

УДК 616.5-002.525.2: 616.5-004.1: 577.15: 616-097

## **КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНТИТЕЛ К ФЕРМЕНТАМ ПУРИНОВОГО МЕТАБОЛИЗМА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ И СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ**

**Александрова Н.В., Бенедицкая Е.В., Александров А.В., Алехина И.Ю.,  
Курбанова Р.Д., Шилова Л.Н., Емельянов Н.И.**

*ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии»  
РАМН, Волгоград, e-mail:imlab@mail.ru*

Иммунологическая картина системных ревматических заболеваний характеризуется широким спектром аутоантител. Расширение спектра иммунологических методов диагностики может быть обеспечено внедрением в лабораторную практику иммуноферментного метода на основе иммобилизованных ферментов. Изучение процессов образования антител к ферментам пуринового метаболизма может быть использовано для составления более полной картины иммунологических нарушений, составляющих основу системных заболеваний соединительной ткани. По изменению иммунологической активности пуриноклеозидфосфоорилазы, аденозиндезаминазы и гуаниндезаминазы можно судить об активности патологического процесса, а также степени выраженности экстраартикулярных проявлений системной красной волчанки и системной склеродермии. Наличие аутоантител к данным ферментам пуринового метаболизма свидетельствует о глубине нарушения анаболических и деструктивных процессов у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, системная склеродермия, антитела, пуриновый метаболизм

## **CLINICODIAGNOSTIC VALUE OF ANTIBODIES TO ENZYMES OF PURINE METABOLISM FOR ASSESSING THE ACTIVITY OF PATHOLOGICAL PROCESS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND SYSTEMIC SCLERODERMA**

**Aleksandrova N.V., Beneditskaya E.V., Aleksandrov A.V., Alekhina I.Y.,  
Kurbanova R.D., Shilova L.N., Emelianov N.I.**

*Federal State Budgetary Institution Research Institute for clinical and experimental rheumatology  
of the Russian Academy of Medical Sciences, Volgograd, e-mail: imlab@mail.ru*

The immunologic pattern of systemic rheumatic diseases is characterized by wide spectrum of autoantibodies. Expansion of spectrum of immunologic methods for diagnostics can be provided by introduction in laboratory practice of immunoenzyme method on a basis of immobilized antigens. Studying of processes of formation of antibodies to enzymes of purine metabolism can be used for describing detailed pattern of immune disorders which lays in the basis for systemic diseases of connective tissue. By change of immunologic activity of purine-nucleoside phosphorylase, adenosine deaminase and guanase it is possible to assess the activity of pathological process and degree of extraarticular signs manifestation in systemic lupus erythematosus and systemic scleroderma. The presence of autoantibodies to enzymes of purine metabolism shows the intensity of integration and destructive diseases in patients with systemic lupus erythematosus and systemic scleroderma.

**Keywords:** system lupus erythematosus, systemic scleroderma, antibodies, purine metabolism

Распространенность системных ревматических заболеваний, в том числе системной красной волчанки (СКВ) и системной склеродермии (ССД), остается достаточно высокой и отмечается тенденция к ее нарастанию практически во всех возрастных группах.

Известно, что пуриновый обмен, играющий важную роль в поддержании многих функций организма (участие в метаболизме нуклеиновых кислот, регуляции сосудистого тонуса, свертываемости крови и т.д.), участвует в развитии и поддержании хронического воспаления, причем неизбежным следствием длительной тканевой гипоксии является перестройка метаболизма пуринов по катаболическому пути [4]. Иммунологическая картина большинства РЗ характе-

ризуется широким спектром аутоантител, включая антитела к ферментам и антитела к нуклеозидам ДНК. Изменение биохимической и иммунологической активности основных ферментов пуринового метаболизма (ПМ) – пуриноклеозидфосфоорилазы, аденозиндезаминазы и гуаниндезаминазы, – играющих важную роль в организме, отражает нарушения в иммунной системе, а также способствует развитию экстраартикулярных проявлений РЗ.

Учитывая, что как СКВ, так и ССД чаще поражает женщин молодого и среднего возраста, вызывая высокий процент инвалидизации, очень важно правильно и в ранние сроки поставить диагноз. Это не всегда возможно в настоящее время, поэтому изучение патогенетических механизмов болезни,

разработка новых диагностических тестов, объективно отражающих активность патологического процесса и позволяющих провести дифференциальную диагностику в группе диффузных заболеваний соединительной ткани, является актуальной задачей современной ревматологии.

**Цель исследования:** совершенствование методов иммунодиагностики СКВ и ССД с помощью иммобилизованных магнитоуправляемых антигенных наносистем (АНС) на основе пуриноклеозидфосфорилазы (ПНФ, ЕС 2.4.2.1), аденозиндезаминазы (АДА, ЕС 3.5.4.4) и гуаниндезаминазы (ГДА, ЕС 3.5.4.3).

**Материалы и методы исследования**

Критерии включения больных СКВ и ССД в исследование: возраст 18 лет (включительно) и старше; наличие информированного согласия; наличие у больного диагноза СКВ или ССД, соответствующего диагностическим критериям; срок, прошедший после установления диагноза, – не менее 6 месяцев.

Критерии исключения больных СКВ и ССД из исследования: беременность или лактация; алкогольная и (или) наркотическая зависимость; инфицирование вирусом иммунодефицита человека или возбудителями вирусных гепатитов В и С; наличие злокачественного новообразования любой локализации на момент отбора; тяжелая сопутствующая патология (сахарный диабет 1 или 2 типа, хроническая сердечная недостаточность 3, 4 функционального класса, хроническая почечная недостаточность в терминальной стадии, дыхательная недостаточность 2, 3 степени), требующая активного лечения.

Под наблюдением находилось 60 больных СКВ. Средний возраст больных СКВ составил  $36,32 \pm 15,27$

( $M \pm SD$ ) лет, средний возраст лиц контрольной группы (30 доноров крови) –  $26,0 \pm 5,56$  лет. Среди больных СКВ преобладали женщины (91,7%), абсолютное большинство составляли лица трудоспособного возраста (90%). Продолжительность СКВ составила  $7,97 \pm 7,36$  лет, возраст дебюта болезни  $28,5 \pm 13,2$  лет.

Активность СКВ оценивалась с помощью индексов SLEDAI (исходный показатель,  $M \pm SD$ :  $8,9 \pm 5,7$ ; 95% доверительный интервал для  $M$  –  $7,5 \dots 10,4$ ) и ECLAM (исходный показатель,  $M \pm SD$ :  $5,3 \pm 2,8$ ; 95% доверительный интервал для  $M$  –  $4,6 \dots 6,0$ ), а также по критериям, предложенным В.А. Насоновой (1985 г.): низкая – 9, умеренная – 34, высокая – 17 человек. Повреждение (необратимые изменения в состоянии здоровья) измерялось с помощью индекса SLICC/ACR (исходный показатель,  $M \pm SD$ :  $1,9 \pm 1,7$ ; 95% доверительный интервал для  $M$  –  $1,5 \dots 2,4$ ). При оценке течения СКВ по критериям В.А. Насоновой были получены следующие результаты: у 2 пациентов имело место острое течение СКВ, у 44 – подострое, у 14 – хроническое.

Под наблюдением находилось 83 больных с достоверным диагнозом ССД, в том числе 81 (97,6%) – женщина и 2 (2,4%) мужчин. Средний возраст больных ССД составил  $50,3 \pm 11,9$  лет, продолжительность заболевания  $8,3 \pm 7,06$  лет. У 49 (59%) больных диагностировано подострое течение процесса, у 28 – хроническое, а у 6 пациентов – острое. I (начальная) стадия болезни выявлена у 11, II стадия (развернутая) – у 63, III поздняя (терминальная) – у 9 пациентов. Согласно индексам активности болезни, разработанным Европейской группой по изучению ССД [6], I степень активности (0–3 балла) диагностирована у 23, II (3,5–6 баллов) – у 46, III (более 6,5) – у 14 человек.

У всех больных определялся модифицированный кожный счет, оцениваемый в баллах (от 0 до 3) в 17 областях тела [5]. Среднее значение кожного счета составило  $12,37 \pm 7,18$  баллов (таблица).

**Выраженность кожного счета в зависимости от степени активности болезни**

Степень активности	M	m	SD	Me	95% ДИ для M	IQR
I ( $n = 23$ )	5,91	0,43	2,04	6,00	5,03...6,797	4,00
II ( $n = 46$ )	12,61	0,74	4,99	12,0	11,13...14,09	6,00
III ( $n = 14$ )	22,21	1,95	7,31	21,0	17,99...24,43	10,0

Примечание:  $M$  – среднее значение,  $m$  – ошибка репрезентативности,  $SD$  – стандартное отклонение,  $Me$  – медиана, ДИ – доверительный интервал, IQR – межквартильный размах,  $n$  – количество больных.

С целью выявления тяжести течения болезни также определяли степень выраженности висцеральных поражений, используя критерии, предложенные в клинических рекомендациях Ассоциации ревматологов России. Было диагностировано 47 (56,6%) больных с I стадией выраженности, 28 (33,7%) – со II стадией и 8 (9,6%) – с III стадией.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц (17 женщин и 13 мужчин в возрасте от 25 до 47 лет).

Антитела к ПНФ (анти-ПНФ), ГДА (анти-ГДА), АДА (анти-АДА) определяли в сыворотке крови по модифицированной методике иммуноферментного анализа (Гонтарь И.П., 2002) с использованием иммобилизованных магнитоуправляемых антиген-

ных наносистем (АНС) на основе соответствующего фермента в качестве антигенной матрицы. В качестве антигена использовались коммерческие препараты ПНФ, АДА и ГДА («Sigma», США). Иммобилизацию проводили методом эмульсионной полимеризации в потоке газообразного азота с включением магнитного материала в структуру полиакриламидного геля. Результаты учитывали на многоканальном микропланшетном спектрофотометре при длине волны 450 нм и выражали в единицах оптической плотности (Ед). Результаты считались положительными при превышении в дублированных образцах средних показателей оптической плотности средних значений нормальных сывороток (30 здоровых доноров крови) не менее чем на 2 стандартных отклонения.

Статистический анализ экспериментальных данных выполнялся с помощью программного пакета «STATISTICA 6.0 FOR WINDOWS» (StatSoft Inc., USA). Представление описательных статистик и выбор статистических критериев производились исходя из цели исследования, решаемых задач и рекомендаций руководства по биостатистике. Результат считался достоверным при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

#### Системная красная волчанка

Анти-ПНФ были выявлены у 25 (41,7%) больных СКВ и коррелировали с увеличением индекса SLEDAI ( $p = 0,012$ ) и активностью ПНФ в сыворотке крови ( $r = -0,72$ ;  $p < 0,001$ ). В группе больных СКВ, имеющих повышенные уровни анти-ПНФ, наблюдалось достоверно более частое поражение почек (хи квадрат с поправкой Йетса = 7,34,  $p = 0,006$ ) и сердечно-сосудистой системы (хи квадрат с поправкой Йетса = 3,78,  $p = 0,048$ ). Несколько чаще, но статистически незначимо, у больных с наличием анти-ПНФ отмечалось поражение мышц ( $p = 0,064$ ). Более частое обнаружение анти-ПНФ у больных СКВ с поражением почек, положительная корреляционная связь с величиной протеинурии при этом заболевании, а также положительная динамика уровня анти-ПНФ на фоне терапии могут служить косвенными доказательствами важной роли данных антител в патогенезе нефропатии при СКВ. Наряду с этим, при анализе подгрупп больных СКВ с продолжительностью заболевания менее 1 года анти-ПНФ были обнаружены у 40% (2 из 5) больных.

Антитела к АДА были обнаружены у 22 больных СКВ (36,7%). При анализе зависимостей уровня анти-АДА была выявлена тесная связь с активностью СКВ: коэффициент корреляции с индексами активности SLEDAI и ECLAM составил 0,312 ( $p = 0,017$ ) и 0,328 ( $p = 0,009$ ), соответственно. Уровень анти-АДА ( $M \pm SD$ ) у больных с умеренной ( $0,132 \pm 0,076$ ) и высокой ( $0,154 \pm 0,082$ ) активностью был значимо выше, чем у больных с низкой активностью СКВ ( $0,067 \pm 0,023$ ). В группе больных СКВ было отмечено, что антитела к фосфолипидам класса IgG чаще и в более высоком титре обнаруживались у анти-АДА-позитивных пациентов, чем у анти-АДА-негативных больных СКВ ( $\chi^2 = 6,4$ ;  $p < 0,02$ ). Принимая во внимание, что определенная часть АДА сосредоточена во фракции плазматических мембран эритроцитов и тромбоцитов в виде комплекса с гликопротеидами, представляется вероятным возможность конформационного воздействия анти-АДА

на  $\beta_2$ -гликопротеин-I, что способствует экспрессии «скрытых» эпитопов в молекуле  $\beta_2$ -гликопротеин-I и индукции синтеза антифосфолипидных антител.

При СКВ отмечена положительная корреляция уровня анти-ГДА со значениями индекса SLEDAI ( $r = 0,361$ ) и отрицательная корреляция с биохимической активностью гуаниндезаминазы в сыворотке крови ( $r = -0,35$ ). Наиболее высокие уровни анти-ГДА отмечались у больных СКВ с поражением печени ( $p = 0,024$ ) и у больных с выраженным цитопеническим синдромом ( $p = 0,039$ ).

#### Системная склеродермия

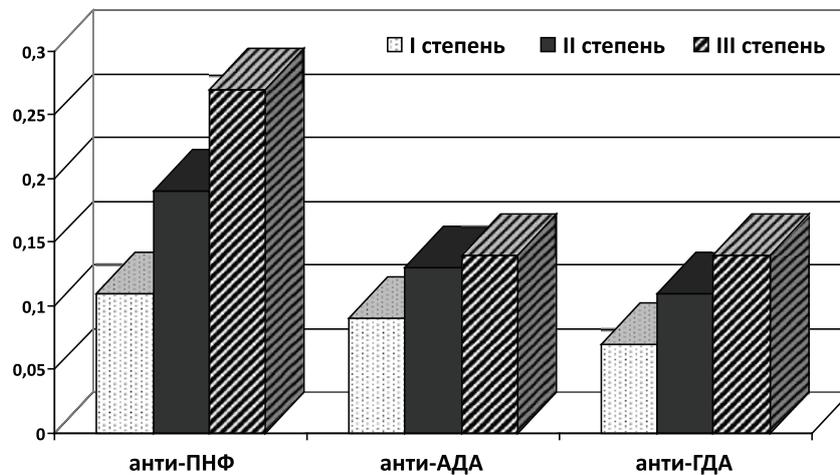
При ССД повышенные уровни антител к ПНФ, АДА и ГДА были выявлены у 30 (36%), 45 (54,2%) и 44 (53%) человек (соответственно).

При анализе зависимостей уровней изучаемых антител была выявлена тесная связь с активностью ССД. В ходе работы были выявлены статистически значимые корреляционные связи между уровнем всех изучаемых антител (кроме анти-АДА) и активностью патологического процесса ( $p < 0,005$ ). Определение степени активности патологического процесса у больных ССД остается в настоящее время спорным вопросом, окончательно нерешенным. В практическом здравоохранении для определения активности заболевания, как правило, во внимание принимается узкий круг определенных показателей (чаще всего, например, СОЭ и С-реактивный белок), что может способствовать назначению не всегда адекватной терапии. В настоящее время целесообразно комплексно оценивать выраженность поражения при ССД.

Европейской группой по изучению ССД разработаны и предложены критерии активности ССД по балльной системе оценки разных клинических проявлений заболевания. У больных, набравших 0–3 балла устанавливается I степень активности, 3,5–6 баллов – II степень активности, более 6,5 – III. В соответствии с этими критериями I степень активности диагностирована у 23 (27,7%) из наблюдавшихся нами пациентов, II – у 46 (55,4%), III – у 14 (16,9%). При сравнении больных с разной степенью активности, определенной по балльной системе, получены статистически значимые отличия между изучаемыми показателями для анти-ПНФ (между I и II степенями активности,  $M(SD)$ :  $0,11 \pm 0,06$  и  $0,19 \pm 0,09$ ,  $U$ -test = 242,  $p = 0,0003$ ; между II и III степенями активности,  $M(SD)$ :  $0,19 \pm 0,09$  и  $0,27 \pm 0,06$ ,  $U$ -test = 143,  $p = 0,002$ ). При сравнении уровней анти-АДА и анти-ГДА

в группах больных ССД с разной степенью активности выявлена тенденция к увеличению количества антител по мере нараста-

ния активности патологического процесса, но отличия не были статистически значимыми (рисунок).



Уровень антител к ферментам пуринового метаболизма в зависимости от степени активности ССД

Наряду с этим в группе больных ССД, позитивных по анти-ПНФ, статистически значимо чаще выявлялись поражения сердца ( $\chi^2$  с поправкой Йетса = 4,16,  $p = 0,041$ ), легких ( $\chi^2$  с поправкой Йетса = 3,46,  $p = 0,049$ ), анемия ( $\chi^2$  с поправкой Йетса = 6,95,  $p = 0,008$ ), выраженный синдром Рейно ( $\chi^2$  с поправкой Йетса = 8,74,  $p = 0,004$ ). Было выявлено, что все больные с высоким содержанием антител к ПНФ имели высокую степень синдрома Рейно (II – IV), наличие которого приводит к ишемии и, следовательно, гипоксии тканей [1]. В условиях гипоксии происходит перестройка метаболизма пуринов по катаболическому пути и, как следствие этого, наблюдается накопление пуриновых нуклеозидов и оснований, как в клеточном, так и во внеклеточном пространстве, идет избыточное образование гипоксантина и ксантина, снижается или прекращается синтез АТФ в гепатоцитах. Выраженность происходящих явлений может быть связана и с изменением активности ферментов пуринового метаболизма при ССД, в результате которых происходит усиление перекисидации мембранных структур, апоптоза клеток, что при снижении антиоксидантной защиты, в том числе вследствие образования антител к ферментам, наблюдающейся при системных заболеваниях соединительной ткани, способствует развитию различной висцеральной патологии [3].

В группе больных, позитивных по анти-АДА, статистически значимо чаще выявлялось поражение печени ( $\chi^2$  с поправкой Йетса = 5,47,  $p = 0,02$ ) и почек ( $\chi^2$  с поправкой Йетса = 2,93,  $p = 0,09$ ).

В группе больных, позитивных по анти-ГДА, статистически значимо чаще выявлялось поражение печени ( $\chi^2$  с поправкой Йетса = 18,95,  $p = 0,001$ ) и анемия ( $\chi^2$  с поправкой Йетса = 6,92,  $p = 0,009$ ).

В нормальных условиях собственные белки приводят к развитию естественной толерантности, так как основные антигенные детерминанты собственных белков распознаются Т-клетками, следовательно, не могут вызвать образование антител. В случае изменения конформации белка на его поверхности появляются «скрытые эпитопы», т.е. те антигенные детерминанты, которые не участвовали в процессе выработки иммунологической толерантности, а значит, распознаются как чужеродные антигены [8]. Конформационные изменения структуры белка могут происходить в результате разных причин, например, изменение биохимических параметров окружающей среды (рН, окисление SH-групп и т.д.). Одной из таких возможных причин могут явиться активные формы кислорода (АФК) и усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ). При диффузных болезнях соединительной ткани имеет место накопление АФК, вторичных свободнорадикальных продуктов, которые активно реагируют с молекулами в ближайшем окружении [7]. В результате этих процессов происходит усиление перекисидации мембранных структур, апоптоза клеток, что при снижении антиоксидантной защиты, наблюдающейся при СКВ и ССД [3], способствует развитию различной висцеральной патологии. Помимо этого, апоптоз, приводящий к усилению секвестрации аутоантигенов в апоптотические тельца, будет

способствовать срыву толерантности и увеличению выработки аутоантител.

Иммунные нарушения и изменения биохимических процессов неразрывно связаны. Так, с одной стороны, иммунные комплексы, находясь в кровеносном русле, в различных органах, способствуют развитию воспалительной реакции с привлечением полиморфно-ядерных нейтрофилов. При этом происходит высвобождение большого количества лизосомальных ферментов, коллагеназы, которые оказывают повреждающее действие на протеогликаны, коллаген и другие структурные компоненты соединительной ткани [2]. Дополнительным стимулятором макрофагов также служат лимфокины, высвобождаемые из активированных Т-клеток.

С другой стороны, активация макрофагов способствует гиперпродукции АФК. Чрезмерное образование свободных радикалов, вызывая повреждение мембран макрофагов, эритроцитов и других клеточных структур, способствует выходу в экстрацеллюлярное пространство многих биологически активных веществ, в том числе и ферментов. Наличие антигенных свойств у ферментов обеспечивает ответную реакцию при их выходе из клетки, а воздействие различных факторов воспаления (лизосомальные ферменты, АФК, продукты ПОЛ) усиливает антигенные свойства энзимов, вследствие возможного окисления их функциональных групп.

Таким образом, АФК играют важную роль в эффекторной фазе иммунного ответа и могут способствовать развитию хронического воспалительного процесса. Кроме того, вызывая повреждение различных клеточных и тканевых структур, они способствуют аутоиммунизации организма и тем самым образованию новых иммунных комплексов. Поэтому становится понятной выявленная нами положительная корреляционная связь между активностью болезни и уровнем антителогенеза к изучаемым энзимам.

### Заключение

Внедрение инновационных методов лабораторной диагностики на основе АНС может быть использовано для определения специфических маркеров СКВ и ССД. По изменению иммунологической активности ферментов ПМ можно судить об активности патологического процесса и степени выраженности экстраартикулярных проявлений системных заболеваний. Наличие аутоантител к ферментам ПМ может свидетельствовать о глубине нарушения анаболических и деструктивных процессов у больных СКВ и ССД.

### Список литературы

1. Гусева Н.Г. Кисти – зеркало феномена Рейно // *Consilium medicum*. – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 87–90.
2. Заводовский Б.В. Влияние терапии ксидифоном на гистохимические показатели больных системной красной волчанкой / Б.В. Заводовский, И.А. Зборовская, Е.Г. Трофимова, Л.Е. Сивордова // *Научно-практическая ревматология*. – 2005. – № 3. – С. 44.
3. Зборовская И.А. Ревматические болезни и антиоксидантная система. – М.: Медицина, 2005. – 136 с.
4. Мартемьянов В.Ф. Активность энзимов пуринового метаболизма у больных склеродермией / В.Ф. Мартемьянов, Н.Б. Абрамов, С.А. Бедина, М.Ю. Стажаров, Е.Э. Мозговая, А.Б. Зборовский // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2010. – № 1. – С. 34–36.
5. Насонов Е.Л. Клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 288 с.
6. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.
7. Ahsan H. Oxygen free radicals and systemic autoimmunity / H. Ahsan, A. Ali, R. Ali // *Clin. Exp. Immunol.* – 2003. – Vol. 131, № 3. – P. 398–404.
8. Deshmukh U.S. Mechanisms of autoantibody diversification to SLE-related autoantigens / U.S. Deshmukh, F. Gaskin, J.E. Lewis, C.C. Kannapell, S.M. Fu // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2003. – Vol. 987 – P. 91–98.

### References

- 1 Guseva N.G. Kisti – zerkalo fenomena Reijno // *Consilium medicum*. 2005. T. 7, no. 2. pp. 87–90.
- 2 Zavodovskij B.V. Vlijanie terapii ksidifonom na gistokhimicheskie pokazateli bol'nykh sistemnoj krasnoj volchankoj / B.V. Zavodovskij, I.A. Zborovskaja, E.G. Trofimova, L.E. Sivorodova // *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2005. no. 3. pp. 44.
- 3 Zborovskaja I.A. Revmaticcheskie bolezni i antioksidantnaja sistema. M.: Medicina, 2005. 136 p.
- 4 Martem'janov V.F. Aktivnost' ehnzimov purinovogo metabolizma u bol'nykh sklero-dermiej / V.F. Martem'janov, N.B. Abramov, S.A. Bedina, Stazharov M.Ju., E.Eh. Mozgovaja, A.B. Zborovskij // *Rossijskij zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznej*. 2010. no. 1. pp. 34–36.
- 5 Nasonov E.L. Klinicheskie rekomendacii. Revmatologija / pod red. E.L. Nasonova. M.: GEhOTAR – Media, 2010. 288 p.
6. Revmatologija: nacional'noe rukovodstvo / pod red. E.L. Nasonova, V. A. Nasonovoj. M.: GEhOTAR-Media, 2008. 720 p.
7. Ahsan H. Oxygen free radicals and systemic autoimmunity / H. Ahsan, A. Ali, R. Ali // *Clin. Exp. Immunol.* 2003. Vol. 131, no. 3. pp. 398–404.
8. Deshmukh U.S. Mechanisms of autoantibody diversification to SLE-related autoantigens./ U.S. Deshmukh, F. Gaskin, J.E. Lewis, C.C. Kannapell, S.M. Fu // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2003. Vol. 987 pp. 91–98.

### Рецензенты:

Зборовский А.Б., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Волгоград;

Емельянов Д.Н., д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 14.08.2012.