УДК 616.61-008-06:616.151.5

РОЛЬ ЭРИТРОПОЭТИНА В КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Осиков М.В., Григорьев Т.А.

ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава», Челябинск, e-mail: mvo2003@list.ru

В работе проведен анализ влияния эритропоэтина на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз у 62 больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении диализом в ГМЛПУЗ «Челябинская областная клиническая больница». У больных хронической почечной недостаточностью зафиксировано развитие геморрагического синдрома по петехиально-пятнистому типу, увеличение времени кровотечения. Механизм развития геморрагического синдрома связан с тромбоцитопенией и нарушением функций тромбоцитов. Дисфункция тромбоцитов проявляется угнетением скорости агрегации с преимущественной заинтересованностью амплитуды процесса и связана с активацией нитроксидергических процессов, ростом содержания конечных стабильных метаболитов оксида азота (II) в сыворотке. Установлено, что применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина в суммарной дозе около 40000 МЕ в месяц приводит к частичной коррекции геморрагического синдрома. Механизм гемостазиологических эффектов эритропоэтина связан с нормализацией количества тромбоцитов в периферической крови, частичным восстановлением их функциональной активности, снижением продукции оксида азота (II).

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, диализ, дисфункция тромбоцитов, агрегация тромбоцитов, оксид азота (II), эритропоэтин

ERYTHROPOIETIN AS CORRECTIVE AGENT FOR PLATELET AND VASCULAR HEMOSTATIC DISORDERS IN CHRONIC RENAL FAILURE PATIENTS

Osikov M.V., Grigoryev T.A.

Chelyabinsk state medical academy, Chelyabinsk, e-mail: mvo2003@list.ru

To investigate erythropoietin action on platelet and vascular hemostasis in dialyzed chronic renal failure (CRF) patients. 62 CRF patients undergoing program hemodialysis in Chelyabinsk Oblast Clinical Hospital. CRF patients uniformly displayed petechial type hemorrhagic syndrome and prolonged bleeding time. Hemorrhagic syndrome was probably due to thrombocytopenia and platelet function disorders. We found that platelet aggregation was accelerated by elevation of overall aggregation amplitude. NO-related processes were also found to be activated, resulting in higher level of NOx in serum. Recombinant human erythropoietin (rHuEPO) was used in overall dose about 40000 IU/month. We found rHuEPO to be capable of modifying hemostatic disorders. Changes of interest under rHuEPO therapy were following: normalization of platelet count, substantial restoration of platelet function, diminishing of NOx production.

Keywords: chronic renal failure, hemodialysis, platelet dysfunction, platelet aggregation, nitric oxide, erythropoietin

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) – синдром, обусловленный необратимой гибелью нефронов вследствие первичного или вторичного хронического заболевания почек. ХПН характеризуется поражением сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной систем, систем кроветворения и пищеварения. Нарушения в системе гемостаза являются одним из распространенных осложнений ХПН. По мере прогрессирования ХПН тяжесть нарушений гемостаза возрастает, увеличивается частота геморрагических осложнений [6]. Заместительная почечная терапия (гемодиализ) является необходимым компонентом детоксикации больных с терминальной стадией ХПН. Данная процедура сама по себе оказывает серьезное влияние на систему гемостаза [9]. Механизмы нарушений гемостаза при ХПН до конца не изучены, представленные в литературе данные противоречивы. Одним из средств базисной терапии у больных ХПН является эритропоэтин (ЭПО), его применение основано, прежде всего, на эритропоэтических эффектах и коррекции анемии. В последнее время объектом пристального внимания являются неэритропоэтические плейотропные эффекты ЭПО. Так, выявлено влияние ЭПО на сердечно-сосудистую, центральную нервную систему, психологический статус [2]. Можно предположить, что ЭПО оказывает влияние на систему гемостаза.

Цель работы: исследовать состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных ХПН, находящихся на гемодиализе, и оценить роль ЭПО в коррекции его нарушений.

Материалы и методы исследования

Первоначально обследовано 160 больных с терминальной стадией ХПН в возрасте от 22 до 72 лет (средний возраст 45,5 лет), находящихся на постоянном лечении в отделении диализа ГМЛПУЗ «Челябинская областная клиническая больница». После рандомизации в исследование включены 62 больных, из них 29 женщин и 33 мужчины. Группа 1 – контроль

(n = 25) представлена здоровыми людьми – донорами областной станции переливания крови г. Челябинска, не имеющими соматической патологии и сопоставимыми по возрасту и полу с основными группами. Группа 2 – больные ХПН, не принимающие ЭПО до процедуры гемодиализа (n = 24). Группа 3 – больные ХПН, не принимающие ЭПО после процедуры гемодиализа (n = 24). Группа 4 – больные ХПН, принимающие ЭПО до процедуры гемодиализа (n = 38). Группа 5 – больные ХПН, принимающие ЭПО после процедуры гемодиализа (n = 38). Кровь для исследований у больных 2–5 групп забиралась из артериального колена артерио-венозной фистулы до и после сеанса гемодиализа. Больные 4 и 5 группы получали эритропоэтин в составе препарата «Рекормон» (МНН: эпоэтин бэта, «Roche» Швейцария) 2 раза в неделю в/в в разовой дозе 2000–4000 МЕ в течение 2 месяцев, суммарная доза составляла около 40000 МЕ. Для оценки выраженности геморрагического синдрома использовали манжеточную пробу Румпеля–Лееде–Кончаловского, время кровотечения по Дьюку, которые проводились до и после процедуры гемодиализа. Исследование количественных и морфологических показателей тромбоцитов проводилось на гематологическом анализаторе фирмы «Orphee» (Япония) волюмометрическим методом. Агрегацию тромбоцитов исследовали на лазерном агрегометре АЛАТ2-«Биола» (Россия) с регистрацией амплитуды (%), времени (мин), скорости (%/мин), в качестве индуктора использована динатриевая соль АДФ в концентрации 0,109 М. Продукцию эндогенного оксида азота (II) оценивали по концентрации конечных стабильных метаболитов NO (NO_x^-) с помощью реакции Griess в модификации Коробейниковой Э.Н. [1]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica v. 6.0 for Windows» [3]. Проверку статистических гипотез в группах проводили с использованием критериев Манна–Уитни и Вальда–Вольфовитца.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что у больных с терминальной стадией ХПН развивается геморрагический синдром по петехиально-пятнистому типу. До процедуры гемодиализа по сравнению с группой здоровых людей время кровотечения удлиняется в среднем на 60 %, количество петехий в манжеточной пробе увеличивается в среднем в 6 раз (табл. 1). После процедуры гемодиализа время кровотечения незначительно удлиняется в среднем на 6,5 %, количество петехий на ладонной поверхности предплечья статистически значимо не изменяется. Отметим, что ни у одного больного ХПН до процедуры гемодиализа время кровотечения и количество петехий не было меньшим, чем в контрольной группе. После гемодиализа картина становилась более разнородной: из 24 больных время кровотечения у 6 укорачивалось, количество петехий у 4 уменьшалось. При этом нами не обнаружено статистически значимой связи между клиническими тестами оценки гемостаза и такими показателями, как гемодиализный «стаж» (количество принятых процедур гемодиализа), возраст, пол больных ХПН. Кроме того, не выявлено статистически значимой связи между основными причинами ХПН (хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит, врожденные пороки развития) и показателями времени кровотечения и количества петехий у больных. Патогенез повышенной кровоточивости может быть связан с нарушением гемостатических и антигемостатических механизмов сосудистой стенки и клеток крови, преимущественно тромбоцитов, развитием тромбоцитопении и/или тромбоцитопатии.

У больных ХПН независимо от времени взятия крови – до или после процедуры диализа – в периферической крови снижается количество тромбоцитов в среднем на 50 % (табл. 2). Показатель тромбокрита, который отражает долю объема цельной крови, занимаемую тромбоцитами, также значимо снижается в среднем на 1/3. Заслуживает внимания факт снижения среднего объема тромбоцитов, хотя он и остается в пределах референсных значений (7 –11 фл). Показатель ширины распределения тромбоцитов

Таблица 1

Влияние эритропоэтина на тесты оценки геморрагического синдрома у больных ХПН, находящихся на гемодиализе (M ± m)

Группы/показатели	Группа 1: здоровые (n = 25)	Группа 2: ХПН до диализа (n = 24)	Группа 3: ХПН после диализа (n = 24)	Группа 4: ХПН+ЭПО до диализа (n = 38)	Группа 5: ХПН+ЭПО после диализа (n = 38)
Проба Румпеля–Лееде–Кончаловского, кол-во петехий	1,69 ± 0,35	10,46 ± 1,54 p_1 < 0,001	14,50 ± 2,89 p_1 < 0,001	5,90 ± 0,78 p_1 < 0,001 p_2 = 0,03	7,50 ± 0,87 p_1 < 0,001
Время кровотечения, мин	85,05 ± 4,11	132,60 ± 6,55 p_1 < 0,001	141,11 ± 7,86 p_1 < 0,001 p_2 < 0,01	121,18 ± 5,48 p_1 < 0,001 p_2 = 0,01	126,00 ± 5,89 p_1 < 0,001 p_3 = 0,001

Примечание. Здесь и далее p – показатель значимости различий между группами.

по объему отражает гетерогенность популяции тромбоцитов по размерам (степень анизоцитоза), т.е. говорит о том, насколько сильно тромбоциты отличаются между собой по размерам. В норме показатель составляет 10–20 %, более жесткие нормативы представлены интервалом 15–17 %. Снижение ширины распределения тромбоцитов у больных ХПН указывает на гомогенность размеров тромбоцитов в периферической крови. Механизм развития тромбоцитопении может быть связан с угнетением образования тромбоцитов в костном мозге, ускорением тромбоцитодиэреза при снижении продолжительности жизни или увеличении потребления кровяных пластинок в ходе тромбообразования. Снижение среднего объема тромбоцитов у больных ХПН может свидетельствовать в пользу угнетения мегакариоцито- и/или тромбоцитопоэза, поскольку чем крупнее тромбоциты, тем они моложе. В то же время снижение молодых форм тромбоцитов может быть связано с их ускоренным разрушением в кровотоке [8]. Предположение о «негативной селекции» молодых тромбоцитов при гемодиализе подтверждается результатами исследования Tassies D. et al. Известно, что недавно вышедшие в кровоток тромбоциты содержат большее количество РНК, которую можно выявить путем окраски. У больных ХПН, находящихся на гемодиализе, % тромбоцитов, содержащих РНК, был достоверно снижен по сравнению с группами на перитонеальном диализе и на консервативной терапии. После процедуры диализа данный показатель снижался еще больше [10]. Одним из механизмов усиленного тромбоцитодиэреза у больных ХПН, находящихся на постоянной гемодиализной терапии, может быть развитие аутоиммунитета и продукция антитромбоцитарных антител, связанная с применением гепарина. Ассоциированная с гепарином тромбоцитопения связана с выработкой антител на основе Ig G против комплекса гепарин-тромбоцитарный фактор 4 [4].

Таблица 2

Влияние эритропоэтина на количественный состав и морфологические признаки тромбоцитов периферической крови у больных ХПН, находящихся на гемодиализе ($M \pm m$)

Группы/показатели	Группа 1: здоровые (n = 25)	Группа 2: ХПН до диализа (n = 24)	Группа 3: ХПН после диализа (n = 24)	Группа 4: ХПН+ЭПО до диализа (n = 38)	Группа 5: ХПН+ЭПО после диализа (n = 38)
Тромбоциты, $\cdot 10^9$/л	328,85 ± 8,26	178,92 ± 5,46 $p_1 < 0,001$	163,82 ± 7,08 $p_1 < 0,001$	253,79 ± 7,58 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	239,94 ± 8,37 $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ $p_4 < 0,001$
Тромбокрит, %	0,19 ± 0,01	0,14 ± 0,01 $p_1 < 0,001$	0,13 ± 0,01 $p_1 < 0,001$	0,20 ± 0,02 $p_2 < 0,001$	0,21 ± 0,02 $p_3 < 0,001$
Средний объем тромбоцитов, фл	9,71 ± 0,19	8,38 ± 0,11 $p_1 < 0,001$	8,46 ± 0,13 $p_1 < 0,001$	8,51 ± 0,07 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	7,82 ± 0,14 $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,01$ $p_4 < 0,01$
Ширина распределения тромбоцитов по объему	14,54 ± 0,14	13,30 ± 0,19 $p_1 < 0,001$	13,35 ± 0,30 $p_1 < 0,001$	13,34 ± 0,16 $p_1 < 0,001$	12,34 ± 0,16 $p_1 < 0,001$ $p_3 = 0,005$ $p_4 < 0,001$

Необходимо отметить, что, по мнению большинства гемостазиологов, геморрагический синдром при тромбоцитопении может развиться при количестве тромбоцитов в периферической крови менее $50 \cdot 10^9$/л. Это связано с тем, что развитие геморрагического синдрома при тромбоцитопении независимо от механизма ее возникновения обусловлено нарушением ангиотрофической функции тромбоцитов, при этом на поддержание трофики сосудов расходуется лишь 10–15 % кровяных пластинок периферической крови, что соответствует $30–50 \cdot 10^9$/л. Поэтому вклад тромбоцитопении в развитие геморрагического синдрома у исследуемой группы больных ХПН, находящихся на гемодиализе, минимален.

Показатели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных ХПН, находящихся на гемодиализе, представлены в табл. 3. У больных ХПН до процедуры гемодиализа интегральный показатель, скорость агрегации, снижается в среднем на 53,7 % по сравнению с нормальными величинами в контрольной группе. Замедление скорости обусловлено укорочением процесса и снижением амплитуды агрегации, при этом вклад амплитуды (снижение в среднем на 62 %)

более значим, чем времени агрегации (снижение в среднем на 19%), что может рассматриваться как угнетение способности тромбоцитов к взаимодействию друг с другом с формированием трехмерных агрегатов. После процедуры гемодиализа скорость агрегации тромбоцитов еще больше замедлялась, составляя всего лишь 30% от нормальных средних значений, что было связано с преимущественным падением амплитуды процесса. Полагаем, что длительный, в течение нескольких часов контакт тромбоцитов с мембраной диализатора и поверхностью экстракорпорального контура приводит к усугублению их функциональной несостоятельности. Установлено, что время кровотечения и количество петехий в пробе Румпеля статистически значимо коррелируют с количественными показателями и функциональной активностью тромбоцитов у больных ХПН. Время кровотечения удлиняется, а количество петехий возрастает по мере снижения количества тромбоцитов (соответственно $R = -0{,}65$; $R = -0{,}63$; $p < 0{,}05$) и замедления агрегации тромбоцитов (соответственно $R = -0{,}67$; $R = -0{,}64$; $p < 0{,}05$).

Таблица 3

Влияние эритропоэтина на показатели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных ХПН, находящихся на гемодиализе ($M \pm m$)

Группы / показатели	Группа 1: здоровые ($n = 25$)	Группа 2: ХПН до диализа ($n = 24$)	Группа 3: ХПН после диализа ($n = 24$)	Группа 4: ХПН+ЭПО до диализа ($n = 38$)	Группа 5: ХПН+ЭПО после диализа ($n = 38$)
Амплитуда, %	86,59 ± 2,08	33,27 ± 3,18 $p_1 < 0{,}001$	22,52 ± 6,02 $p_1 < 0{,}001$ $p_2 < 0{,}001$	55,77 ± 2,70 $p_1 < 0{,}001$ $p_2 < 0{,}001$	17,37 ± 1,53 $p_1 < 0{,}001$ $p_4 < 0{,}001$
Время агрегации, мин	4,85 ± 0,13	3,91 ± 0,24 $p_1 = 0{,}002$	3,79 ± 0,17 $p_1 < 0{,}001$	3,44 ± 0,15 $p_1 < 0{,}001$ $p_2 = 0{,}02$	3,38 ± 0,19 $p_1 < 0{,}001$
Скорость агрегации, %/мин	18,24 ± 0,69	8,44 ± 0,55 $p_1 < 0{,}001$	5,62 ± 1,26 $p_1 < 0{,}001$ $p_2 < 0{,}001$	17,70 ± 0,99 $p_2 < 0{,}001$	5,25 ± 0,35 $p_1 < 0{,}001$ $p_4 < 0{,}001$

Установлено, что в сыворотке у больных ХПН до процедуры гемодиализа повышено содержание конечных стабильных метаболитов NO – нитритов и нитратов в сумме в среднем на 34%, при этом наблюдается преимущественный прирост нитритов (+62%) по сравнению с нитратами (+26%) (табл. 4). После процедуры гемодиализа концентрация продуктов NO в сыворотке снижается до нормальных значений. Показано, что активация нитроксидергических процессов является одним из факторов дисфункции тромбоцитов у больных ХПН, т.к. установлена значимая обратная корреляция между скоростью агрегации тромбоцитов и суммарным содержанием стабильных метаболитов оксида азота (II) в сыворотке.

Таблица 4

Влияние эритропоэтина на содержание стабильных метаболитов оксида азота (II) в сыворотке у больных ХПН, находящихся на гемодиализе (M ± m)

Группы/показатели	Группа 1: здоровые ($n = 25$)	Группа 2: ХПН до диализа ($n = 24$)	Группа 3: ХПН после диализа ($n = 24$)	Группа 4: ХПН+ЭПО до диализа ($n = 38$)	Группа 5: ХПН+ЭПО после диализа ($n = 38$)
NO_x^-, мкмоль/л	14,68 ± 0,85	19,72 ± 1,53 $p_1 < 0{,}001$	12,14 ± 0,63 $p_1 = 0{,}02$	16,77 ± 1,02 $p_2 < 0{,}001$	14,37 ± 0,72
NO_2^-, мкмоль/л	3,01 ± 0,22	4,89 ± 0,32 $p_1 < 0{,}001$	3,15 ± 0,19	4,20 ± 0,34 $p_1 < 0{,}01$ $p_2 = 0{,}04$	3,41 ± 0,24
NO_3^-, мкмоль/л	11,71 ± 0,81	14,78 ± 1,36 $p_1 = 0{,}001$	9,49 ± 0,68	12,57 ± 0,82 $p_2 < 0{,}001$	10,96 ± 0,68

Применение ЭПО приводит к уменьшению выраженности геморрагического синдрома у больных ХПН: до процедуры гемодиализа количество петехий значимо уменьшается в среднем на 44%, время кровотечения укорачивается в среднем на

5,6%; после процедуры гемодиализа ЭПО значимо укорачивал только время кровотечения (см. табл. 1). Установлено, что ЭПО частично нормализует количество тромбоцитов в периферической крови у больных ХПН: до процедуры диализа увеличивает в среднем на 42%, после диализа – на 46% (см. табл. 2). Аналогично количеству тромбоцитов на фоне применения ЭПО возрастает тромбокрит. Заслуживает внимания факт, что применение ЭПО приводит к увеличению среднего объема тромбоцитов у больных ХПН до процедуры диализа, что косвенно указывает на его тромбопоэтический эффект. Однако процедура гемодиализа уменьшает представительство в кровотоке крупных тромбоцитов и, как следствие, снижает ширину распределения тромбоцитов по объему. ЭПО оказывает влияние на функциональную активность тромбоцитов у больных ХПН по показателям агрегации (см. табл. 3). Установлено, что ЭПО нормализует скорость агрегации тромбоцитов при ее оценке до процедуры гемодиализа за счет влияния, как на амплитуду, так и на продолжительность процесса. Однако после процедуры гемодиализа протекторный эффект ЭПО полностью нивелируется за счет преимущественного снижения амплитуды агрегации тромбоцитов. Отметим, что ЭПО, вероятно, обладает эндотелиотропными свойствами и оказывает положительное влияние на функциональную активность эндотелиоцитов, т.к. концентрация стабильных конечных метаболитов NO в плазме значимо снижается (табл. 4). В связи с тем, что оксид азота (II) рассматривается как основной регулятор функциональной активности тромбоцитов, угнетающий их адгезию и агрегацию, уместно предположить, что эффекты ЭПО на агрегационную способность тромбоцитов опосредованы его влиянием на нитроксидергические процессы.

Выводы

Таким образом, установлено, что у больных ХПН, находящихся на гемодиализе, развивается геморрагический синдром по петехиально-пятнистому типу. Механизм развития геморрагического синдрома связан с тромбоцитопенией и дисфункцией тромбоцитов. Дисфункция тромбоцитов проявляется угнетением скорости агрегации с преимущественной заинтересованностью амплитуды процесса. Механизм дисфункции тромбоцитов обусловлен активацией нитроксидергических процессов. Процедура гемодиализа увеличивает выраженность геморрагического синдрома, усугубляет функциональную несостоятельность тромбоцитов. Применение ЭПО у больных ХПН, находящихся на гемодиализе, приводит к частичной коррекции геморрагического синдрома. Механизм гемостазиологических эффектов ЭПО связан с увеличением количества тромбоцитов в периферической крови и частичным восстановлением их функциональной активности.

Список литературы

1. Емченко Н.Л. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма / Н.Л. Емченко, О.О. Цыганенко, Т.В. Ковалевская // Клин. лаб. диагностика. – 1994. – № 6. – С. 19–20.

2. Осиков М.В. Патофизиологический анализ влияния эритропоэтина на психологический статус у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе / М.В. Осиков, К.В. Ахматов, Л.В. Кривохижина // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2010. – №19 (195), Вып. 23. – С. 92–96.

3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 312 с.

4. Руководство по диализу / редакторы: Джон Т. Даугирдас, Питер Дж. Блейк, Тодд С. Инг / пер. с англ.; под ред. А.Ю. Денисова и В.Ю. Шило. –3-е изд. – М.: Центр диализа. – Тверь: ООО Изд-во «Триада», 2003. – 744 с.

5. Effects of the treatment with human recombinant erythropoietin on primary hemostasis in uremic patients / A. Cases, G. Escolar, J.C. Reverter et al. // Med Clin (Barc). – 1990. – Vol. 95, № 17. – P. 644–647.

6. Eberst M.E. Hemostasis in renal disease: pathophysiology and management / M.E. Eberst, L.R. Berkowitz // Am J Med. – 1994. – Vol. 96, № 2. – P. 168–179.

7. Gordge M.P. Recombinant human erythropoietin shortens the uraemic bleeding time without causing intravascular haemostatic activation / M.P. Gordge, B. Leaker, A. Patel et al. // Thromb Res. – 1990. – Vol. 57, № 2. – P. 171–182.

8. Malyszko Jolanta Comparison of hemostatic disturbances between patients on capd and patients on hemodialysis / Jolanta Malyszko, Jacek S. Malyszko, Michal Mysliwiec // Peritoneal Dialysis Int. – 2001. – Vol. 21, № 2. – P. 158–167.5.

9. Horl, W.H. Thrombocytopathy and blood complications in uremia / W.H. Horl // Wien. Klin. Wochenschr. – 2006. – Vol. 118, № 5–6. – P. 134–150.

10. Tàssies, D. Reticulated platelets in uremic patients: effect of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis / D. Tassies, J.C. Reverter, A. Cases et al. // Am J Hematol. – 1995. – Vol. 50, № 3. – P. 161–166.

Рецензенты:

Попов Г.К., д.м.н., профессор кафедры патофизиологии ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава», г. Челябинск;

Брюхин Г.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой гистологии ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава», г. Челябинск.

Работа поступила в редакцию 24.06.2011.