

© ГРИЦАН Г. В., ОЛЬХОВСКИЙ И. А., СТОЛЯР М. А., КОСНИЦКАЯ Ю. В.

УДК 547.587.11 : 616.831 – 005.4

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АСПИРИНУ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПО ИШЕМИЧЕСКОМУ ТИПУ

Г. В. Грицан^{1,2}, И. А. Ольховский³, М. А. Столяр⁴, Ю. В. Косницкая^{1,2}

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов,² КГБУЗ МБУЗ ГК больница скорой медицинской помощи им. Н. С. Карповича, гл. врач – А. Б. Коган,³ Красноярский филиал ФГБУ Гематологический научный центр Министерства здравоохранения РФ, генеральный директор – академик РАМН В. Г. Савченко,⁴ ФГАОУ ВПО Сибирский федеральный университет, ректор – академик РАН Е. А. Ваганов.

Резюме. Методом импедансной агрегометрии исследованы особенности функциональной активности тромбоцитов и их чувствительность к ацетилсалициловой кислоте (АСК) у больных с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу. Обследовано 58 больных ишемическим инсультом, среди которых было 34 пациента с атеротромботическими формами инсульта, 18 – кардиоэмболическими, 6 – гемодинамическими. Параметры агрегатограммы оценивали до и после инкубации с АСК. Установлено, что на фоне терапии аспирином в группе больных ишемическим инсультом параметры агрегации не отличались от показателей контрольной группы, а после инкубации проб с АСК параметры снижались в меньшей степени, чем в контрольной группе, при этом лаг-фаза агрегации не изменялась. Выявлен гетерогенный состав группы больных по величине агрегации на фоне терапии аспирином, включающий в себя лиц с клинической и лабораторной резистентностью. Таким образом, импедансометрический метод позволяет оценить чувствительность пациента к АСК и может быть полезным для коррекции дезагрегационной терапии.

Ключевые слова: ишемический инсульт, агрегация тромбоцитов, импедансная агрегометрия, ацетилсалициловая кислота.

Инсульт – вторая по частоте причина смертности и одна из основных причин долговременной утраты трудоспособности [6]. Известно, что нарушения гемостаза наряду с другими факторами вносят существенный вклад в патогенетические механизмы развития сосудистой катастрофы мозга. Гистологическое исследование артериальных тромбов показывает, что основание артериального тромба состоит из тромбоцитов связанных со стенкой сосуда в месте повреждения и окруженные фибрином выше и ниже места прикрепления. Эта модель также подтверждается клиническими результатами применения дезагрегантов, как эффективных средств профилактики артериального тромбоза [7,13]. Наиболее доступным и эффективным антитромбоцитарным агентом признана ацетилсалициловая кислота (АСК). Её прием позволяет снизить риск сосудистых событий на 25%, а повторного инсульта – на 15% [9]. При этом, в ряде случаев отмечается резистентность к терапии АСК, либо напротив, может развиваться геморрагическая трансформация ишемического очага или образование внутримозговой гематомы [2]. Оптимальным подходом к повышению безопасности терапии дезагрегантами, в том числе АСК, могло бы стать проведение тестирования чувствительности пациентов к антитромбоцитарному действию препаратов. Вместе с тем, потребность в надежных стандартизированных тестах определения индивидуальной чувствительности тромбоцитов остается неудовлетворенной [2]. В последние годы предложены

прогностические тесты определения аспиринорезистентности до назначения препарата как оптическим [4], так и импедансным [3] методами агрегометрии, основанными на измерении АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов после предварительной инкубации АСК в стандартной концентрации с образцами крови *in vitro*.

Ранее было продемонстрировано, что импедансометрия является более чувствительным тестом выявления лабораторной аспиринорезистентности у здоровых людей в сравнении с тестом оптической агрегометрии [5]. В доступной литературе отсутствуют сведения об информативности импедансометрической агрегатограммы у пациентов с ОНМК принимающих АСК.

Цель: выявить особенности функциональной активности тромбоцитов и их чувствительности к ацетилсалициловой кислоте методом импедансной агрегометрии у больных с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое проспективное нерандомизированное исследование, обследовано 58 больных в возрасте от 40 до 78 лет ($58,2 \pm 13,2$) с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу, находившихся в условиях блока реанимации и интенсивной терапии неврологического отделения Городской клинической больницы им. Н.С. Карповича (БСМП) за период с июня 2012 года по февраль 2013 года.

Все пациенты были доставлены в медицинское учреждение в первые сутки от момента заболевания. Из них атеротромботический вариант отмечался в 34 (58,6±8,4%) случаях, кардиоэмболический – в 18 (31,1±10,9%) случаях, гемодинамический у 6 (10,3±12,4%) больных. В 4 случаях на фоне ишемического очага диагностированы зоны геморрагического пропитывания. Повторные инсульты диагностированы у 11 (18,9±11,6%) больных.

Комплексная интенсивная терапия больных с ишемическими инсультами проводилась согласно международным рекомендациям [10].

Таблица 1

Характеристика исследуемых больных с инсультами, $M \pm SD$

Критерии оценки тяжести	Показатели
Число больных	58
Мужчины, абс (%)	29 (50±9,3%)
Женщины, абс (%)	29 (50±9,3%)
Локализация зоны повреждения головного мозга (всего), абс (%):	
ЛСМА	25(43,1±9,9%)
ПСМА	15 (25,8±11,3%)
ВББ	9 (15,5±12,1%)
CGS, баллы	7,0±2,9
NIHSS, баллы	23,9±7,7
APACHE II,	17,1±5,4

Примечание: ЛСМА – левая среднемозговая артерия; ПСМА – правая среднемозговая артерия; ВББ – вертебрально-базиллярный бассейн.

Антиагрегантная терапия включала назначение всем больным АСК в дозе 75-125 мг. При кардиоэмболическом варианте, девяти больным, к АСК добавляли плавикс в дозе 75 мг. Исследования проводили на 2-9 дни госпитализации.

Состояние функциональной активности тромбоцитов оценивали с помощью метода импедансной агрегометрии. Для этого взятие крови осуществлялось из локтевой вены утром натощак в вакутейнер с цитратом натрия. Агрегометрия проводилась в течение первых 3-х часов после взятия крови.

Тесты индуцированной агрегации тромбоцитов проводили на агрегометре Хронолог 700 («Chrono-Log», США) методом импеданса в цельной крови с использованием программного обеспечения Aggrolink 8. Индукция осуществлялась с помощью АДФ («Технология-Стандарт», Россия) в конечной концентрации 5 мкМ. Оценка агрегации проводилась в пробах до и после предварительной 15 мин инкубации цельной крови с АСК в конечной концентрации 0,1 мМ, что соответствует приему 125 мг аспирина перорально. Такая концентрация АСК позволяет *in vitro* оценить максимально возможный антиагрегантный эффект препарата. По данным индуцированной агрегации оценивались:

1. Лаг-фаза (сек) – время, прошедшее после добавления индуктора и до начала регистрации агрегации;

2. Амплитуда – в абсолютных единицах как максимальное значение (пик) сопротивления (Ом) на электроде после внесения индуктора;

3. Скорость агрегации (Ом/мин) – по наклону кривой агрегатограммы за 1 мин после начала агрегации;

4. Площадь под кривой агрегатограммы (Ом²/мин), которая является произведением амплитуды на скорость её достижения.

В качестве показателей значений «нормы» использовались данные, полученные в предварительных исследованиях на 53 здоровых добровольцах.

Описательная статистика для количественных значений, в случае нормального распределения по критерию Шапиро-Уилкса, представлена в виде среднего (M) и среднеквадратического отклонения (SD). Если распределение изучаемых параметров отличалось от нормального, применяли непараметрические критерии анализа: критерий Манна-Уитни для независимых выборок и критерий Вилкоксона для зависимых выборок, описательную статистику представляли в виде медианы (Me) и 25%-й и 75%-й нижней и верхней квартили (C_{25} - C_{75}).

Для качественных признаков описательная статистика представлена в виде абсолютных значений, процентных долей и их стандартных ошибок.

Различия оценивали как статистически значимые начиная со значения $p < 0,05$. Статистическую обработку данных производили с помощью пакета программы Statistica 8.0.

Результаты и обсуждение

При оценке неврологического дефицита выявлено, что на момент проведения исследования в среднем по шкале NIHSS больные оценивались в 23,9±7,7 балла, по шкале – CGS – 7,0±2,9 балла, это соответствует глубокому сопору и коме I, по APACHE II 17,1±5,4, что характеризует степень тяжести, как очень тяжелую и наличие органной дисфункции.

Установлено, что в среднем по всей группе пациентов исследуемые показатели функциональной активности тромбоцитов, полученные методом импедансной агрегометрии, достоверно не отличались от контроля и соответствовали пределам нормальной агрегации тромбоцитов (табл. 2). Не выявлено существенных отличий в параметрах агрегации между пациентами с разными патогенетическими формами ишемического инсульта, за исключением группы пациентов с гемодинамическим инсультом, где определялось статистически достоверное уменьшение лаг-фазы агрегации по сравнению с контрольной группой (табл.2), что характеризует повышенную агрегационную готовность тромбоцитов. Лишь у 19 человек (33±10,6%) наблюдалось снижение площади агрегации соответственно уровня нормы (рис. 1).

Результаты определения степени чувствительности тромбоцитов к действию АСК *in vitro* представлены в табл. 3. Видно, что в ответ на добавление к пробам крови АСК здоровых лиц наблюдается выраженное снижение показателей амплитуды, скорости и площади агрегатограммы ($p < 0,001$) на 30, 28 и 31 % соответственно, что соответствует типичной АСК-обусловленной гипоагрегации. При этом период лаг-фазы увеличивался на 7% от начального уровня, что также характеризует гипоагрегационное действие АСК (табл. 2, 3).

Таблица 2

**Показатели АДФ-индуцированной импедансной агрегометрии
у больных с ишемическим инсультом (Ме (C₂₅-C₇₅))**

Параметр	Контрольная группа	Ишемический инсульт (n=58)	В том числе:		
			кардиоэмболический (n=18)	атеротромботический (n=34)	гемодинамический (n=6)
Амплитуда, Ом	9,0 6-11	9,0 4-12	8,5 5-11	9,0 2-12	11,5 10-13,8
Скорость, Ом/мин	6,0 4-9	7,0 3,25-10	7,0 4-8,75	6,5 3,0-9,8	8,5 7-10
Лаг-фаза, сек	33,0 28-48,5	29,0 22,3-43,5	34,5 27,3-43,5	28,5 18,25-47,5	25,5 22,5-28,5 ¹
Площадь, Ом ² /мин	36,0 22,2-47,9	40,0 13,9-53,8	34,75 20,4-47,9	40,3 8,3-54,2	51,4 40,1-60,4

Примечание: ¹ – статистическая значимость различий показателей по сравнению с группой здоровых лиц (p<0,05).

Среди пациентов как по всей группе больных ишемическим инсультом в целом, так и по группам отдельных патогенетических вариантов при добавлении к пробам крови АСК также выявляется снижение амплитуды, скорости и площади агрегации, однако этот эффект АСК был значимо (p<0,01) менее выражен, чем в группе здоровых лиц. Кроме того, мы не наблюдали типичной для АСК реакции показателя лаг-фазы (табл. 2, 3). Эти данные свидетельствуют о наличии у пациентов с ишемическими инсультами выраженной аспиринорезистентности тромбоцитов. Распределение пациентов по величине антиагрегационного действия АСК демонстрирует, что только у 27 пациентов (46±9,6%) при оценке площади агрегации этот эффект был сравним с аналогичным действием АСК у здоровых (рис. 2).

Ацетилсалициловая кислота была первым лекарственным средством, предложенным для дезагрегационной терапии при ишемии головного мозга. Доказано, что АСК в низких дозах в равной мере способна ингибировать ЦОГ-1, а следовательно и образование тромбоксана А₂, не ингибируя при этом синтез простаглицина, что важно для предотвращения атеротромбоза [11]. До настоящего времени это заключение остается краеугольным камнем обоснования первичной и вторичной профилактики сосудистых катастроф. Вместе с тем, у некоторых больных

АСК, несмотря на регулярный прием, не обеспечивает предотвращение рецидива инсульта. Это явление, названное «отсутствием ответа», включает неспособность АСК снизить выработку тромбоцитами тромбоксана А₂ [4]. Случаи, когда сосудистые катастрофы происходят, несмотря на регулярный прием АСК, предложено также определять как «clinical aspirinresistance», «aspirin treatment failure» и относить к феномену «клинической аспиринорезистентности» [14]. Достаточно часто клиническая неэффективность препарата сопровождается так называемой «лабораторной аспиринорезистентностью», выявляемой в лабораторных тестах. Тем не менее, показаны существенные различия в методах измерения ответа тромбоцитов на лечение АСК и распространенность клинической резистентности к терапии [5,9,11,12].

В нашем исследовании у лиц контрольной группы выявлено увеличение лаг-фазы, снижение амплитуды и площади (гипоагрегация) после инкубации проб с АСК, что согласуется с литературными данными и свидетельствует о весьма существенном вкладе ЦОГ-зависимого механизма в реализацию ответа тромбоцитов у здоровых лиц при индукции АДФ, что согласуется с литературными данными [14]. При сравнении показателей в контрольной группе и у больных ишемическим инсультом до инкубации проб

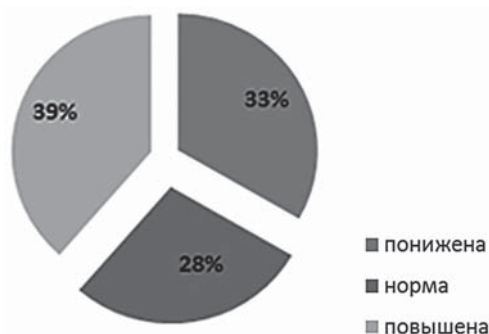


Рис. 1. Соотношение больных ишемическим инсультом по величине площади агрегатограммы в группе до инкубации проб с АСК.

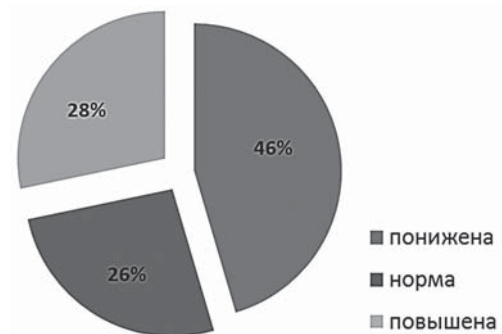


Рис. 2. Соотношение больных ишемическим инсультом по величине площади агрегатограммы в группе после инкубации проб с АСК.

Таблица 3

Показатели АДФ-индуцированной импедансной агрегометрии у больных с ишемическим инсультом после предварительной инкубации проб с АСК (Ме (C_{25} - C_{75}))

Параметр	Контрольная группа	Ишемический инсульт (n=58)	В том числе:		
			кардиоэмболический (n=18)	атеротромботический (n=34)	гемодинамический (n=6)
Амплитуда, Ом	6,0 1,8-9,3 ²	6,0 2-10,3 ²	6,5 2,3-11,3 ²	5,0 1-11 ²	7,5 6,0-11,3
Скорость, Ом/мин	5,0 2-7 ²	4,5 2-8 ²	4,0 2-7,8 ²	4,0 2-9 ²	5,5 4-8,5
Лаг-фаза, сек	36,0 30-68,5 ²	28,0 19,8-42 ¹	35,5 22,8-45,8	25 16-52 ¹	26,5 24,5-30,8
Площадь, Ом ² /мин	25,4 5,0-36,4 ²	26,7 6,9-46,4 ²	24,3 11,1-50,7 ²	19,7 3,3-50,4 ²	32,5 23,3-49,6 ²

Примечание: ¹ – статистическая значимость различий показателей по сравнению с контрольной группой здоровых лиц ($p < 0,05$); ² – статистическая значимость различий показателей по сравнению с аналогичной группой до инкубации проб с АСК ($p < 0,01$).

с АСК не выявлено отличий в параметрах агрегатограммы. Таким образом, несмотря на прием АСК, лабораторного подтверждения антиагрегационного действия препарата мы не обнаружили.

В группе больных ишемическим инсультом выявлено менее выраженное по сравнению с контрольной группой, но все же достоверно значимое снижение амплитуды, скорости и площади агрегатограммы на фоне инкубации с АСК (гипоагрегация). Аналогичный односторонний эффект выявлен и у больных атеротромботическим и кардиоэмболическим инсультом. Однако лаг-фаза в группе больных ишемическим инсультом при этом не изменялась, отражая меньшую чувствительность данного параметра агрегатограммы к влиянию АСК на АДФ-индуцированную агрегацию. Учитывая ранее полученные данные о взаимосвязи показателя лаг-фазы с ЦОГ-1 и тромбоксан-зависимыми механизмами агрегационного ответа тромбоцитов, можно предполагать, что выявленная аспирино-резистентность при ишемических инсультах развивается по ЦОГ-независимому механизму. Эти механизмы могут быть обусловлены воздействием АСК на иные факторы, определяющие реакции тромбоцитарного и плазменного гемостаза и могут служить предметом отдельного исследования. Очевидно, данный параметр не отражает вклад ЦОГ в развитие агрегации при АДФ-индукции у больных. С другой стороны, возможно, что именно величина лаг-фазы на фоне инкубации с АСК и является основным прогностическим критерием выявления резистентности к аспирину. Однако данное утверждение требует дальнейшего изучения.

Показано, что у 23 больных (39±10,2%) площадь агрегатограммы до инкубации проб с АСК превышала нормальные значения, что соответствует гиперактивации тромбоцитов, несмотря на получаемую дезагрегационную терапию. Этим больным можно отнести к группе пациентов с «клинической аспиринорезистентностью». В то же время после инкубации проб с АСК в группе больных ишемическим инсультом выявлено 28% лиц с повышенной

площадью агрегатограммы по сравнению с аналогичным параметром у здоровых лиц. К данным больным можно применить термин «лабораторно резистентные». Следует отметить, что у 6 больных (11±12,6%), которых мы определили, как клинически резистентные, после инкубации пробы с АСК лабораторной резистентности выявлено не было, и они показали нормальную чувствительность к препарату. Возможно, что эти больные были недостаточно привержены терапии, получали неадекватную дозу аспирина, либо имели другие фармакодинамические особенности всасывания, распределения и метаболизма препарата, в связи с чем должного антиагрегационного эффекта у них не отмечалось. Таким образом, в нашем исследовании использование импедансной агрегометрии позволило выявить высокую частоту аспиринорезистентности у пациентов с ишемическими инсультами. Наличие существенных индивидуальных особенностей в проявлении и выраженности эффекта АСК дает основание для использования результатов данного теста для коррекции индивидуальной дезагрегационной терапии.

Вероятно, выявляемые при действии АСК изменения в регуляторных механизмах тромбоцитарной активности отражают объективный риск развития ишемии головного мозга и могут служить прогностическим фактором развития инсульта. Данное предположение требует дополнительных исследований.

Таким образом, исходные значения параметров импедансной агрегации у больных с различными патогенетическими формами ишемического инсульта, принимающими дезагрегационную терапию (в т.ч. АСК 75-125 мг), значимо не отличались от соответствующих показателей у здоровых лиц. В отличие от здоровых лиц, после инкубации проб с АСК у больных ишемическим инсультом, значения параметров амплитуды, скорости и площади под кривой агрегации снижались в меньшей степени, а лаг-фаза значимо не изменялась, что свидетельствует о развитии феномена аспиринорезистентности.

Импедансометрический метод агрегометрии позволяет оценить индивидуальную чувствительность пациента к АСК и может быть полезным для коррекции дезагрегационной терапии у пациентов с ишемическим инсультом.

ASPIRIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE ON ISCHEMIC TYPE

G. V. Gritsan^{1,2}, I. A. Olkhovskiy³,
M. A. Stolyar⁴, J. V. Kosnickaya^{1,2}

¹ Krasnoyarsk state medical university named after Prof. V. F. Voyno-Yasenskiy; ² City hospital № 6,

³ Krasnoyarsk branch of the federal Hematology Research Center of the Ministry of Health of Russia,

⁴ Siberian Federal University

Abstract. By impedance aggregometry method were investigated the features of platelet functional activity and their sensitivity to acetylsalicylic acid (ASA) in patients with acute stroke on ischemic type. The study involved 58 patients with ischemic stroke, among them were 34 patients with atherothrombotic stroke forms, 18 - cardioembolic, 6 - hemodynamic. Agregatogram parameters were examined before and after incubation with ASA. It was established that on the base of aspirin therapy in patients with ischemic stroke the aggregation parameters did not differ from the control group, but after incubation of samples with ASA parameters were decreased in a smaller degree than in the control group, while the lag-phase aggregation were not changed. It was revealed a heterogeneous content of the patient group on the aggregation value on the base of aspirin therapy, including those with clinical and laboratory resistance. Thus, impedansometric method allowed to evaluate the patient's sensitivity to aspirin and may be a useful for the correction of disaggregation therapy.

Key words: ischemic stroke, platelet aggregation, impedance aggregometry, acetylsalicylic acid.

Литература

1. Комаров А.Л. Гастроэнтеропатии, связанные с приемом ацетилсалициловой кислоты: как повысить безопасность лечения // Рациональная фармакология в кардиологии. — 2009. — № 4. — С. 65-72.
2. Костюченко Г.И. Аспиринорезистентность (механизмы формирования, методы лабораторной диагностики, клиническое значение) // Медицинский журнал. — 2004. — № 13. — С.1-11.
3. Патент 2413953 Рос. Федерация: МПК G01N 33/86 Способ диагностики резистентности к ацетилсалициловой кислоте: / Ю.И. Гринштейн, И.В. Филоненко, А.А. Савченко, Е.А. Савченко, И.Ю. Гринштейн «ГОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения и социального развития Российской

Федерации». — № 2009131242/15; опубл. 10.03.2011. — Бюл. — № 7. — 8 с.

4. Патент 2379684 Рос. Федерация: МПК G 01N 33/48, G 01 N 33/15, A61K 31/616 Способ определения антитромботического эффекта ацетилсалициловой кислоты / В. И. Иванов, В. В. Дорофейков, А. В. Вавилова ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи». — № 2007144412/15; опубл. 20.01.2010. — Бюл. — № 2. — 7 с.

5. Столяр М.А., Ольховский И.А. Определение аспиринорезистентности тромбоцитов in vitro, по данным оптического и импедансометрического методов // Вестник НГУ: серия биология и клиническая медицина. — 2012. — № 5. — С. 36-42.

6. Allen CL., Bayraktutan U. Risk factor for ischaemic stroke // Int Stroke. — 2008. — Vol. 3. — P.105-116.

7. Cook D., Crowther M., Meade M. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factor // Critical care medicine. — 2005. — Vol. 33. — P. 1565-1571.

8. Divani A.A., Zantek N.D., Haghghi A.B. et al. Antiplatelet Therapy: Aspirin Resistance and All That Jazz! // Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. — 2012. — Vol. 3. — P. 1-14.

9. Espinosa E.V., Murad P.J., Khasawneh F.T. Aspirin: Pharmacology and Clinical Applications // Thrombosis. — 2011. — Vol. 2012. — P. 1-15.

10. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack. — 2008. — 120 с. // [http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO08 Guidelines Original english.pdf](http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO08%20Guidelines%20Original%20english.pdf)

11. Hankey G., Eikelboom J. Aspirin resistance // Lancet. 2006. — Vol. 367. — P. 606-617.

12. Harrison P. Platelet function analysis // Blood Reviews. — 2005. — Vol. 19. — P. 111-123.

13. Lopes J.A., Kearon C., Lee A.Y.Y. Deep Venous Thrombosis // Hematology. — 2004. — № 1. — P. 439-456.

14. Robert T. D., Satya P. K. Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation // J. Clin. Invest. — 2004. — Vol. 113. — P. 340-345.

Сведения об авторах

Грицан Галина Викторовна — доктор медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ИПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391) 2680039; e-mail: galina_gritsan@mail.ru.

Ольховский Игорь Алексеевич — кандидат медицинских наук, директор Красноярского филиала ФГБУ Гематологический научный центр Минздрава России, Адрес: 660036, Красноярск, Академгородок, 15а; тел. 8(391) 2458528; e-mail: krashemcenter@mail.ru.

Столяр Марина Александровна — студентка 5 курса ФГАОУ ВПО Сибирский федеральный университет.

Адрес: 660041, Красноярск, пр. Свободный, 79; тел. 8(391) 2623166; e-mail: marisha_st91@mail.ru.

Косницкая Юлия Васильевна — клинический ординатор кафедры анестезиологии и реаниматологии ИПО ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, Красноярск, Партизана Железняка, 1; тел. 8(391) 2283468; e-mail: archer1982@mail.ru.