

- Zhongguo Xue Xi Chong Bing Fang Zhi Za Zhi*. 2013; 25 (1): 56–8.
23. Barbaresco A.A., da Costa T.L., Avelar J.B., Rodrigues I.M. Vertical transmission from abortive material and blood with emphasis on *Toxoplasma gondii*. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2014; 36 (1): 17–22.
  24. Abdel-Hafez S.K., Shbeeb I., Ismail N.S., Abdel-Rahman F. Serodiagnosis of *Toxoplasma gondii* in habitually aborting women and other adults from North Jordan. *Folia Parasitol. (Praha)*. 1986; 33 (1): 7–13.
  25. Gutiérrez-Zufiaurre N., Sánchez-Hernández J., Muñoz S., Marín R. et al. Seroprevalence of antibodies against *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*, rubella virus, hepatitis B and C virus, and HIV in pregnant women. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2004; 22 (9): 512–6.
  26. Sarkisov S.E. *The pole of toxoplasmic infection in gynecological pathology*: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. Moscow; 1981. (in Russian)
  27. Stray-Pedersen B., Lorentzen-Styr A. Uterine *Toxoplasma* infections and repeated abortions. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1977; 128 (7): 716–21.
  28. Aral Akarsu G., Elhan H., Akarsu C. Retrospective evaluation of *Toxoplasma gondii* seropositivity in fertile and infertile women. *Mikrobiyol. Bul.* 2011; 45 (1): 174–80.
  29. Alsammani M. A., Ahmed S. R., Alsheeha M. A., Saadia Z. et al. Co-infection with *Toxoplasma gondii* and *Clostridium perfringens* in a postpartum woman with uterine gas gangrene: a case report. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2012; 38 (7): 1024–7.
  30. Moraes E. P., Freitas A. C., Gomes-Filho M. A., Guerra M. M. et al. Characterization of reproductive disorders in ewes given an intrauterine dose of *Toxoplasma gondii* tachyzoites during the intrauterine insemination. *Anim. Reprod. Sci.* 2010; 122 (1–2): 36–41.
  31. Santana L.F., da Costa A.J., Pieroni J., Lopes W.D. et al. Detection of *Toxoplasma gondii* in the reproductive system of male goats. *Rev. Bras. Parasitol. Vet.* 2010; 19 (3): 179–82.
  32. Dolgikh T.I., Mironenko M.M., Shelev M.V. Etiological characteristics of infectious diseases of the perinatal period in the Omsk region. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2011; 2: 8–12. (in Russian)
  33. Huang H., Yan F.H., Li C.J., Zhao M.Y. et al. Detection of *Toxoplasma* infection in women with gynaecologic neoplasms using ELISA. *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi*. 2000; 18 (3): 165–6.
  34. Avdeeva M. G., Konchakova A. A. Clinical value of the immunocytochemical parameters in patients with toxoplasmosis. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2008; 2: 52–4. (in Russian)
  35. Avdeeva M.G., Konchakova A.A. Cytochemical activity of cells in lymphocytic and macrophage systems in patients with chronic acquired toxoplasmosis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2008; 7: 32–4. (in Russian)
  36. Agarkov N.M., Bodnik I.V., Ivanov V.A., Yakovlev A.P. et al. Rationalization of diagnostics of nonspecific salpingo-oophoritis on the basis of the analysis of informational content and modelling of clinical and laboratory parameters. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 5: 12–5. (in Russian)
  37. Stuklov N.I., Levakov S.A. Laboratory features of influence of a chronic disease on the development of anemia in pathology of female reproductive system. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2011; 7: 27–9. (in Russian)
  38. Shurshalina A.V. Chronic endometritis: modern views on the problem. *Consilium Medicum*. 2011; 13 (6): 36–9. (in Russian)
  39. Podol'skiy V.V. Clinical characteristic of women of the fertile age with chronic inflammatory diseases of genitals. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013; 4: 61–6. (in Russian)

Поступила 20.01.17

Принята к печати 30.01.17

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 579.842.11:579.22:546.62-31.083.1

Михайлова Е.А.<sup>1</sup>, Миронов А.Ю.<sup>2</sup>, Фомина М.В.<sup>1</sup>, Киргизова С.Б.<sup>1</sup>, Азнабаева Л.М.<sup>1</sup>, Жеребятъева О.О.<sup>1</sup>

## СПОСОБНОСТЬ *ESCHERICHIA COLI* ФОРМИРОВАТЬ БИОПЛЕНКИ В ПРИСУТСТВИИ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДА АЛЮМИНИЯ

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава РФ, 460000, Оренбург;

<sup>2</sup>ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, Москва

*Изучено влияние различных концентраций взвесей наночастиц оксида алюминия размером 30 и 70 нм на способность Escherichia coli формировать биопленку in vitro. В работе использован высоковирулентный штамм Escherichia coli, выделенный от больного хроническим пиелонефритом. Штамм характеризовался высокой способностью формировать биопленку (СБФБ). Установлено, что наночастицы оксида алюминия размером 30 нм ингибировали СБФБ, при этом происходило достоверное снижение изучаемого признака в 2 раза и изучаемые клоны Escherichia coli переходили в категорию микроорганизмов со средней СБФБ. Выявлено, что интенсивность подавления фактора зависела не только от размера, но и от концентрации наночастиц в среде. Наиболее эффективной для подавления СБФБ была концентрация наночастиц оксида алюминия 0,015 мкг/мл, которая снижала интенсивность фактора в 2 раза.*

Ключевые слова: наночастицы; оксид алюминия; *Escherichia coli*; биопленкообразование.

**Для цитирования:** Михайлова Е.А., Миронов А.Ю., Фомина М.В., Киргизова С.Б., Азнабаева Л.М., Жеребятъева О.О. Способность *Escherichia coli* формировать биопленки в присутствии наночастиц оксида алюминия. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017; 62 (6): 382–384. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-6-382-384>

Mikhailova E.A.<sup>1</sup>, Mironov A.Yu.<sup>2</sup>, Fomina M.V.<sup>1</sup>, Kirgizova S.B.<sup>1</sup>, Aznabaeva L.M.<sup>1</sup>, Zherebiat`eva O.O.<sup>1</sup>

### THE CAPACITY OF *ESCHERICHIA COLI* TO FORM BIO-FILMS IN PRESENCE OF NANOPARTICLES OF ALUMINUM OXIDE

<sup>1</sup>The Orenburgskii state medical university of Minzdrav of Russia, 460000 Orenburg, Russia

<sup>2</sup>G.N. Gabrichevskii Moscow research institute of epidemiology and microbiology of Rosпотребнадзор, 125212 Moscow, Russia

**Для корреспонденции:** Михайлова Елена Алексеевна, д-р биол. наук, доц., зав. каф. микробиологии, вирусологии, иммунологии ГБОУ ВПО Оренбургского государственного медицинского университета Минздрава РФ; e-mail: [l Elenaalekseevna@yandex.ru](mailto:l Elenaalekseevna@yandex.ru)

*The effect of various concentrations of suspensions of nanoparticles of aluminum oxide of size of 30 and 70 nm on capacity of Escherichia coli to form biofilm in vitro was examined. The study used highly virulent strain of Escherichia coli isolated from a patient with chronic pyelonephritis. The strain was characterized by high capacity of forming biofilm. It is established that nanoparticles of aluminum oxide with size of 30 nm inhibited capacity of forming biofilm. At that, a reliable decreasing of analyzed indication in two times occurred and analyzed clones of Escherichia coli passed to category of microorganisms with average capacity of forming biofilm. It is established that intensity of factor suppression depended both on size and concentration of nanoparticles in medium. The most effective in suppression of capacity of forming biofilm was concentration of nanoparticles of aluminum oxide 0,015 mg/ml that decreased intensity of factor in two times.*

**Key words:** nanoparticles; aluminum oxide; *Escherichia coli*; formation of biofilm.

**For citation:** Mikhailova E.A., Mironov A.Yu., Fomina M.V., Kirgizova S.B., Aznabaeva L.M., Zherebiat'eva O.O. The capacity of *Escherichia coli* to form biofilms in presence of nano-particles of aluminum oxide. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2017; 62 (6): 382-384. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-6-382-384>

**For correspondence:** Mikhailova E.A., doctor of biological sciences, associate professor of the chair of microbiology, virology and immunology. e-mail: [lენაalekseevna@yandex.ru](mailto:lენაalekseevna@yandex.ru)

**Conflict of interests.** The authors declare absence of conflict of interests.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

Received 29.11.2016  
Accepted 15.12.2016

**Введение.** Исследования механизмов развития инфекционного процесса, включая образование персистирующих форм микроорганизмов, не могут не учитывать наличия особого биологического явления – формирования бактериальных биопленок [6, 8]. По некоторым данным, более чем в 90% случаев инфекционных заболеваний возбудитель образует биопленки [3], нахождение в которых обеспечивает микроорганизмам значительные преимущества по сравнению с изолированными клетками [2]. Формирование биопленок в очаге воспаления ведет к хронизации инфекционного процесса и сопровождается неудовлетворительными результатами терапии. Наиболее актуальные виды бактерий, образующие биопленки при инфекциях, – *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Actinomyces spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus spp.*, представители семейства *Enterobacteriaceae* [4, 11].

Для борьбы с биопленками разрабатывают новые подходы к их идентификации к изучению, новые антибиотики, способные проникать и эффективно действовать внутри биопленки, ведут поиск ингибиторов образования и созревания биопленки. Исследованию влияния факторов различного генеза на биопленкообразование как патогенных, так и условно-патогенных микроорганизмов посвящено значительное количество работ [7, 9, 12, 15]. Современное направление медицины – наномедицина – изучение свойств металлов в форме наночастиц открывает перспективы в создании новых противомикробных средств [14]. В настоящее время активно обсуждают возможность использования солей и оксида алюминия в медицине и фармацевтике [1, 5]. Однако влияние наноразмерных частиц на процессы формирования микробных биопленок изучены недостаточно.

Цель работы – изучение способности *Escherichia coli* в условиях *in vitro* размножаться и формировать биопленки в присутствии наночастиц оксида алюминия.

**Материал и методы.** Объектом исследований стали 20 клонов штамма *E. coli*, выделенного из мочи больного хроническим пиелонефритом. Выделение и идентификацию *E. coli* проводили общепринятыми методами на основании морфологических, тинкториальных, культуральных свойств. Биохимический профиль оценивали с помощью тест-систем ENTERotest фирмы LACHEMA (Чехия). Выделение клонов осуществляли путем посева суточной бульонной культуры на плотную питательную среду в соответствии с методикой J. Lederberg [16].

В работе использовали наночастицы оксида алюминия

размером 30 и 70 нм, полученные методом плазмохимического синтеза (ТОО «Плазмотерм», Москва).

Антимикробный эффект наночастиц оксида алюминия изучали с использованием тест-культуры *E. coli* K12 (из музея патогенных и условно-патогенных культур при Государственном НИИ стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича) согласно методическим указаниям по изучению противомикробной активности фармакологических веществ [10]. Оценку антимикробного эффекта наночастиц проводили на плотной питательной среде – 1,5% ГРМ-агар (НПО «Питательные среды», Махачкала) с добавлением 0,1 мл взвеси тест-культуры в концентрации  $1 \cdot 10^9$  КОЕ/мл. В толще агара стерильным пробойником делали лунки диаметром 6 мм, в которые вносили по 0,1 мл испытуемых взвесей наночастиц оксида алюминия. В качестве контроля использовали изотонический раствор хлорида натрия. Все лунки были равноудалены друг от друга для исключения диффузии наночастиц в агаре. После 24 ч инкубации в термостате при 37°C определяли зоны задержки роста микроорганизмов вокруг лунок с различной концентрацией наночастиц.

Для оценки действия нанопрепаратов на способность бактерий формировать биопленку готовили взвеси разных концентраций нанопорошка оксида алюминия в жидкой питательной среде до достижения концентрации вещества 0,005, 0,01 и 0,015 мг/мл раствора.

Способность бактерий формировать биопленку (СБФБ) изучали по методике G.F. O'Tool [17]. Бактериальную взвесь готовили в бульоне Мюллера–Хинтона, оптическую плотность доводили на денситометре до 0,5 единиц оптической плотности (ЕОП), что соответствует концентрации  $1,5 \cdot 10^8$  КОЕ/мл и 5 Ед по стандарту мутности (ГИСК им. Тарасевича). Из разведения микроорганизмов в жидкой питательной среде с концентрацией 0,1 мл взвеси вносили в 0,9 мл раствора наночастиц. Контролем служили взвеси бактерий, не обработанные наночастицами. Из опытных и контрольных пробирок бактериальную взвесь в объеме 150 мкл вносили в ячейки стерильного полистирольного планшета (Sarstedt, Германия). Планшет инкубировали на шейкере в течение 24 ч при 37°C. На каждую пробирку отводили 8 ячеек планшета. Из лунок планшета с помощью стерильной пипетки удаляли содержимое. Лунки трехкратно промывали фосфатным буфером, вносили по 170 мкл 0,25% раствора кристаллического фиолетового на 5 мин, после чего снова повторяли процедуру отмывки 4 раза и высушивали в течение 10 мин. В лунки добавляли по 200 мкл 96° этилового спирта и ин-

кубировали при комнатной температуре 10 мин до полной экстракции кристаллического фиолетового в спирт. Для измерения планшет помещали в многоканальный универсальный анализатор Multiscan Ascent (Финляндия), где при длине волны 540 нм определяли оптическую плотность в лунках. По полученным данным определяли среднее значение 8 лунок и оценивали способность микроорганизма формировать биопленки *in vitro*. При значении оптической плотности до 0,12 ЕОП определяли отсутствие СБФБ; 0,12–0,24 ЕОП – средняя; более 0,24 ЕОП – сильная СБФБ [8]. Модификацию способности бактерий формировать биопленку в присутствии наночастиц оксида алюминия определяли в сравнении с исходным уровнем свойства. Все эксперименты проводили в двух сериях при трехкратном воспроизведении. Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием программ Excel, StatPlus v. 5 согласно Методическим указаниям по статистической обработке результатов доклинических исследований [10].

**Результаты и обсуждение.** До соинкубирования микроорганизмов с разными концентрациями наночастиц в популяции исследуемых клонов *E. coli* определен средний уровень СБФБ. Установлено, что средний уровень изученного признака у клонов *E. coli* был равен  $0,44 \pm 0,09$  ЕОП и оценивался как высокая способность формировать биопленки. Подобные результаты были получены Л.В. Лагун и соавт. [4], которые показали, что изоляты *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, выделенные от больных хроническими пиелонефритами, чаще по сравнению с микроорганизмами, выделенными при острых пиелонефритах, проявляли способность к образованию биопленок в эксперименте.

При изучении антимикробной активности препаратов выявлено, что концентрации 0,01, 0,015 и 0,005 мкг/мл для наночастиц размером 30 и 70 нм не обладали бактерицидным действием, о чем свидетельствовало отсутствие зон задержки роста *E. coli* вокруг контрольных и опытных лунок. Эти концентрации были взяты для проведения дальнейших экспериментов по оценке влияния наночастиц алюминия на способность бактерий формировать биопленки.

Тестирование модифицирующего воздействия наночастиц оксида алюминия с размером частиц 30 и 70 нм в концентрациях 0,01, 0,015 и 0,005 мкг/мл выявило зависимость между размером, концентрацией наночастиц и их влиянием на СБФБ. Наиболее значимое снижение СБФБ на 50% ( $p < 0,05$ ) регистрировали при действии частиц размером 30 нм в самой большой концентрации взвеси 0,015 мкг/мл ( $0,22 \pm 0,04$  ЕОП). При этом изучаемые клоны стали обладать средней СБФБ (0,12–0,24 ЕОП). В эксперименте под действием более низких концентраций взвеси наночастиц: 0,005 и 0,01 мкг/мл наблюдали менее выраженный ингибирующий эффект: 22,7 ( $0,34 \pm 0,06$  ЕОП) и 29,5%↓ ( $0,31 \pm 0,05$  ЕОП) соответственно ( $p < 0,05$ ). Полученный результат согласуется с данными М. Auffan и соавт. [14], которые в своем обзоре отмечают, что размер наночастицы влияет на ее кристаллическую структуру, которая в свою очередь определяет реакционную способность наночастицы и особенности взаимодействия с окружающей средой. Авторы установили, что наночастицы, имеющие размер 10–30 нм, значительно изменяют физиологию клеток по сравнению с крупными наночастицами.

Ингибирующее действие наночастиц оксида алюминия размером 70 нм было менее выражено по сравнению с наночастицами размером 30 нм. Так, в присутствии наночастиц оксида алюминия размером 70 нм в концентрации 0,015 мкг/мл СБФБ снижалась на 18,2% ( $0,36 \pm 0,03$  ЕОП) по сравнению с контрольными значениями ( $0,44 \pm 0,09$  ЕОП). Концентрации наночастиц 0,01 и 0,005 мкг/мл снижали СБФБ на 15,9% ( $0,37 \pm 0,01$  ЕОП против  $0,44 \pm 0,09$  ЕОП в контроле;  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** К числу заболеваний, связанных с присутствием микробных биопленок, относятся инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит, мочекаменная болезнь) [13]. Широкое распространение и увеличение доли высокотехнологичных оперативных вмешательств в урологии, установка катетеров, стентов, дренажей и протезов также приводят к развитию биопленочной инфекции, зачастую нивелируя результаты операций [3, 6]. Образование биопленок относится к факторам персистенции, которые играют значительную роль в этиологии и патогенезе хронических инфекционных процессов. В связи с этим актуальным становится поиск новых веществ, снижающих СБФБ.

Быстрое развитие нанотехнологий, преимущественно металлов, определяет необходимость тестировать эти вещества как возможные средства борьбы с биопленками. Наноразмерные порошки оксидов железа и алюминия широко и интенсивно исследуют с точки зрения применения в медицине и биотехнологии. В частности, нанопорошок оксида алюминия может быть использован в качестве контрастирующего вещества в ультразвуковой диагностике [5]. Сведения о влиянии наночастиц алюминия на СБФБ малочисленны. В представленной работе изучено влияние различных концентраций взвесей наночастиц оксида алюминия с размером частиц 30 и 70 нм на способности *E. coli* формировать биопленку *in vitro*. Установлено, что наночастицы оксида алюминия ингибировали СБФБ и интенсивность подавления фактора различалась в зависимости от размера и концентрации наночастиц. Наиболее выраженный антагонистический эффект наблюдали при действии наночастиц размером 30 нм, при этом происходило снижение СБФБ в 2 раза и изучаемые клоны *E. coli* переходили в категорию микроорганизмов со средней способностью формировать биопленки. Наиболее эффективной относительно влияния на СБФБ была концентрация наночастиц оксида алюминия 0,015 мкг/мл.

Учитывая, что будущее наномедицины и нанофармакологии, в частности, основано на рациональном дизайне наноматериалов и инструментов, тщательном изучении биологических свойств наночастиц, а также стандартизации процедур верификации нанопроductов, полученные в работе результаты могут обосновать перспективность дальнейшего изучения воздействия металлических наноструктур на биологические объекты, в том числе на микроорганизмы, возбудителей инфекций человека.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА (пп. 13–17 см. REFERENCES)

1. Байбурин В.Б., Шульгина Т.А., Тучина Е.С., Нечаева О.В., Шаповал О.Г., Тихомирова Е.И. и др. Изучение антимикробной фотодинамической активности водных растворов наночастиц металлов. *Вестник Саратовского государственного технического университета*. 2014; 4 (1): 81–7.
2. Голуб А.В. Бактериальные биопленки – новая цель терапии? *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012; 14 (1): 23–9.
3. Гостев В.В., Сидоренко С.В. Бактериальные биопленки и инфекции. *Журнал инфектологии*. 2010; 2 (3): 4–15.
4. Лагун Л.В., Тапальский Д.В., Жаворонок С.В. Интенсивность образования микробных биопленок микроорганизмами, выделенными при пиелонефритах и мочекаменной болезни. *Медицинский журнал*. 2012; (4): 64–7.
5. Лейман Д.В. *Термодинамика стабилизации водных суспензий наночастиц оксидов железа и алюминия, получаемых высокоэнергетическим физическим диспергированием*: Дисс. ... канд. хим. наук. Екатеринбург; 2013.



6. Леонов В.В., Миронов А.Ю., Гималова Н.А., Решетникова Ю.В. Биопленкообразование нозокомиальных микроорганизмов. Методические рекомендации для врачей. Ханты-Мансийск: ГБОУ ВПО Ханты-Мансийская ГМА; 2016.
7. Леонов В.В., Миронов А.Ю. Биопленкообразование оппортунистических микроорганизмов в плазме крови в зависимости от содержания железа. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61 (1): 52–4.
8. Лямин А.В., Боткин Е.А., Жестков А.В. Проблемы в медицине, связанные с бактериальными пленками. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012; 14 (4): 268–75.
9. Пронина Е.А., Швиденко И.Г., Шуб Г.М. Формирование бактериальных биопленок под воздействием электромагнитного излучения. *Фундаментальные исследования*. 2010; (10): 40–5.
10. Хабриев Р.У., ред. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. 2-е издание. М.: ОАО «Издательство «Медицина»; 2005.
11. Харсеева Г.Г., Фролова Я.Н., Миронов А.Ю. Биопленки патогенных бактерий: биологические свойства и роль в хронизации инфекционного процесса. *Успехи современной биологии*. 2015; 135 (4): 346–54.
12. Шульгина Т.А., Нечаева О.В. Анализ эффективности действия нанопрепаратов на основе водных растворов на биологическую активность грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. *Вестник Костромского государственного университета имени Н.А. Некрасова*. 2014; 20 (4): 31–6.
13. Choong S., Whitfield H. Biofilms and their role in infections in urology. *BJU Int*. 2000; 86 (8): 935–41.
14. Auffan M., Rose J., Bottero J.Y., Lowry G.V., Jolivet J.P., Wiesner M.R. Towards a definition of inorganic nanoparticles from an environmental, health and safety perspective. *Nat. Nanotechnol*. 2009; 4 (10): 634–41.
15. Davis S.C., Ricotti C., Cazzaniga A., Welsh E., Eaglstein W.H., Mertz P.M. Microscopic and physiologic evidence for biofilm-associated wound colonization in vivo. *Wound Repair Regen*. 2008; 16 (1): 23–9.
16. Lederberg J. Isolation and characterization of biochemical mutants of bacteria. *Methods Med. Res*. 1950; 3: 5–22.
17. O'Toole G.A., Kaplan H.B., Kolter R. Biofilm formation as microbial development. *Ann. Rev. Microbiol*. 2000; 54: 49–79.

Поступила 29.11.16

Принята к печати 15.12.16

### **Уважаемые авторы и читатели журнала!**

Обращаем ваше внимание на то, что мы обновили сайт нашего журнала, новый адрес сайта: [www.medlit.ru/journalsview/lab](http://www.medlit.ru/journalsview/lab)

Теперь вы можете подписаться через наш сайт на электронную версию журнала или купить отдельные статьи по издательской цене. Для этого нужно пройти регистрацию на сайте.