые слова: тромбоциты, лейкоциты, лимфоциты, эритроциты, агрегация, адгезия, сахарный диабет

Aggregation activity of blood formed elements in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus

Kuznik B.I., Vitkovskii Yu.A., Zakharova M.Yu., Klyuchereva N.N., Rodnina O.S., Solpov A.V.

Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

Aims. To assess differences in blood formed elements aggregation activity in patients with type 1 (T1) and type 2 (T2) diabetes mellitus (DM).

Materials and methods. We studied blood samples from 88 patients with T1 and T2 DM. Platelet aggregation activity was assessed by means of «Biola» aggregometer; we also determined platelet-lymphocyte and leucocyte-erythrocyte adhesion intensity.

Results. We show that spontaneous platelet aggregation is markedly increased in patients with T1DM but remains normal or slightly elevated in case of T2DM. In blood from patients with T2DM platelet aggregation in response to ADP, epinephrine, ristomycin and contact with collagen was generally increased, whereas in T1DM we often observed its secondary reduction. Data on platelet-lymphocyte adhesion in T1DM is controversial, but in T2DM this process seems to be significantly suppressed. Quantity of leucocyte-erythrocyte aggregates was sharply increased in both T1DM and T2DM.

Conclusion. We've determined significant difference in blood formed elements aggregation activity between patients with T1 and T2 DM.

Key words: platelets, leukocytes, lymphocytes, erythrocytes, aggregation, adhesion, diabetes mellitus

Известно, что наиболее частой причиной ранней инвалидизации и смерти больных с сахарным диабетом (СД) во всех странах мира являются его сосудистые осложнения, требующие чрезвычайно дорогостоящего лечения [1, 2, 3]. В то же время, ранняя диагностика и эффективная терапия этого грозного заболевания могут отсрочить или предотвратить развитие осложнений. Вместе с тем, до сих пор окончательно не решен вопрос о причинах развития диабетических осложнений. Установлено, что при диабете наблюдаются гемокоагуляционные и реологические нарушения, сопровождающиеся дисфункцией эндотелия [3–7]. Известно, что СД 2 типа (СД2) возникает в более старшем возрасте [1, 2], что неминуемо должно сказаться на состоянии системы гемостаза. Однако до сих пор мы не встре-

тили ни одной работы, в которой бы в сравнительном аспекте детально были изучены агрегационные свойства форменных элементов крови при СД 1 типа (СД1) и СД2.

Цель

Провести сравнительный анализ агрегационной активности тромбоцитов, лимфоцитарно-тромбоцитарной и лейкоцитарно-эритроцитарной адгезии у больных СД1 и СД2.

Материалы и методы

Всего под нашим наблюдением находились 2 группы пациентов, включавшие 88 человек: 45 с СД1 и 43 с СД2.

Средний возраст больных СД1 составил 53,0, а СД2 – 55,4 года. Все больные имели множественные осложнения, такие как диабетическая ретинопатия, полинейропатия, нефропатия. Больные с нефропатией на стадии хронической болезни почек (ХБП) и наличием хронических болезней печени в данное исследование включены не были. Все пациенты с СД2 имели инсулинозависимость. Как видно из представленной клинической характеристики, группы больных были практически равноценными. В качестве контроля обследовано 69 относительно здоровых людей. Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании.

У всех больных и в контрольной группе определяли показатели, характеризующие адгезию и агрегацию тромбоцитов, и запись агрегатограммы с регистрацией спонтанной агрегации тромбоцитов и использованием агрегирующих агентов – АДФ, ристомидина, коллагена и адреналина. Исследование агрегатограмм проводилось на двуканальном лазерном анализаторе (Научно-производственная фирма (НПФ) БИОЛА).

Способность тромбоцитов присоединяться (адгезировать) к лимфоцитам оценивали по методу Ю.А. Витковского с соавт. [8], а образовывать лейкоцитарно-эритроцитарные агрегаты по способу Д.И. Бельченко с соавт. [9].

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики для не связанных между собой наблюдений с вычислением степени значимости различий (Р). С этой целью преимущественно использовалась программа Microsoft Excel 2000.

Результаты и их обсуждение

Мы изучили характер спонтанной агрегации тромбоцитов у больных СД1 и СД2 (табл. 1).

Таблица 1

Спонтанная агрегация тромбоцитов у больных СД1 и СД2 (М±m)

Изучаемые показатели	Здоровые (n=10)	СД1 (n=15)	СД2 (n=20)
СРА. Степень агрегации, Ед P ₁ P ₂	1,23±0,24	2,11±0,24 <0,02	1,68±0,46 <0,5 <0,4
СРА. Скорость агрегации, Ед/мин P ₁ P ₂	0,42±0,01	0,69±0,07 <0,01	1,16±0,35 <0,1 <0,26
СП. Степень агрегации, % P ₁ P ₂	1,19±0,05	5,41±0,75 <0,01	2,3±0,19 <0,01 <0,01
СП. Скорость агрегации, %/мин P ₁ P ₂	2,43±0,6	4,95±0,65 <0,01	1,16±0,96 <0,3 <0,01

Примечание: СРА – средний радиус агрегатов;

СП – светопропускание;

P₁ – степень значимости различий между здоровыми и больными СД1 и СД2;

P₂ – степень значимости различий между СД1 и СД2

Нами установлено, что у больных СД1 по сравнению со здоровыми лицами резко повышена спонтанная агрегация тромбоцитов. Данные, полученные из крови больных СД2, оказались менее определенными. Если судить по среднему радиусу агрегатов, то спонтанная агрегация у больных СД2 осуществляется более интенсивно. В то же время у них, по сравнению со здоровыми людьми, цифры, характеризующие СП, оказались сниженными. Более того, спонтанная агрегация тромбоцитов была в меньшей степени выражена у больных СД2 по сравнению с больными СД1.

В дальнейшем мы изучили, как изменяется АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов у больных СД1

Таблица 2

АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов у больных СД1 и СД2 (М±m)			
Изучаемые показатели	Здоровые (n=10)	СД1 (n=15)	СД2 (n=20)
СРА. Степень агрегации, Ед P ₁ P ₂	7,92±0,44	5,98±0,35 <0,01	8,36±0,51 <0,5 <0,01
СРА. Скорость агрегации, Ед/мин P ₁ P ₂	18,06±0,84	12,75±0,75 <0,01	24,06±0,86 <0,01 <0,01
СП. Степень агрегации, % P ₁ P ₂	39,53±1,02	30,41±0,82 <0,01	53,5±2,89 <0,01 <0,01
СП. Скорость агрегации, %/мин P ₁ P ₂	61,02±1,58	51,27±1,72 <0,01	43,02±2,6 <0,01 <0,01

Примечание: СРА – средний радиус агрегатов;

СП – светопропускание;

P₁ – степень значимости различий между здоровыми и больными СД1 и СД2;

P₂ – степень значимости различий между СД1 и СД2

Таблица 3

Коллаген-индуцированная агрегация тромбоцитов (М±m)

Изучаемые показатели	Здоровые (n=10)	СД1 (n=15)	СД2 (n=20)
СРА. Степень агрегации, Ед P ₁ P ₂	4,97±0,81	3,73±0,33 <0,1	6,58±1,8 <0,5 <0,2
СРА. Скорость агрегации, Ед/мин P ₁ P ₂	8,47±3,74	2,69±0,18 <0,07	15,8±2,33 <0,09 <0,01
СП. Степень агрегации, % P ₁ P ₂	41,49±8,13	54,24±3,04 <0,1	43,9±4,4 <0,7 <0,08
СП. Скорость агрегации, %/мин P ₁ P ₂	60,24±2,4	28,82±1,36 <0,001	57,5±2,9 <0,5 <0,01

Примечание: СРА – средний радиус агрегатов;

СП – светопропускание;

P₁ – степень значимости различий между здоровыми и больными СД1 и СД2;

P₂ – степень значимости различий между СД1 и СД2

Таблица 4

Адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов (M±m)			
Изучаемые показатели	Здоровые (n=10)	СД1 (n=15)	СД2 (n=20)
СРА. Степень агрегации, Ед	5,22±1,13	2,45±0,08	7,35±2,58
P ₁		<0,01	<0,02
P ₂			<0,1
СРА. Скорость агрегации, Ед/мин	4,71±1,13	1,26±0,31	8,04±1,75
P ₁		<0,01	<0,2
P ₂			<0,01
СП. Степень агрегации, %	37,9±2,42	16,24±4,24	39,4±2,2
P ₁		<0,01	<0,6
P ₂			<0,01
СП. Скорость агрегации, %/мин	43,34±2,51	25,3±2,23	38,8±2,3
P ₁		<0,01	<0,2
P ₂			<0,01

Примечание: СРА – средний радиус агрегатов;

СП – светопропускание;

P₁ – степень значимости различий между здоровыми и больными СД1 и СД2;

P₂ – степень значимости различий между СД1 и СД2

и СД2 (табл. 2), а также агрегация, стимулированная коллагеном (табл. 3), адреналином (табл. 4) и ристомисином (табл. 5).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что при СД1 АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов снижена, тогда как у больных СД2 по основным показателям значительно повышена.

Уменьшение агрегационной активности тромбоцитов у больных СД1 при использовании индуктора АДФ, безусловно, связано с высокой спонтанной агрегацией кровяных пластинок. При этом наиболее активные тромбоциты образуют в кровотоке конгломераты, благодаря чему в плазме остается меньше кровяных пластинок, способных реагировать на АДФ.

Результаты исследований коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов представлены в таблице 3.

И в этой серии наблюдений у больных СД1 агрегация тромбоцитов оказалась сниженной. Нет никакого сомнения, что эти сдвиги, как и при агрегации на АДФ, носят вторичный характер. При СД2, если судить по показателям, характеризующим средний радиус тромбоцитов, агрегация оказалась повышенной, тогда как по СП не изменена.

При использовании в качестве индуктора адреналина агрегация тромбоцитов при СД1 была сниженной, что объясняется наличием в кровотоке большого числа конгломератов из кровяных пластинок. В то же время при СД2 агрегация тромбоцитов оставалась в норме или была повышенной.

В исследованиях при определении СРА агрегация тромбоцитов на ристомисин при СД1 оказалась в норме, но повышенной при изучении СП. При СД2 образование агрегатов было усилено при определении скорости агрегации и даже несколько сниженной при исследовании степени агрегации в тесте СП.

Таблица 5

Ристомисин-индуцированная агрегация тромбоцитов (M±m)			
Изучаемые показатели	Здоровые (n=10)	СД1 (n=15)	СД2 (n=20)
СРА. Степень агрегации, Ед	6,84±0,99	4,96±0,56	6,07±0,53
P ₁		<0,8	<0,
P ₂			<0,2
СРА. Скорость агрегации, Ед/мин	8,53±0,55	7,54±0,65	16,07±1,07
P ₁		<0,3	<0,01
P ₂			<0,01
СП. Степень агрегации, %	67,68±1,36	73,5±1,6	53±1,99
P ₁		<0,01	<0,01
P ₂			<0,01
СП. Скорость агрегации, %/мин	40,88±1,65	63,7±1,47	79,6±1,36
P ₁		<0,001	<0,01
P ₂			<0,01

Примечание: СРА – средний радиус агрегатов;

СП – светопропускание;

P₁ – степень значимости различий между здоровыми и больными СД1 и СД2;

P₂ – степень значимости различий между СД1 и СД2

Мы считаем, что при СД2 компенсаторные возможности организма проявляются в большей степени, так как это заболевание возникает в более старшем возрасте. Изменения коагуляционного гемостаза при СД2, по всей видимости, менее зависимы от сопутствующих заболеваний, так как они выявляются значительно позже, чем появляются первые признаки нарушения углеводного обмена. Этим и объясняется сохранение компенсаторных реакций у больных СД2.

Одним из информативных показателей, характеризующих состояние системы иммунитета и гемостаза, является лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия (ЛТА). В сравнительном аспекте у больных СД1 и СД2 было изучено состояние ЛТА (табл. 6).

Как видно из представленных данных, показатели ЛТА и ЛТИ у больных СД1 практически не отличаются от нормы, в то время как у больных СД2 относительное и абсолютное содержание ЛТА резко снижено. Кроме того, у больных СД2 намечается тенденция к уменьшению ЛТИ.

Вместе с тем, кажущаяся благополучная картина ЛТА и ЛТИ при СД1 является обманчивой. При более детальном анализе выяснено, что если СД1 протекает без осложнений, то количество ЛТА резко возрастает. Если сахарный диабет осложняется нефропатией, нейропатией или ретинопатией, а также поражениями сердечно-сосудистой системы, то количество коагратов снижается. Чем больше осложнений и чем тяжелее они протекают, тем меньше образуется ЛТА.

Известно, что лимфоциты не содержат актомиозинового комплекса и неспособны самостоятельно проходить через поврежденную сосудистую стенку в ткани, где они выполняют свою основную функцию – участие в клеточном и гуморальном иммунитете. Перейти в очаг повреждения им помогают кровяные пластинки, содер-

Таблица 6

Сравнительная оценка лейкоцитарно-эритроцитарных взаимоотношений у больных СД1 и СД2 ($M \pm m$)

Изучаемые показатели	Здоровые (n=16)	СД1 (n=11)	СД2 (n=22)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$7,0 \pm 1,49$	$6,3 \pm 1,5$	$7,3 \pm 1,8$
Лейкоциты + 2 эритроцита, % в 1 мкл	$0,19 \pm 0,03$ $13,3 \pm 2,2$	$0,54 \pm 0,07^*$ $34,0 \pm 6,2^*$	$1,04 \pm 0,08^{**}$ $75,92 \pm 5,3^{**}$
Лейкоциты + 3 эритроцита, % в 1 мкл	$0,5 \pm 0,05$ $35 \pm 3,5$	$1,73 \pm 0,1^*$ $108,9 \pm 7,2^*$	$1,64 \pm 0,1^*$ $119,7 \pm 6,2^*$
Лейкоциты + 4 эритроцита, % в 1 мкл	$0,25 \pm 0,03$ $17,5 \pm 2,1$	$2,64 \pm 0,09^*$ $166,3 \pm 4,9^*$	$2,22 \pm 0,06^{**}$ $162,2 \pm 3,2^*$
Лейкоциты + 5 эритроцитов, % в 1 мкл	$0,44 \pm 0,06$ $27,08 \pm 2,1$	$1,54 \pm 0,1^*$ $97,58 \pm 6,1^*$	$1,63 \pm 0,01^*$ $119,53 \pm 4,8^{**}$
Лейкоциты + 6 эритроцитов, % в 1 мкл	$0,12 \pm 0,02$ $8,4 \pm 0,08$	$0,9 \pm 0,01^*$ $57,03 \pm 3,2^*$	$0,41 \pm 0,05^{**}$ $29,93 \pm 1,7^{**}$
Общее кол-во, % в 1 мкл	$1,5 \pm 0,03$ $105,28 \pm 5,3$	$7,35 \pm 0,07^*$ $463,8 \pm 5,52^*$	$6,94 \pm 0,06^{**}$ $507,28 \pm 4,21^{**}$

Примечание: * – достоверность различий между здоровыми и больными; $p < 0,05$ ** – достоверность различий между больными СД1 и СД2, $p < 0,05$

жащие весь комплекс сократительных белков и способные самостоятельно передвигаться и «тащить» за собой лимфоциты в зону распространения патологического процесса [8, 10].

Следовательно, активированные лимфоциты усиленно адгезируют тромбоциты и, благодаря ретракции последних, продвигаются далее через поврежденную стенку сосудов вглубь травмированного участка. При этом кровяные пластинки влияют на трофику и репарацию тканей, секретировав в окружающую среду ростовые факторы.

Представленные сведения позволяют нам высказать мнение, что снижение числа ЛТА служит объективным показателем, отражающим несостоятельность иммунной системы при СД1 и СД2 [8, 10, 11].

В заключительной серии исследований мы проследили, как при СД1 и СД2 изменяется способность лейкоцитов присоединять к себе эритроциты (табл. 6).

В крови здоровых содержание лейкоцитарно-эритроцитарных агрегатов (ЛЭА) невелико – их образуют приблизительно 1,5% всех белых кровяных телец. У больных же с СД, не зависимо от типа, число ЛЭА значительно возрастает. При этом увеличивается содержание лейкоцитов, присоединивших к себе 4, 5, 6 и более эритроцитов. Не подлежит сомнению, что увеличение таких агрегатов является явно неблагоприятным фактором, способствующим нарушению реологических свойств крови. Кроме того, при образовании ЛЭА нередко происходит экзоцитарный лизис эритроцитов, ведущий к отрыву клеточных мембран с образованием микровезикул, несущих отрицательно заряженные фосфолипиды, на которых разворачиваются процессы образования фибриновых сгустков [11, 12].

Но ЭТА имеет значение не только для процесса микроциркуляции. Нет никакого сомнения, что образовывать ЛЭА способны лишь активированные лейкоциты. При этом лейкоциты экспрессируют адгезивные молекулы и выделяют протеолитические ферменты, что способствует разрушению окружающих тканей и усилению процессов коагуляции. Неблагоприятным фактором

при СД является наличие экзоцитарного лизиса эритроцитов,

Известно, что агрегаты с эритроцитами образуют в основном нейтрофилы и моноциты [9, 11, 13], экспрессирующие тканевый фактор [11, 12, 14], что является одной из ведущих причин усиления постоянного внутрисосудистого свертывания крови при СД [3, 4, 11]. При этом происходит усиление свободно-радикальных процессов, что сопровождается разрушением тканей в патологическом очаге. В частности, установлено, что высвобождение миелопероксидазы из азурофильных гранул нейтрофилов ведет к перераспределению активных форм кислорода, благодаря чему возрастает цитотоксическая активность клеток. Кроме того, миелопероксидаза участвует в образовании в нейтрофилах при взаимодействии которой с липидными радикалами могут образовываться активные галоидные радикалы. Все это в конечном итоге может сопровождаться не только подавлением гликолиза и разобщением окислительного фосфорилирования, но и угнетением основных мембрансвязанных ферментов. Наконец снижение активности глутатионредуктазы в нейтрофилах может быть обусловлено торможением гликолиза и ферментов пентозофосфатного пути соединениями альдегидной природы, что сопровождается накоплением лактата в клетках и снижением уровня НАДФ.Н (Никотинамидадениндинуклеотидфосфат) – необходимого для восстановления окисленного глутатиона [4, 14, 15]. В то же время падение уровня глутатиона приводит к окислению сульфгидрильных групп белков эритроцитарных мембран и внутрисосудистому разрушению эритроцитов. При этом освобождается эритроцитарный прокоагулянт, обладающий свойствами частичного тромбопластина, что значительно усиливает явление гиперкоагуляции при СД [4, 11, 16]. Не менее сильное повреждающее действие непосредственно на ткань мозга оказывают протеиназы (в том числе и металлопротеиназы) лейкоцитов [14, 15].

В свою очередь высвобождение из разрушающихся эритроцитов АДФ и появление осколков кле-

точных мембран (микровезикуляция), обладающих свойствами парциальной тромбопластина [11, 16], замыкает порочный круг, способствующий агрегации тромбоцитов, формированию фибриновых сгустков и

как следствие, ухудшению течения патологического процесса.

Авторы декларируют отсутствие двойственности (конфликта) интересов, связанных с рукописью.

Литература

1. Балаболкин МИ. Диабетология. Москва; 2000. 672с.
2. Дедов ИИ. Особенности дебюта и прогноза сосудистых осложнений у больных медленно прогрессирующим диабетом взрослых. М; 2003. 38с.
3. Балуда МВ, Новикова ИВ. Состояние антитромбогенной активности стенки сосудов у больных сахарным диабетом и способы ее коррекции. Патология гемокоагуляции. М; 1995. Часть 1. С. 18–20.
4. Кузник БИ, Бышевский АШ, Витковский ЮА. Состояние системы гемостаза и перекисного окисления липидов у декомпенсированных больных сахарным диабетом 1 типа. Тромбоз, гемостаз и реология. 2007; 1 (29): 19–29.
5. Ferroni P, Basili S, Falco A, Davi G. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. J Thromb Haemost. 2004 Aug;2(8):1282–1291. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15304032>.
6. Боровков ИН, Аминев НВ, Сальцева МТ. Функциональная активность тромбоцитов и антитромбогенные свойства сосудистой стенки у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Тромбозы, кровоточивость и болезни сосудов. Приложение. 2002;(2): 26–27.
7. Северин АС, Шестакова МВ. Нарушение системы гемостаза у больных сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2004;(1): 62–67.
8. Витковский ЮА, Кузник БИ, Солпов АВ. Феномен лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования. Иммунология. 1999; (4):35–37.
9. Бельченко ДИ, Есипов АВ, Кривошеина ЕЛ. Активация межклеточных взаимодействий в циркулирующей крови и микроциркуляция. Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2005;(4):53–57.
10. Витковский ЮА, Кузник БИ, Солпов АВ. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии. Медицинская иммунология. 2006; 8(5–6):745–753.
11. Кузник БИ. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство; 2010. 828 с.
12. Зубаиров ДМ, Зубаирова ЛМ. Эндотелиальные микровезикулы – посредники межклеточных взаимодействий в сосудистом секторе. Тромбоз, гемостаз и реология. 2011;(2):5–13.
13. Волков ВС, Коричкина ЛН, Соловьёв АВ. О роли внутрисосудистого розеткообразования в формировании анемии у больных с хронической сердечной недостаточностью. Тер. архив. 2006;78(11):54–55.
14. Кратнов АЕ, Хабарова ИВ. Изменение внутриклеточного метаболизма нейтрофилов и смертельный исход при ишемической болезни сердца. Клиническая лаб. диагностика. 2009;(1):20–21.
15. Collier BS. Leukocytosis and Ischemic Vascular Disease Morbidity and Mortality. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005 Apr;25(4):658–670. Epub 2005 Jan 20.
16. Кузник БИ, Скипетров ВП. Форменные элементы крови, сосудистая стенка, гемостаз и тромбоз. Москва: Медицина; 1974. 320 с.

Кузник Борис Ильич

д.м.н., проф., Заслуженный деятель науки РФ, ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, Чита

E-mail: bi_kuznik@mail.ru

Витковский Юрий Антонович

д.м.н, проф., Заслуженный работник высшей школы РФ, ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, Чита

Захарова Марина Юрьевна

к.м.н, ассистент, ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, Чита

Ключерева Наталья Николаевна

к.м.н., ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, Чита

Роднина Ольга Сергеевна

к.м.н., ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, Чита

Солпов Алексей Владимирович

к.м.н., доцент, ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, Чита