

УДК 616.361/368-06: [616.12-018.74 + 616-002 + 616-006.327

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ, ВОСПАЛЕНИЕ И ФИБРОЗ ПРИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИИ

¹Щёктова А.П., ¹Котельникова Л.П., ²Мугатаров И.Н., ¹Федачук Н.Н.

¹ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия имени академика

Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, e-mail: psmalf@.ru;

²ГБУЗ «Клиническая медико-санитарная часть № 1», Пермь

Материал и методы. Обследовано 115 больных с гепатобилиарной патологией: 30 больных желчнокаменной болезнью (ЖКБ), 50 – с хроническим гепатитом С (ХГС), 25 – циррозом печени (ЦП), 10 – с очаговыми поражениями печени на фоне опухолей и паразитарной инвазии. В сыворотке крови исследовали оксид азота, эндотелин-1, десквамированные эндотелициты, васкулоэндотелиальный фактор роста (ВЭФР), макрофагальный хемоаттрактантный белок-1 (МХБ-1), гиалуроновую кислоту. Результаты. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях гепатобилиарной системы проявлялась достоверным снижением уровня выработки оксида азота, повышением концентрации эндотелина-1 и ВЭФР. Минимальная степень поражения эндотелия характерна для ЖКБ, умеренная выявлена при ХГС, максимальная – на фоне ЦП. Выработка МХБ-1 у больных ЖКБ и ХГС была повышена: $336,7 \pm 199,8$ пг/мл ($p < 0,001$) и $341 \pm 161,3$ пг/мл ($p < 0,001$) соответственно, а при ЦП не отличалась от контрольной группы. ЖКБ и ХГС наиболее значимо отличались по содержанию эндотелина-1 ($p < 0,001$), ХГС и ЦП – по концентрации прямого маркера фиброза печени – гиалуроновой кислоты: $70,38 \pm 52,8$ и $506,5 \pm 388,2$ нмоль/л соответственно ($p < 0,001$). При очаговых поражениях печени выявлено сочетанное повышение ВЭФР, МХБ-1 и гиалуроновой кислоты, при этом наиболее значимым показателем для дифференциации с ЦП оказался повышенный уровень МХБ-1 до $295,0 \pm 92,7$ пг/мл ($p < 0,001$). Заключение. Определение маркеров функционального состояния эндотелия, воспаления и фиброза позволяют оценить тяжесть поражения печени при заболеваниях гепатобилиарной системы.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, воспаление, фиброз, желчнокаменная болезнь (ЖКБ), хронический гепатит С (ХГС), цирроз печени (ЦП), очаговые поражения печени (ОПП), васкулоэндотелиальный фактор роста (ВЭФР), макрофагальный хемоаттрактантный белок-1 (МХБ-1), гиалуроновая кислота

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, INFLAMMATION AND FIBROSIS IN THE PRESENCE OF HEPATOBILIARY PATHOLOGY

¹Schekotova A.P., ¹Kotelnikova L.P., ²Mugatarov I.N., ¹Fedachuk N.N.

¹Perm State Academy of Medicine named after Academician E.A. Wagner, Perm, e-mail: psmalf@.ru;

²Clinical health unit № 1, Perm

Material and methods. 115 patients with hepatobiliary pathology were examined: 30 patients with cholelithiasis (CL), 50 – with chronic hepatitis C (CHC), 25 – with liver cirrhosis (LC), 10 with focal liver lesions the back-cloth of liver tumors and parasite nodules. Nitric oxide, endothelin-1, desquamated endothelial cells, vaskuloendothelial growth factor (VEGF), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), hyaluronic acid have been investigated in blood serum. Results. Endothelial dysfunction in diseases of the hepatobiliary system was manifested by significant reduction of nitric oxide levels in combination with increasing concentrations of endothelin-1 and VEGF. The minimum degree of endothelial lesions is typical for CL, moderate has been revealed in CHC, the maximum is against the LC. MCP-1 in patients with CL and CHC was significantly increased: $336,7 \pm 199,8$ pg/mL ($p < 0,001$) and $341,0 \pm 161,3$ p/ml ($p < 0,001$), respectively, at the LC the level of the cytokine was normal. At CHC compared with CL the level of endothelin-1 ($p < 0,001$) was significantly elevated, CHC and LC were significantly different in the concentration of hyaluronic acid: $70,38 \pm 52,8$ and $506,5 \pm 388,2$ nmol/l, respectively ($p < 0,001$). In focal liver lesions a combined increase of VEGF, MCP-1 and hyaluronic acid have been revealed. The most significant indicator to differentiate focal liver lesions and LC was elevated MCP-1 to $295,0 \pm 92,7$ pg/ml ($p < 0,001$). Conclusions. Determination of markers of functional state of endothelium, inflammation and fibrosis allow to assess the severity of liver damage in diseases of the hepatobiliary system.

Keywords: endothelial dysfunction, inflammation, fibrosis, cholelithiasis (CL), chronic hepatitis C (CHC), liver cirrhosis (LC), focal liver lesions, vaskuloendothelial growth factor (VEGF), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), hyaluronic acid

Среди патологий гепатобилиарной системы наиболее распространенной остается желчнокаменная болезнь (ЖКБ), заболеваемость которой в популяции составляет 20%. Известна этиологическая роль диффузных заболеваний печени, в том числе хронического гепатита и цирроза печени (ЦП), в развитии холелитиаза, который, в свою очередь, способствует прогрессированию гепатита и может сочетаться с циррозом [1]. На фоне пандемии вирусных

гепатитов в мире ожидается значительное увеличение частоты выявления хронического гепатита С (ХГС) на стадии ЦП, HCV-ассоциированной гепатоцеллюлярной карциномы и «печеночной» смерти [2]. В патогенезе гепатита и прогрессировании его в ЦП большое значение имеет нарушение внутривнутрипеченочной гемодинамики на фоне ремоделирования сосудистой системы, что может быть связано с повреждением эндотелиальной выстилки печеночных

синусоидов и развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД) [4, 6]. При этом возникает дисбаланс продукции вазоактивных цитокинов, в частности, оксида азота и эндотелина, увеличивается выработка коллагена, изменение фенестрированности синусоидов, коллагенизация пространства Диссе. Развитие соединительной ткани и процессы ремоделирования сосудистой системы печени тесно связаны с ЭД за счет усиления выработки эндотелина и фактора роста сосудистого эндотелия, которые активируют звездчатые клетки печени [7], а также наличия макрофагальной воспалительной реакции, маркером которой служит макрофагальный хемоаттрактантный белок-1 (МХБ-1) [5]. Фактор роста сосудистого эндотелия – маркер повреждения эндотелия, который свидетельствует об активации неоангиогенеза, в том числе и онкологического характера [3]. Изучение в комплексе тестов ЭД, прямого маркера фиброза печени – гиалуриновой кислоты (ГК) и МХБ-1 – ранее не проводилось. В связи с этим уточнение роли ЭД в развитии гепатобилиарной патологии остается актуальным.

Цель исследования: провести комплексную оценку функционального состояния эндотелия, маркеров фиброза и макрофагального воспаления при ЖКБ, ХГС, ЦП и очаговых поражениях печени (ОПП).

Материал и методы исследования

Обследовано 115 пациентов: 30 больных с ЖКБ, 50 пациентов с ХГС в фазе реактивации, 25 – с ЦП в исходе ХГС, 10 пациентов с ОПП, из них двое – с гепатоцеллюлярной карциномой, трое – с метастатическим поражением печени, пятеро с паразитарным поражением (4 – с эхинококкозом, 1 – с альвеококкозом). В группе пациентов с ЖКБ все больные были женского пола, средний возраст составил $53,0 \pm 12,5$ лет. Средний возраст пациентов ХГС – $35,6 \pm 10,7$ лет, мужчин было 58%, женщин – 42%. Больные ЦП в исходе вирусного гепатита С находились в фазе субкомпенсации (В класс по Чайлд-Пью). Мужчин в группе было 57%, женщин – 43%, средний возраст составил $54,5 \pm 11,7$ лет. В группе ОПП 8 пациентов были женского пола, 2 – мужского, возраст составил $50,8 \pm 12,1$ лет. Контрольная группа состояла из 34 практически здоровых лиц, не имеющих в анамнезе заболеваний печени. Женщин было 25, мужчин – 9 человек, средний возраст – $35,9 \pm 10,9$ лет. В предыдущих работах нами установлено, что выраженность ЭД при заболеваниях печени не зависит от возраста и пола больных.

Критериями исключения из исследования были заболевания и состояния, сопровождающиеся выраженной ЭД, среди них сердечно-сосудистая патология (атеросклероз, ИБС, артериальная гипертензия, аритмии, инсульты в анамнезе), сахарный диабет, бронхиальная астма, беременность.

Помимо общеклинического и инструментально-го обследования изучали тесты оценки функционального состояния эндотелия в сыворотке крови методом

иммуноферментного анализа (ИФА): общий оксид азота (ОА) (SYSTEMS, США), эндотелин-1 (Эт-1) (BIOMEDICA CRUPPE, США), васкулоэндотелиальный фактор роста (ВЭФР) (Вектор-Бест, г. Новосибирск). Проводили подсчет количества десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ) в плазме крови по методу Hladovec, 1978 г. Определяли концентрацию гиалуриновой кислоты (ГК) (BSM Diagnostics, США) и макрофагального хемоаттрактантного белка-1 (МХБ-1) (Вектор-Бест, Новосибирск) методом ИФА.

В группах больных ЖКБ и ОПП проведено морфологическое исследование биоптатов печени, взятых во время операции.

Результаты обработаны при помощи пакета программ Statistica 6.0 Microsoft и Office Excell 2003. Статистическую обработку данных проводили методом вариационной статистики с применением *t*-критерия Стьюдента. Для описания полученных количественных признаков, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое (M) \pm одно среднее квадратичное стандартное отклонение (σ). Различия между выборками считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При исследовании комплекса лабораторных тестов функционального состояния эндотелия в целом при ГБП выявлены достоверные отличия от показателей контрольной группы, что свидетельствует о наличии поражения эндотелия на фоне ЖКБ, ХВГС, ЦП и ОПП (табл. 1). Дисфункция эндотелия проявлялась достоверным снижением уровня выработки ОА до $15,8 \pm 3,7$ мкмоль/л ($p < 0,001$) в сочетании с повышением концентрации Эт-1 до $0,74 \pm 0,18$ фмоль/л ($p < 0,001$), что указывает на дисбаланс вазоактивных соединений, нарушение кровообращения в печени, что может вносить вклад в формирование портальной гипертензии [4, 6]. Эт-1 также стимулирует развитие соединительной ткани в печени [7]. У пациентов с ГБП повышены показатели ДЭЦ ($p < 0,001$) и ВЭФР ($p < 0,001$), относящиеся собственно к маркерам повреждения эндотелия и свидетельствующие о слушивании эндотелиоцитов и неоангиогенезе. ВЭФР помимо активации образования дополнительных сосудов в печени на фоне воспалительного процесса является также стимулятором фиброза [3].

Проанализированы маркеры поражения эндотелия в группах больных ЖКБ, ХВГС, ЦП и ОПП. Снижение при ХГ и ЦП уровня ОА до $18,7 \pm 3,02$ и $13,07 \pm 4,52$ мкмоль/л соответственно сочеталось с повышением концентрации Эт-1 ($p_{2,3} < 0,001$), причем этот дисбаланс был более значимым при ЦП (табл. 2). У больных с ЖКБ также выявлено снижение выработки ОА ($p_1 < 0,001$), но концентрация Эт-1 не отличалась зна-

чимо от таковой у здоровых. Увеличение количества ДЭЦ было отмечено во всех группах пациентов по сравнению с группой

контроля ($p_{1,2,4,6} < 0,001$), максимально выраженное повышение выявлено при ОПП – $8,71 \pm 2,36 \cdot 10^4/\text{л}$.

Таблица 1

Показатели функционального состояния эндотелия, МХБ-1 и ГК у больных с гепатобилиарной патологией ($M \pm \sigma$)

Показатели	Контрольная группа ($n = 34$)	ГБП ($n = 85$)	p
ОА, мкмоль/л	$29,43 \pm 3,34$	$15,8 \pm 3,7$	$< 0,001$
Эт-1, фмоль/л	$0,3 \pm 0,13$	$0,74 \pm 0,18$	$< 0,001$
ДЭЦ, $10^4/\text{л}$	$3,02 \pm 1,21$	$7,01 \pm 1,92$	$< 0,001$
ВЭФР, пг/мл	$158,86 \pm 72,83$	$297,8 \pm 115,1$	$< 0,001$
МХБ-1, пг/мл	$154,5 \pm 77,5$	$263,3 \pm 146,5$	$< 0,001$
ГК, пг/мл	$17,8 \pm 17,0$	$272,7 \pm 231,0$	$< 0,001$

Примечание: p – значимость различий в сравниваемых группах.

Таблица 2

Показатели функционального состояния эндотелия, МХБ-1 и ГК у больных с гепатобилиарной патологией ($M \pm \sigma$)

Показатели	Контроль $n = 34$	ЖКБ $n = 30$	p_1	ХГ $n = 50$	p_2	p_3	ЦП $n = 25$	p_4	p_5	ОПП $n = 10$	p_6	p_7
ОА, мкмоль/л	$29,43 \pm 3,34$	$17,7 \pm 7,1$	$< 0,001$	$18,7 \pm 3,0$	$< 0,001$	0,38	$13,07 \pm 4,52$	$< 0,001$	$< 0,001$	$16,9 \pm 6,7$	$< 0,001$	0,08
Эт-1, фмоль/л	$0,3 \pm 0,13$	$0,41 \pm 0,20$	0,1	$0,68 \pm 0,23$	$< 0,001$	$< 0,001$	$0,8 \pm 0,24$	$< 0,001$	0,039	$0,62 \pm 0,22$	$< 0,001$	0,09
ДЭЦ, $10^4/\text{л}$	$3,02 \pm 1,21$	$5,5 \pm 2,3$	$< 0,001$	$5,89 \pm 1,18$	$< 0,001$	0,3	$8,12 \pm 2,67$	$< 0,001$	$< 0,001$	$8,71 \pm 2,36$	$< 0,001$	0,6
ВЭФР, пг/мл	$158,9 \pm 72,8$	$265,0 \pm 262,9$	0,1	$249,5 \pm 94,5$	0,003	0,7	$375,0 \pm 116,6$	$< 0,001$	$< 0,001$	$335,9 \pm 198,2$	$< 0,001$	0,32
МХБ-1, пг/мл	$154,5 \pm 77,5$	$341,0 \pm 161,3$	$< 0,001$	$336,7 \pm 199,8$	0,03	0,9	$147,9 \pm 89,8$	0,8	$< 0,001$	$295,0 \pm 92,7$	$< 0,001$	$< 0,001$
ГК, пг/мл	$17,8 \pm 17,0$	–	–	$70,4 \pm 52,8$	0,002	–	$506,5 \pm 388,2$	$< 0,001$	$< 0,001$	$241,4 \pm 252,0$	$< 0,001$	0,055

Примечания: p_1 – значимость различий в группах здоровых и больных с ЖКБ; p_2 – значимость различий в группах здоровых и больных ХГ; p_3 – значимость различий в группах больных с ЖКБ и ХГ; p_4 – значимость различий в группах здоровых и больных с ЦП; p_5 – значимость различий в группах больных с ХГ и ЦП; p_6 – значимость различий в группах здоровых и больных с ОПП; p_7 – значимость различий в группах больных с ЦП и ОПП.

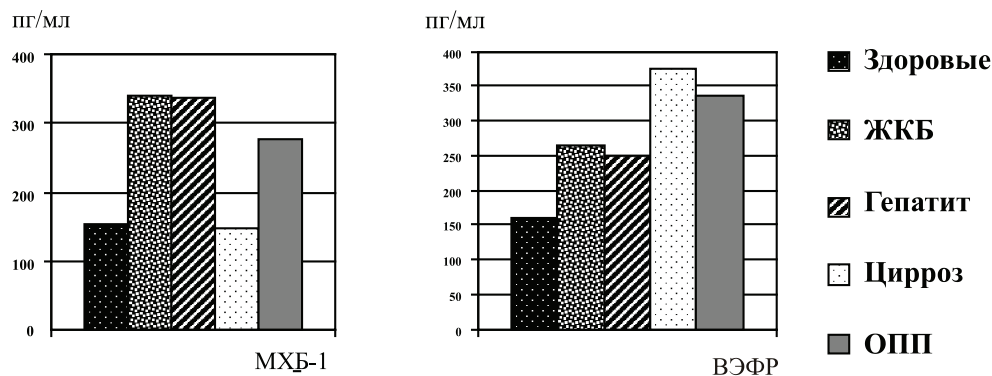
ВЭФР у пациентов с диффузными заболеваниями печени был достоверно повышен, причем более выраженное увеличение концентрации этого пептида наблюдалось при ЦП по сравнению с ХГ ($p_5 < 0,001$), что указывает на значительную перестройку сосудистой архитектоники органа у больных ЦП. Медиана концентрации ВЭФР сопоставима у пациентов с ЖКБ и ХГ, но из-за большого разброса показателей в группе ЖКБ отличия от контрольной группы были не достоверны (рисунок).

Тем не менее повышение ВЭФР у ряда больных с ЖКБ свидетельствует развитию вторичного гепатита на фоне хронического воспалительного процесса в желчевыводящих путях, который по результатам морфологического исследования печени диагностирован у всех пациентов данной группы. В 83% случаев была выявлена минимальная степень активности хронического гепатита, у 17% – умеренная степень активности.

При ЖКБ из тестов ЭД достоверно был снижен ОА и повышен Эт-1. У больных ХГС

все показатели достоверно отличались от группы контроля. При ЦП маркеры ЭД были изменены еще в большей степени и достоверно отличались не только от здоровых, но и от показателей пациентов с ХГС. На фоне ОПП изменения состояния эндотелия были близки к результатам при хронических вирусных заболеваниях печени, достоверных отличий с ХГС и ЦП не выявлено.

Таким образом, дисбаланс различной степени выраженности между выработкой важнейшего вазодиллятора – ОА и вазоконстриктора – Эт-1, который обнаружен у пациентов всех групп наблюдения, свидетельствует о нарушении кровообращения в печени и согласуется с данными литературы [4, 6]. При этом повышение выработки Эт-1 и ВЭФР способствуют прогрессированию хронического поражения печени при ГБП за счет активации фиброза и неоангиогенеза [3, 7]. Степень выраженности ЭД может отражать тяжесть поражения печени при ЖКБ, ХГС и ЦП.



Средние концентрации МХБ-1 и ВЭФР при ЖКБ, ХГ, ЦП и ОПП

При исследовании показателя неспецифического иммунитета – МХБ-1 у больных ЖКБ и ХГС выявлено повышение содержания в крови этого цитокина, стимулирующего хемотаксис моноцитов и макрофагов в зону воспаления: $341,0 \pm 199,8$ и $336,7 \pm 161,3$ пг/мл соответственно ($p_{1,2} < 0,001$) по сравнению с группой практически здоровых лиц (см. табл. 2). Полученные данные свидетельствуют о стимуляции макрофагального воспалительного ответа как на фоне вторичного воспаления в стенке желчного пузыря и развития реактивного гепатита при ЖКБ, так и при хронической вирусной инфекции в фазе реактивации. При ЦП концентрация МХБ-1 не отличалась от значений контрольной группы, что отражает уменьшение макрофагального компонента воспалительного процесса на фоне прогрессирования фиброза в печени (см. рисунок). При ОПП уровень МХБ-1 был выше показателей контрольной группы ($p_6 = 0,007$) и уровня при ЦП ($p_7 = 0,005$), но ниже, чем при ЖКБ и ХГС, что отражает умеренную макрофагальную активацию в равной степени при опухолях и паразитарных поражениях печени.

Прогрессирующее течение хронических заболеваний печени обусловлено развитием фиброза в органе [7]. При обследовании пациентов с ГБП показатель фиброза – ГК – значительно превышал норму (см. табл. 1). Концентрация ГК, присутствующей в экстрацеллюлярном матриксе, при ХГС и особенно при ЦП была высокой – $70,38 \pm 52,8$ нмоль/л ($p_2 = 0,002$) и $506,5 \pm 388,2$ нмоль/л ($p_4 < 0,001$) соответственно, различия между группами были статистически достоверными ($p_5 < 0,001$) (см. табл. 2). У пациентов с ХГС повышенное содержание ГК отражает начало активации фиброза при хроническом воспалении в печени. У больных с ОПП в целом уровень ГК был повы-

шен не только по сравнению со здоровыми ($p_6 < 0,001$), но и с группой ХГС, при сравнении с данными пациентов с ЦП показатели в среднем были ниже, хотя и не достоверно. Особенно высоким было содержание ГК при гепатоцеллюлярной карциноме, развившейся на фоне ЦП у двух больных. При метастатическом поражении печени у трех пациентов выявлено незначительное повышение этого маркера фиброза печени, что может свидетельствовать о повреждении и процессах перестройки соединительной ткани на фоне ЭД и реактивного воспаления. У пациентов с паразитарными процессами в печени концентрации ГК в крови также была увеличена.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о сходных проявлениях поражения эндотелия как при ЖКБ, хронических вирусных заболеваниях печени, так и у больных с очаговыми процессами в печени. Эти заболевания протекают с первичным либо вторичным поражением паренхимы печени на фоне воспалительной активности и функциональных нарушений гепатоцитов, что способствует развитию ЭД, ухудшению кровообращения в печени, развитию фиброза на разных этапах прогрессирования заболеваний гепатобилиарной системы. Выраженность эндотелиальных нарушений адекватно отражают тяжесть поражения печени при гепатобилиарной патологии: минимальная степень ЭД характерна для ЖКБ, умеренная выявлена при гепатите, максимальные признаки поражения эндотелия выявлены на фоне ЦП и ОПП. Пациенты с ЖКБ и ХГС наиболее значительно отличаются по содержанию уровня ЭТ-1, что свидетельствует о более выраженных нарушениях кровообращения в печени на фоне вирусного гепатита. Для стратификации гепатита и ЦП наиболее достоверно

определение концентрации прямого маркера фиброза печени – гиалуриновой кислоты, резко повышенной на фоне образования грубой соединительной ткани в печени при циррозе и снижения до нормы концентрации МХБ-1. При очаговых заболеваниях печени выявлено сочетанное повышение ВЭФР, МХБ-1 и ГК, что свидетельствует о процессах неоангиогенеза, макрофагального воспаления и реактивного фиброза на опухолевое и паразитарное поражение печени. Наиболее значимым показателем для дифференциации цирроза и очаговых процессов оказался повышенный уровень МХБ-1.

Таким образом, определение маркеров функционального состояния эндотелия, воспаления и фиброза может быть полезным для оценки тяжести поражения печени и дифференциальной диагностики при заболеваниях гепатобилирной системы.

Список литературы

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и жёлчных путей: практич. рук.; пер. с англ. / под ред. З. Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2002. – 864 р.
2. Berkes J., Cofler S. J. Global epidemiology of HCV infection // *Curr. Hop. Rep.* – 2005. – Vol. 4, № 4. – P. 125–129.
3. Helaly G.F., Abou Shamaa L.A. Influence of hepatitis C virus infection on circulating levels of sICAM-1 and VEGF in patients with hepatitis C and hepatocellular carcinoma (HCC) and their role in enhancing detection of HCC // *Egypt J. Immunol.* – 2006. – Vol. 13, № 1. – P. 27–38.
4. Helmy A., Newby D.E., Jalan R. Enhanced vasodilatation to endothelin antagonism in patient with compensated cirrhosis and the role of nitric oxide // *Gut.* – 2003. – Vol. 52. –P. 410–415.

5. Heymann F., Trautwein C., Tacke F. Monocytes and macrophages as cellular targets in liver fibrosis // *Inflamm Allergy Drug Targets.* – 2009. – Vol. 8, № 4. – P. 307–318.

6. Liu F., Li X.J., Lie Mei C. Plasma endothelin in patients with endotoxemia and dynamic comparison between vasoconstrictor and vasodilator in cirrhotic patients// *China World J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 7, № 1. – P. 126–127.

7. Wynn A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis // *J Pathol.* – 2008. – Vol. 214. – P. 199–210.

References

1. Sherlock Sh., Duli Dzh. *Zabolevaniya pecheni i zhelchnykh putey: praktich. ruk.; per. s angl. Pod red. Z.G. Aprosinoj, N.A. Mukhina.* M.: GEOTAR-mediya, 2002. 864 p.
2. Berkes J., Cofler S. J. *Curr. Hop. Rep.*, 2005, Vol. 4, no 4, pp. 125 – 129.
3. Helaly G.F., Abou Shamaa L.A. *Egypt J. Immunol.*, 2006, Vol. 13, no 1, pp. 27–38.
4. Helmy A., Newby D.E., Jalan R. *Gut.*, 2003, Vol. 52, pp. 410–415.
5. Heymann F., Trautwein C., Tacke F. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2009, Vol. 8, no 4, pp. 307–318.
6. Liu F., Li X.J., Lie Mei C. *China World J. Gastroenterol.*, 2001, Vol. 7, no 1, pp. 126–127.
7. Wynn A. *J Pathol*, 2008, Vol. 214, pp. 199–210.

Рецензенты:

Устинова О.Ю., д.м.н., профессор, заместитель директора по лечебной работе, ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь;

Самарцев В.А., д.м.н., профессор, заместитель главного врача по хирургии, ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница № 4», г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 07.05.2013.