

А.Ю. Цибулевский¹, Т.К. Дубовая¹, А.Г. Максина¹, Б.З. Соколинский²,
А.М. Пятницкий¹, В.С. Медовый², В.Е. Анисимова¹

Морфо-биофизическое исследование эритроцитов интактных и ваготомированных крыс в различные сроки после острой кровопотери

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

² ЗАО Медицинские компьютерные системы (Мекос), 117437, Москва, ул. Академика Волгина, 33

Острая массивная кровопотеря (35—37% от общего объема крови) у крыс сопровождается закономерными изменениями морфологических (диаметр, площадь, поляризации, фактор формы, интегральная и удельная оптическая плотность) и биофизических (микровязкость липидной фазы плазмолеммы и рельеф ее поверхности) характеристик эритроцитов. При этом характер и динамика ответной реакции эритрона исходно интактных и ваготомированных (через 14 сут. после операции) животных существенно различаются: у первых наиболее выраженные изменения отмечаются через 3—10 и 240 ч, в то время как у вторых — через 0,5—3 и 96 ч.

Ключевые слова: кровопотеря, ваготомия, эритроциты, морфология, микровязкость мембраны

A.Yu. Tsibulevsky¹, T.K. Dubovaya¹, A.G. Maksina¹,
B.Z. Sokolinsky², A.M. Pyatnitsky¹, V.S. Medovy², V.E. Anisimova¹

Morpho-biophysical research of erythrocytes of intact and vagotomized rats in various terms after the acute hemorrhage

¹ Russian national research medical university, 117997, Moscow, Ostrovityanov str., 1

² Medical computer systems (Mekos), 117437, Academician Volgin str., 33

The acute massive hemorrhage (35—37% of the blood volume) at rats is accompanied by changes of morphological (diameter, the area, polarizations, the form-factor, integrated and specific absorbency) and biophysical (a relief of a surface and microviscosity of a lipid phase of plasmolemma) characteristics of erythrocytes. Thus character and dynamics of response of erythron initially intact and vagotomized (14 days after operation) animals essentially differ: the former demonstrate significant changes in 3—10 h and 240 h and the latter — in 0,5 h and 96 h.

Key words: hemorrhage, vagotomy, erythrocytes, morphology, membrane microviscosity

Острая массивная кровопотеря является одним из наиболее распространенных патологических состояний [4]. Некоторые ее аспекты требуют дальнейших исследований, в частности, состояние эритроцитов после кровопотери в условиях нарушения иннервации органов брюшной полости. Это обусловлено тем, что ваготомия используется как компонент оперативного вмешательства при хирургическом лечении перфоративных кровоточащих язв 12-перстной кишки [25]. Исходя из ведущей роли гипоксии в патогенезе постгеморрагического синдрома [21], в настоящей работе предпринята попытка изучения состояния эритроцитов у интактных и ваготомированных крыс в динамике после массивной кровопотери.

Для корреспонденции: Цибулевский Александр Юрьевич, д-р мед. наук., проф. каф. гистологии и эмбриологии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. E-mail: auts77@gmail.com

Методика

Эксперименты проводили на 75 беспородных крысах-самцах массой 200—250 г. Исследовали 4 группы животных: 1-я — интактные; 2-я — животные через 14 сут. после двусторонней поддиафрагмальной стволовой ваготомии; 3-я и 4-я соответственно интактные и денервированные крысы, перенесшие кровопотерю. Кровопускание производили из яремной вены в размере 35—37% от общего объема крови. Материал для исследования брали через 0,25; 0,5; 3; 10; 24; 96 и 240 ч (10 сут.) после кровопотери. На неокрашенных мазках крови, фиксированных в парах формальдегида, с помощью компьютерной морфоденситометрии (на комплексе автоматизированной микроскопии МЕКОС-Ц2) определяли диаметр, площадь, интегральную и удельную оптическую плотность (показатель, косвенно отражающий насы-

ценность эритроцитов гемоглобином), поляризацию, фактор формы эритроцитов, значения анизоцитоза и анизохромии, процентное содержание эхиноцитов и стоматоцитов. Для обобщенной характеристики морфологических изменений эритроцитов с учетом всей совокупности изученных параметров рассчитывали комплексный интегральный показатель [5]. С помощью метода спинового зонда исследовали микровязкость липидного бислоя и рельеф поверхности эритроцитарной мембраны (через 24 ч после кровопотери). Для этого суспензию эритроцитов инкубировали с одним из трех зондов: спин-мечеными аналогами стеариновой кислоты с нитроксильным фрагментом у пятого (зонд 1) или четырнадцатого (зонд 2) углеродного атома ацильной цепи и спин-меченым бензокарболином (зонд 3). Существенно, что зонды 1 и 2 встраиваются в липидный бислой таким образом, что карбоксильная группа находится на его поверхности, а жирнокислотная цепь погружена в бислой параллельно ацильным цепям фосфолипидов. При этом радиальные фрагменты зондов располагаются на разной глубине (0,6—0,8 и 2,0—2,2 нм соответственно). Зонд 3 локализуется в области периферических белков плазмолеммы. По кинетике восстановления его сигнала феррицианидом калия судили о рельефе поверхности эритроцитов. Показателем скорости тушения зонда является тангенс угла наклона кинетической прямой по отношению к горизонтальной оси ($\text{tg } \alpha$). Чем больше $\text{tg } \alpha$, тем быстрее происходит тушение сигнала (тем доступнее зонд) и, следовательно, более рыхлым является гликокаликс плазматической мембраны эритроцита. Для характеристики поведения спиновых зондов в мембране использовали

параметр упорядоченности, рассчитываемый по спектрам электронного магнитного резонанса и характеризующий подвижность ацильных цепей в области локализации нитроксильного фрагмента зонда. При этом параметр S_1 характеризует упорядоченность мембраны на глубине 0,6—0,8 нм от поверхности, параметр S_2 — на глубине 2,0—2,2 нм. Полученные данные подвергали статистической обработке по методу Фишера—Стьюдента [10].

Результаты и обсуждение

Массивная кровопотеря у исходно интактных крыс сопровождается достоверным увеличением среднего диаметра, площади эритроцитов, поляризации и фактора формы (0,5; 3; 10; 24 и 240 ч), а также их интегральной (3, 10, 240 ч) и удельной (240 ч) оптической плотности (табл. 1). Также выявлена тенденция к увеличению удельной доли эхиноцитов (10 ч) и стоматоцитов (96 ч). Статистически значимых отклонений показателей анизоцитоза и анизохромии не обнаружено. Расчет комплексного интегрального показателя показал, что наиболее выраженные изменения морфологии эритроцитов отмечаются через 3—10 ч и 240 ч (рис. 1). В этих условиях выявлены закономерные изменения и физико-химических характеристик эритроцитов. Так, зарегистрировано уменьшение параметра упорядоченности для зондов 1 и 2, что указывает на снижение микровязкости липидной фазы по всему профилю мембраны эритроцитов (табл. 3). Анализ кинетики восстановления сигнала зонда 3 показал, что на фоне кровопотери отмечаются выраженные преобразования рельефа поверхности эритроцитов (рис. 2).

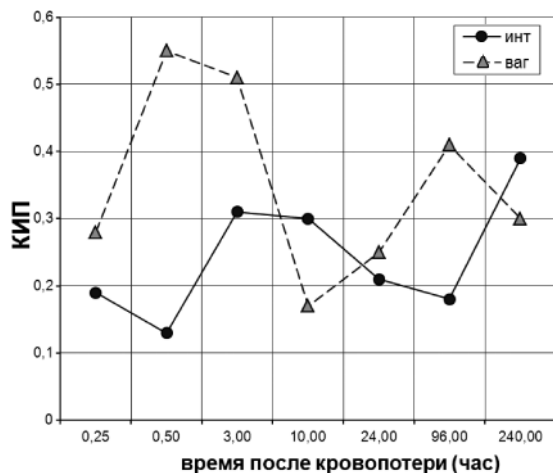


Рис. 1. Изменения комплексного интегрального показателя морфологии эритроцитов исходно интактных и ваготомированных крыс в различные сроки после кровопотери: КИП — комплексный интегральный показатель; ИНТ — интактные крысы; ВАГ — ваготомированные крысы

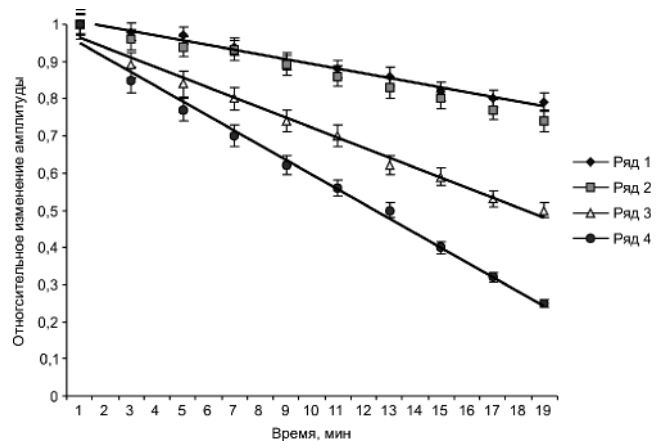


Рис. 2. Тушение амплитуды сигнала спигового зонда феррицианидом калия: ряд 1 — интактные; ряд 2 — ваготомия; ряд 3 — ваготомия + кровопотеря; ряд 4 — интактные + кровопотеря

Таблица 1

Морфологические параметры эритроцитов интактных крыс в различные сроки после кровопотери (M±m)

Сроки (ч)	0 (n=5)	0,25 (n=5)	0,5 (n=4)	3 (n=5)	10 (n=5)	24 (n=5)	96 (n=5)	240 (n=5)
Средний диаметр (мкм)	6,28±0,01	6,35±0,15	6,45±0,17*	6,55±0,08*	6,52±0,12*	6,41±0,06*	6,37±0,32	6,75±0,06*
Площадь (мкм ²)	31,10±0,09	31,77±1,55	32,79±1,75*	33,85±0,87*	33,57±1,20*	32,35±0,56*	32,16±3,20	35,96±0,63*
Поляризация	0,050±0,01	0,058±0,01*	0,053±0,01	0,064±0,01*	0,064±0,01*	0,051±0,01	0,059±0,01*	0,055±0,01
Фактор формы	14,72±0,52	13,94±0,10*	14,05±0,17*	16,70±1,01*	16,39±0,60*	15,49±0,30*	14,92±0,17	15,20±0,10*
Интегральная оптическая плотность	5,84±0,18	6,40±0,91	6,28±0,77	6,52±0,56*	6,57±0,36*	5,99±0,32	6,07±0,33	7,68±0,57*
Удельная оптическая плотность	0,188±0,01	0,200±0,02	0,191±0,02	0,193±0,02	0,196±0,01	0,186±0,01	0,191±0,02	0,213±0,01*
Анизоцитоз	6,6±0,2	6,8±0,2	6,6±0,2	6,0±0,1	7,2±0,4	6,4±0,6	6,6±1,6	8,0±0,6
Анизохромия	18,4±1,3	21,4±0,2	19,4±0,6	17,2±0,4	17,2±0,4	15,4±0,6	17,0±2,4	21,0±2,0
Комплексный интегральный показатель	0	0,19	0,13	0,31	0,3	0,21	0,18	0,39

Таблица 2

Морфологические параметры эритроцитов ваготомированных крыс в различные сроки после кровопотери (M±m)

Сроки (час)	0 (n=5)	0,25 (n=5)	0,5 (n=5)	3 (n=4)	10 (n=4)	24 (n=5)	96 (n=4)	240 (n=4)
Средний диаметр (мкм)	6,59±0,01**	6,49±0,02	5,86±0,02*	5,68±0,02	6,66±0,01	6,54±0,01	6,76±0,02	6,94±0,01*
Площадь (мкм ²)	34,30±1,97**	33,24±2,74	27,25±3,80*	25,70±4,90	35,03±1,91	33,71±1,93	36,11±1,32	38,04±0,72*
Поляризация	0,051±0,01	0,062±0,01	0,053±0,01	0,056±0,01	0,052±0,01	0,053±0,01	0,061±0,01	0,047±0,01
Фактор формы	14,55±0,26	15,97±0,89*	14,68±0,24	14,59±0,21*	14,27±0,12	16,02±1,13*	16,22±0,23*	14,90±0,72
Интегральная оптическая плотность	6,64±0,59**	6,33±0,63	5,74±0,42	5,65±0,59	6,91±0,59	6,08±0,21	7,82±0,96	8,00±0,46*
Удельная оптическая плотность	0,193±0,01	0,191±0,01	0,215±0,02	0,226±0,03	0,197±0,01	0,181±0,01	0,216±0,02	0,210±0,01
Анизоцитоз	6,8±0,2	7,0±0,4	7,4±0,2	7,8±0,8	6,5±0,4	6,6±0,2	7,5±0,3	8,3±0,4
Анизохромия	20,8±1,0	17,6±1,8	14,6±0,6	17,0±0,8	18,0±0,8	17,4±0,8	16,2±0,6	21,0±1,0
Комплексный интегральный показатель	0	0,28	0,55	0,51	0,17	0,25	0,41	0,3

Таблица 3

Биофизические параметры плазматической мембраны эритроцитов в различные сроки после кровопотери

Серии	Параметры		
	S ₁	S ₂	tg α
ИНТ	0,639±0,09	0,516±0,014	0,0105
ИНТ + кровопотеря	0,587±0,011*	0,467±0,006*	0,0394
ВАГ	0,636±0,013	0,519±0,005	0,0112
ВАГ + кровопотеря	0,614±0,003*	0,508±0,008	0,0289

Установлено, что ваготомия сопровождается увеличением среднего диаметра, площади и интегральной оптической плотности эритроцитов (табл. 2). При этом существенных изменений микровязкости липидного бислоя и рельефа поверхности эритроцитарной мембраны не выявлено.

Динамика морфологических показателей эритроцитов у денервированных животных в условиях кровопотери характеризуется рядом особенностей по сравнению с таковой у интактных крыс. Так, средний диаметр и площадь эритроцитов через 0,5 ч достоверно уменьшаются, в то время как у интактных — увеличиваются. Аналогичным образом изменяются показатели поляризации (через 3 и 10 ч) и фактор формы (0,5 и 10 ч) эритроцитов. В отличие от интактных крыс кровопотеря у ваготомированных животных не приводит к существенному повышению интегральной оптической плотности эритроцитов (за исключением 240 ч) (табл. 2). Перестройка качественного состава популяции эритроцитов денервированных крыс при этом также имеет определенные особенности: через 0,5 ч отмечается тенденция к увеличению содержания стоматоцитов, а через 10 ч — эхиноцитов. Наибольшие отклонения комплексного интегрального показателя морфологии эритроцитов зарегистрированы через 0,5—3 ч и 96 ч (рис. 1). Существенных отличий в изменениях физико-химических характеристик эритроцитов в условиях острой кровопотери у ваготомированных крыс по сравнению с исходно интактными не обнаружено. Можно лишь отметить несколько меньшую степень изменений профиля поверхности плазмалеммы эритроцитов у крыс, подвергнутых ваготомии (рис. 2).

Приступая к обсуждению полученных результатов, можно предположить, что увеличение среднего диаметра и площади эритроцитов при кровопотере, по всей вероятности, обусловлено активацией эритропоэза и ускоренным поступлением из красного костного мозга в кровеносное русло ретикулоцитов, отличающихся, как известно, большими размерами по сравнению с нормоцитами [3]. При этом отмечается искажение формы эритроцитов, о чем свидетельствует нарастание значений поляризации и фактора формы. Вероятной причиной изменения геометрических характеристик эритроцитов может быть снижение микровязкости липидной фазы их плазмалеммы, на что указывает уменьшение параметра упорядоченности для зондов 1 и 2. В основе данного явления предположительно лежат нарушения химической структуры и физико-химических характеристик эритроцитарной мембраны. Так, известно, что в условиях кровопотери наблюдается активация свободнорадикального окисления липидов мембраны эритроцитов [9] и перестройка липидного состава в сторону увеличения

доли кислых фосфолипидов и холестерина [7]. Определенный вклад в изменение липидного профиля мембраны эритроцитов могут также вносить липопротеиды плазмы. Считается, что в результате их взаимодействия с эритроцитарной мембраной меняется содержание холестерина и триацилглицеридов в ее липидной матрице [7]. В качестве наиболее вероятных агентов, приводящих к таким изменениям, можно считать продукты перекисного окисления липидов, биогенные амины и другие физиологически активные вещества, содержание которых в крови существенно повышается при кровопотере [12]. Высказывается мнение, что сдвиги в химическом составе липидной матрицы плазмалеммы эритроцитов и связанные с ними изменения вязкоэластических свойств этих форменных элементов можно рассматривать как неспецифическую приспособительную реакцию организма к гипоксии различной этиологии. Дело в том, что увеличение содержания кислых фосфолипидов в мембране улучшает ее проницаемость для респираторных газов, а нарастание концентрации холестерина ведет к увеличению суммарной площади поверхности, что в итоге повышает эффективность газо-транспортной функции эритроцитов [11, 16]. Также важным элементом ответной реакции системы крови на кровопотерю является увеличение содержания гемоглобина в эритроцитах. В нашем исследовании на это косвенно указывает повышение удельной оптической плотности эритроцитов. Следует иметь в виду, что развитие и исход данного патологического состояния существенно зависит от скорости элиминации «старых» и неполноценных эритроцитов [13]. Действительно, в нашей работе и в исследованиях других авторов [15] продемонстрировано увеличение доли стареющих форм (эхиноцитов, стоматоцитов и др.) при кровопотере.

Оценивая с биологических позиций выявленные дезадаптационные процессы в системе крови в условиях кровопотери, в первую очередь необходимо указать на особую роль гипоксии органов ЦНС и обусловленные ею расстройства интегративной деятельности головного мозга, а также нарушения связей между нервной, эндокринной и иммунной системами [8].

Изученная нами специфика ответной реакции эритрона на кровопотерю в условиях ваготомии предположительно может быть обусловлена несколькими причинными факторами. В частности, патологическая импульсация с центральных концов перерезанных блуждающих нервов, вызывая раздражение соответствующих ядер гипоталамуса, может нарушать функционирование находящихся поблизости нервных центров, регулирующих гемопоэз. Правомочность данного предположения косвенно подтверждается резу-

лбатами исследований, в которых производилось локальное раздражение различных ядерных структур гипоталамуса, что вызывало закономерные перестройки состояния красной крови [6]. Кроме того, следует учитывать, что по нашим данным в очаге денервации существенно увеличивается количество лаброцитов [19]. Последние, как известно, наряду с другими клетками активно продуцируют цитокины, некоторые из которых (интерлейкин-1, гамма-интерферон, фактор некроза опухолей) принимают непосредственное участие в регуляции эритропоэза [22]. Наряду с этим определенным вклад в специфику развития исследуемого состояния может вносить «желудочный» фактор. Показано, что ваготомия сопровождается существенными изменениями состояния париетальных клеток желудочных желез [23], которые продуцируют компоненты соляной кислоты и вырабатывают внутренний фактор Касла (соляная кислота необходима для эффективного усвоения железа, фактор Касла — витамина В₁₂) [1]. В связи с этим можно предположить, что в условиях нарушения парасимпатической иннервации желудка развивается относительный дефицит железа и цианкобаламина — важных участников эритропоэза. К этому следует добавить выявленные при ваготомии расстройства обмена меди [18], также играющей определенную роль в процессе созревания эритроцитов [26]. Кроме того, ваготомия, как правило, сопровождается развитием гастростаза [17], в том числе и у крыс [2]. Вместе с тем установлено, что раздражение механорецепторов желудка приводит к существенным количественным и качественным изменениям показателей красной крови [20]. Это обстоятельство позволяет предположить, что накопление и длительный застой плотных пищевых масс в желудке ваготомированных крыс может оказать влияние на процесс эритропоэза по вышеуказанному механизму. Наряду с «желудочным» фактором в определение специфики ответа системы крови на кровопотерю в условиях ваготомии может вносить и «почечный» фактор, поскольку почки являются главным источником эритропоэтинов [24], а блуждающий нерв принимает участие в их иннервации [14].

На основании полученных результатов можно прийти к следующему заключению. Перерезка блуждающих нервов не сопровождается выраженными изменениями формы и рельефа поверхности эритроцитов, а также вязкости липидной фазы их плазматической мембраны. Острая массивная кровопотеря приводит к существенным изменениям морфологических и физико-химических характеристик эритроцитов как у исходно интактных, так и у ваготомированных крыс. При этом динамика ответной реакции эритроцитов в данных группах животных заметно различается. Основной из главных причин выявленных

морфофункциональных изменений эритроцитов у интактных и денервированных животных на фоне кровопотери является гипоксия и ее последствия. Вместе с тем ответная реакция ваготомированных крыс на гипоксию имеет свои особенности. Последние могут быть связаны с тем, что перерезка блуждающих нервов приводит к нарушению взаимодействия интегрирующих систем (нервной, эндокринной и иммунной), а также с нарушением состояния органов, вовлеченных в очаг денервации (желудок, почки и др.) и, как следствие, нарушением гомеостаза. Полученные результаты углубляют представление о механизмах повреждения эритроцитов при различных экстремальных ситуациях, в частности, при кровопотере.

Список литературы

1. *Алиев Б.М., Аруин Л.И., Габуня Р.И.* и др. Желудок // БМЭ, Т. 8, Советская энциклопедия. — М., 1978. — С. 92-141.
2. *Байбеков И.М., Ворожейкин В.М., Ризаев Р.М.* Изменения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и желудка при экспериментальных дуоденальных язвах и ваготомии // Арх. Анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1985. — Т. 33, №6. — С. 69-72.
3. *Воробьев А.И.* Руководство по гематологии. — М.: Ньюдиамед, 2007. — 1275 с.
4. *Елисеева И.И., Васильева Э.К., Каупт М.А.* и др. Демография и статистика населения. — М.: Финансы и статистика, 2006. — 688 с.
5. *Жукоцкий А.В., Якубова Н.И., Коган Э.М.* Применение персональных компьютеров в морфологической диагностике методами многомерной статистики. — Караганда, 1991. — 34 с.
6. *Кани Е.Л.* Исследования структурно-функциональной организации процессов управления адаптивным поведением эритроцитарной части системы крови // Проблемы интерорецепции, регуляции физиологических функций и поведения. — Л.: Наука, 1976. — С. 71-91.
7. *Каплан О.В.* Липиды эритроцитов и газотранспортная функция крови при острой кровопотере // Вопр. мед. химии. — 1995. — №2. — С. 23-25.
8. *Кожура В.Л.* Нейробиологические механизмы массивной кровопотери // Анестезиол. и реаниматол. — 2001. — №6. — С. 51-53.
9. *Лазарева Г.А., Паскова И.П.* Изменения химического состава и физико-химических свойств эритроцитов после кровопотери // Человек и его здоровье. — Курск, 1999. — Т. 2. — С. 67-69.
10. *Лакин Г.Ф.* Биометрия. — М.: Высш. шк., 1990. — 351 с.
11. *Марьинских В.В.* Исследование вязкоэластических свойств мембран эритроцитов беспородных белых крыс с различным уровнем двигательной активности в ответ на стрессы различной этиологии и оценка деформируемости эритроцитов людей с гипертонией: Дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — Тюмень, 2007.
12. *Матвеев С.Б., Пахомова Г.В., Кифус Ф.В., Голицов П.П.* Окислительный стресс при открытой абдоминальной травме с массивной кровопотерей // Клинич. лаб. диагностика. — 2005. — №1. — С. 14-16.

13. *Микашинович З.И.* Механизмы адаптивной перестройки энергетического обмена эритроцитов при острой кровопотере // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 1984. — №2. — С. 12-15.
14. *Пытель А.Я., Рябов С.И., Тимохов В.С.* и др. Почка // БМЭ, Т. 20. — М.: Советская энциклопедия, 1983. — С. 428-477.
15. *Радаев С.М.* Структурные и функциональные свойства эритроцитов у больных с тяжелой травмой и кровопотерей: Дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — М., 2001.
16. *Соловьев С.В.* Деформируемость эритроцитов крыс в динамике после кровопотери // Физиол. ж. СССР. — 1989. — №12. — С. 1780-1782.
17. *Хоромский Л.Н., Бенедикт В.В., Лойко И.К.* и др. Концепция функционального гастростаза после хирургического лечения язвенной болезни // Клинич. хирургия. — 1990. — №8. — С. 40-42.
18. *Цибулевский А.Ю.* К вопросу о роли вегетативной нервной системы в регуляции минерального обмена // Изв. АН СССР (Сер. Биол.). — 1981. — №4. — С. 518-525.
19. *Цибулевский А.Ю.* Закономерности нейродистрофического процесса в тонкой кишке при ваготомии: Автореф. дисс. на соискание ученой степени д.м.н. — М., 1999. — 48 с.
20. *Черниговский В.Н., Шехтер С.Ю., Ярошевский А.Я.* Регуляция эритропоэза. — Л.: Наука, 1967. — 101 с.
21. *Ярочкин В.С., Панов В.П., Максимов П.И.* Острая кровопотеря. — М.: Медицина, 2004. — 368 с.
22. *Bunn H.* New agents that stimulate erythropoiesis // Blood. — 2007. — Feb. — 109 (3). — P. 868-873.
23. *Helander H., Poorkhalkali N.* Immunohistochemical localization of gastrin/CCK-B receptors in the dog and guinea-pig stomach // Scand. J. Gastroenterol. — 2004. — Jan. — 39(1). — P. 20-26.
24. *Macdougall I.* Novel erythropoiesis-stimulating agents: a new era in anemia management // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2008. — Jan. 3(1). — P. 200-207.
25. *Palmer K.* Acute upper gastrointestinal haemorrhage // Br. Med. Bull. — 2007. — Sep. — 83. — P. 307-324.
26. *Rondanelli M., Opizzi A., Andreoni L., Trotti R.* Effect of treatment with a food supplement (containing: selected sea fish cartilage, vitamin C, vitamin E, folic acid, zinc, copper) in women with iron deficiency: double blind, randomized, placebo-controlled trial // Minerva Med. — 2006. — Oct. — 97(5). — P. 385-390.

Поступила 01.12.10

Сведения об авторах:

Дубовая Татьяна Клеониковна, д-р мед. н., проф. каф. гистологии и эмбриологии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Максина Александра Генриховна, д-р биол. наук, проф. каф. общей и медицинской физики лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Медовый Владимир Семенович, д-р техн. н., ген. дир. ЗАО «Медицинские компьютерные системы (МЕКОС)»

Пятницкий Алексей Михайлович, канд. биол. наук, доцент каф. высшей математики медико-биологического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;

Соколинский Борис Залманович, канд. биол. наук, зам. ген. дир. ЗАО «Медицинские компьютерные системы (МЕКОС)»

Анисимова Вероника Евгеньевна, аспирант каф. гистологии и эмбриологии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России