

Е.В.Пруткина¹, А.В.Сенн^{1,2}, Н.Н.Цыбиков¹, Н.Н.Чарторижская^{1,2}

Особенности экспрессии дефензинов в легких при остром респираторном дистресс-синдроме на фоне гриппозной пневмонии

1 – ГБОУ ВПО "Читинская государственная медицинская академия" Минздрава России: 672090, Чита, ул. Горького, 39а;

2 – ГУЗ "Забайкальское краевое патологоанатомическое бюро": 672000, Чита, ул. Матвеева, 64

E.V.Prutkina, A.V.Sepp, N.N.Tsybikov, N.N.Chartorizhskaya

Expression of defensins in the lungs in acute respiratory distress syndrome associated with influenza pneumonia

Summary

We investigated paraffin slices of the lungs from 35 people died during the 2009 epidemic of influenza A / H1N1. The exudative stage of acute respiratory distress syndrome (ARDS) was diagnosed in 10 cases, the proliferative stage in 16 and the fibrotic stage in 9 cases. Expression of α -defensins (HNP 1–3) in lung tissue was determined by the immunohistochemistry. The highest HNP 1–3 expression level was found during the exudative stage in neutrophils; it was similar in macrophages and alveolocytes type 2. α -defensins were also expressed by the epithelium of terminal bronchioles. During the proliferative stage, the HNP 1–3 expression in neutrophils remained at the high level, it was increased in alveolocytes type 2 and was unchanged in macrophages. During this stage, HNP 1–3 additionally expressed by immature alveolocytes and squamous metaplasia epithelial cells in the terminal bronchioles. During the fibrotic stage, the HNP 1–3 expression in neutrophils was reduced but remained the highest in comparison with that in the other cells; it did not changed in the alveolocytes type 2 and the macrophages. In this stage, HNP 1–3 also expressed in proliferating fibroblasts.

Key words: α -defensins, lung tissue, acute respiratory distress syndrome, influenza A / H1N1.

Резюме

Были исследованы парафиновые срезы легких 35 погибших во время эпидемии гриппа А / H1N1. В 10 случаях была диагностирована экссудативная, в 16 – пролиферативная и в 9 – фибротическая стадия острого респираторного дистресс-синдрома. Методом иммуногистохимии в срезах определялась экспрессия α -дефензинов (HNP 1–3) клетками легких. Было обнаружено, что в экссудативную стадию наибольшая экспрессия HNP 1–3 отмечается в нейтрофилах; в макрофагах и альвеолоцитах 2-го типа она одинаковая, кроме того, α -дефензины экспрессирует эпителий терминальных отделов бронхиол. В пролиферативную стадию экспрессия HNP 1–3 в нейтрофилах остается на прежнем высоком уровне, в альвеолоцитах 2-го типа она увеличивается, в макрофагах – остается неизменной. В этот период HNP 1–3 дополнительно экспрессируют незрелые альвеолоциты, эпителий терминальных отделов бронхиол в состоянии плоскоклеточной метаплазии. В фибротическую стадию экспрессия HNP 1–3 нейтрофилами уменьшается, но остается самой высокой по сравнению с остальными клетками, в альвеолоцитах 2-го типа и макрофагах она остается на прежнем уровне. В эту фазу HNP 1–3 дополнительно экспрессируют фибробласты в состоянии пролиферации.

Ключевые слова: α -дефензины, клетки легких, острый респираторный дистресс-синдром, грипп А / H1N1.

Прошедшая эпидемия высокопатогенного гриппа А / H1N1, как и прогнозировалось [1], вновь указала на актуальность проблемы острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) – непосредственной причины летальных исходов [2–4]. С 90-х гг. XX века выделяют раннюю, трудно диагностируемую стадию ОРДС – острое повреждение легких (ОПЛ). В настоящее время ОПЛ / ОРДС устанавливается на основании таких критериев, как наличие факторов риска, острое начало, билатеральные инфильтраты на рентгенограмме легких, отсутствие левожелудочковой недостаточности [1, 5]. "Разделом" между обратимым ОПЛ и ОРДС является индекс артериальной гипоксемии, который является неспецифичным, т. к. зависит от многих, в т. ч. внелегочных причин. При таком подходе постановка диагноза и прогноз возможны только при уже развившемся синдроме, в связи с этим поиск предикторов развития ОПЛ и прогностических маркеров его перехода в ОРДС

является актуальным направлением фундаментальных исследований в пульмонологии [5, 6].

Ключевым звеном развития ОПЛ является выраженная адгезия нейтрофилов к эндотелию сосудов малого круга кровообращения и инфильтрация ими паренхимы легких. В итоге происходит гиперактивация полиморфноядерных гранулоцитов с высвобождением аутоагрессивных медиаторов в экстраклеточное пространство и кровоток, влекущее за собой повреждение легочных структур и развитие системной воспалительной реакции [1, 5]. В связи с этим ферменты нейтрофилов активно изучаются в качестве возможных предикторов развития ОПЛ [5, 6].

Одним из специфических маркеров системной активации нейтрофилов считаются α -дефензины (*human neutrophils peptide* – HNP 1–3). HNP 1–3 составляют 30–50 % от общего содержания белка азурофильных гранул нейтрофилов, в небольших количествах они также обнаружены в НК-клетках,

T- и B-лимфоцитах, макрофагах, эпителии [7]. Дефензины обладают микробицидным эффектом, участвуют в иммунных реакциях, репарации, гемостазе [7, 8]. Изучение динамики содержания HNP 1–3 в крови при ОПЛ / ОРДС дало неоднозначные результаты. Одни исследования свидетельствуют о повышении концентрации пептидов, которое авторы связывают с развитием системной воспалительной реакции [7], другие, напротив, выявили разнонаправленные сдвиги, вплоть до уменьшения их содержания [4]. Поэтому роль HNP 1–3 в патогенезе ОПЛ / ОРДС требует уточнения, при этом более точное представление можно получить, исследуя экспрессию пептидов непосредственно в месте развития процесса. В связи с этим целью работы явилось определение экспрессии HNP 1–3 различными клетками в легких в зависимости от фазы развития ОРДС на фоне гриппозной пневмонии.

Материалы и методы

В исследовании были использованы парафиновые блоки секционного материала 35 больных, погибших во время эпидемии гриппа А / H1N1 2009–2010 гг. в Забайкальском крае. Среди них было 16 мужчин и 19 женщин в возрасте от 18 до 45 лет. У всех больных диагноз гриппа А / H1N1 был дополнительно подтвержден посмертно путем обнаружения в секционных образцах тканей антигенов вируса методом полимеразной цепной реакции. Анализировались протоколы патологоанатомических исследований и патологоанатомические диагнозы аутопсий, учитывалось наличие сочетанной, фоновой и сопутствующей патологии. Вирусная пневмония была выявлена у 26 человек (74 %), вирусно-бактериальная – у 9 (26 %), во всех случаях были обнаружены патоморфологические маркеры ОРДС. Наиболее частой причиной ко-инфекции являлся *Staphylococcus aureus* [3]. Погибшие были разделены на 3 группы: 1-я ($n = 10$) – имеющие морфологические маркеры экссудативной (острой) стадии ОРДС; 2-я ($n = 16$) – соответствующие критериям пролиферативной (подострой) фазы; в паренхиме легких больных 3-й группы ($n = 9$) были выявлены начальные признаки фибротической стадии [5].

Иммуногистохимическое исследование выполняли на парафиновых срезах легочной паренхимы биотин-стрептавидиновым иммунопероксидазным методом. Срезы толщиной 3–4 мкм депарафинизировали и регидратировали по стандартной схеме. Для демаскировки антигенов проводили 2-кратную обработку срезов в микроволновом режиме при мощности 650 Вт в течение 15 мин с интервалом 4 мин между процедурами для охлаждения в цитратном буфере с рН 6,0 ("Dako", Дания). В качестве первичных использовали мышинные антитела к HNP 1–3 человека, клон D21 ("Hyculb biotech", Нидерланды), в рабочем разведении 1 : 250. В качестве вторичных применяли биотинилированные анти-мышинные антитела в составе рекомендованной производителем системы визуализации SPD-125 ("Spring bioscience",

США), использующей в качестве хромогена 3,3'-диаминобензидина тетрахлорид. Дополнительную докраску срезов, в частности клеточных ядер, проводили водным раствором гематоксилина Гarrisона. Величину экспрессии HNP 1–3 в срезе определяли для всех продуцирующих клеток отдельно: при 400-кратном увеличении производился подсчет не менее 100 целевых клеточных элементов в 10 случайно выбранных полях зрения. В каждом поле количественную оценку экспрессии антигена проводили в баллах по следующей шкале: отрицательный уровень – если позитивных клеток было < 10 % в поле зрения; 1 балл – при наличии 10–25 % клеток; 2 балла – 25–50 % клеток; 3 балла – 50–75 % клеток; 4 балла – в случае окрашивания > 75 % клеток [9].

Статистический анализ результатов проводили с использованием пакета программ *Biostat v. 3.03*. При сравнении групп использовали критерий χ^2 , различия считали значимыми при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде процента полей зрения с соответствующим уровнем экспрессии антигена по отношению к исследованному числу полей в срезе. Количественные данные указаны в виде медианы (*Me*) и интерквартильного интервала (25-й и 75-й перцентили).

Результаты и обсуждение

В 1-й группе погибших в случае наступления летального исхода на 1–3-и сутки от начала заболевания (5 наблюдений) в паренхиме легких реализовался комплекс морфологических изменений в виде неравномерно выраженного острого диффузного десквамативно-макрофагального альвеолита. Максимально выраженным был интерстициальный компонент отека легочной паренхимы, также отмечался диффузный, но неравномерный альвеолярный отек. В просвете альвеол отечная жидкость была со значительным количеством белка, наблюдались клетки системы мононуклеарных фагоцитов, десквамированные альвеолоциты, нейтрофилы и эритроциты. В мелких бронхах и бронхиолах помимо комплекса воспалительных изменений отмечалась трансформация мерцательного эпителия (клетки принимали "оплывшую" форму), на поверхности слизистых наблюдались наложения фибриновых пленок и слизи с эритроцитарно-лейкоцитарной примесью. В сосудах микроциркуляторного русла встречались все варианты тромбов, но значительно чаще – агрегация и сладжирование форменных элементов крови. У умерших на 5–7-е сутки от начала заболевания (5 случаев) дополнительно фиксировались "гиалиновые мембраны", отмечалось присоединение вторичной инфекции с развитием гнойно-геморрагической пневмонии, нередко формировались фокусы микроабсцедирования.

В эту фазу основными продуцентами дефензинов были полиморфноядерные лейкоциты, интерстициальные и внутриальвеолярные макрофаги, альвеолоциты 2-го типа (рис. 1). Наибольшая экспрессия HNP 1–3 отмечалась нейтрофилами (81 % полей зрения суммарно), разницы в экспрессии белка

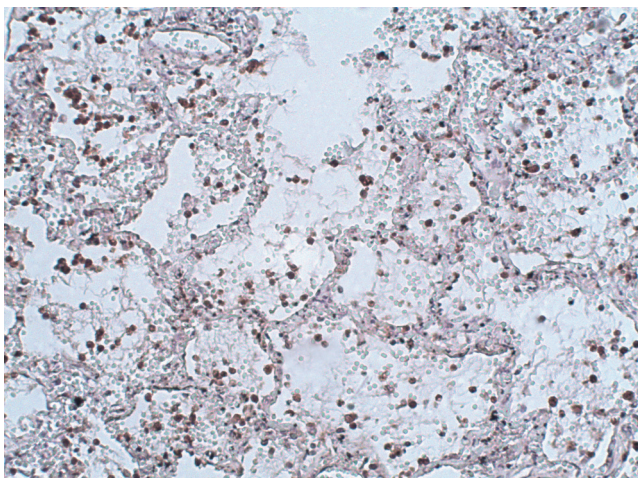


Рис. 1. Микрофото легочной паренхимы: острая (экссудативная) стадия ОРДС. В просвете альвеол – отечная жидкость, воспалительный клеточный инфильтрат представлен преимущественно мононуклеарными клетками с примесью нейтрофилов, десквамированных альвеолоцитов. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к HNP 1–3, хромоген – продукты реакции с диаминобензидином, фоновое докрасивание гематоксилином Гаррисона; $\times 100$

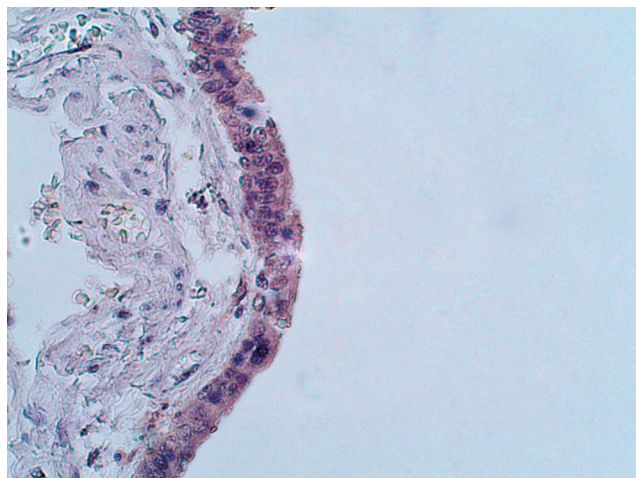


Рис. 2. Базальноклеточная пролиферация эпителия бронха. Эпителиальная выстилка становится псевдомногорядной, ядра клеток гиперхромны из-за перераспределения хроматина. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к HNP 1–3, хромоген – продукты реакции с диаминобензидином, фоновое докрасивание гематоксилином Гаррисона; $\times 400$

макрофагами и альвеолоцитами 2-го типа не обнаружено (табл. 1).

Кроме того, отмечалась экспрессия пептида клеток эпителия терминальных отделов бронхиол (рис. 2).

У пациентов 2-й группы летальный исход наступал преимущественно на 9–11-е сутки от момента заболевания. В легких этой группы погибших помимо отека отмечались инфильтрация паренхимы нейтрофилами и макрофагами, признаки повреждения аэрогематического барьера, одномоментные организация и лизис "гиалиновых" мембран. Наряду с этим регистрировалась пролиферация сохранившихся альвеолоцитов 2-го типа с их гиперплазией. По мере разрешения от отека и развития репаративных процессов появлялись признаки дифференцировки больших альвеолоцитов в клетки 1-го типа. В зонах перехода терминальных бронхиол в альвеолы регистрировалась доброкачественная плоскоклеточная метаплазия сохранившегося реснитчатого эпителия.

В эту стадию наибольшая экспрессия HNP 1–3 зафиксирована нейтрофилами (95 % суммарно), ми-

нимальная – макрофагами (около 13 % суммарно), альвеолоциты 2-го типа экспрессировали белок на уровне в 60 % (табл. 2).

Особенностью пролиферативной стадии явился факт экспрессии дефензинов незрелыми формами альвеолоцитов 2-го типа (пролиферирующими большими альвеолоцитами) и клетками мерцательного эпителия терминальных бронхиол в состоянии плоскоклеточной метаплазии (рис. 3).

Пациенты 3-й группы погибли в среднем на 14–16-е сутки от начала заболевания. Микроскопически в паренхиме легких у них доминировали процессы фиброобразования с деформацией и нарушением архитектоники значительной части ацинусов, множественными зонами хронической эмфиземы, модификацией микроциркулярного русла. В интерстиции формировались зоны скопления фибро- и миофибробластов, воспалительный инфильтрат сокращался и приобретал лимфоцитарно-макрофагальный характер. Сосуды характеризовались эффектом перекалибровки за счет утолщения миоинтимальных слоев, приобретали извитую форму. На этом фоне наибольшая экспрессия дефензинов отмечалась по-прежнему в нейтрофилах (70 % суммарно),

Таблица 1
Уровень экспрессии HNP 1–3 в экссудативную фазу ОРДС

Клетки	0 баллов (% полей зрения)	1–2 балла (% полей зрения)	3–4 балла (% полей зрения)	Значение различий
Нейтрофилы	19	43	38	
Макрофаги	90	10	0	$p = 0,000^*$
Альвеолоциты 2-го типа	76	10	14	$p = 0,000^*$; $p_1 = 0,4$

Примечание к табл. 1–3: p – значение различий в сравнении с нейтрофилами; p_1 – значение различий в сравнении с макрофагами; * – различия статистически значимы.

Таблица 2
Уровень экспрессии HNP 1–3 в пролиферативную фазу ОРДС

Клетки	0 баллов (% полей зрения)	1–2 балла (% полей зрения)	3–4 балла (% полей зрения)	Значение различий
Нейтрофилы	5	36,7	58,3	
Макрофаги	86,6	11,7	1,7	$p = 0,000^*$
Альвеолоциты 2-го типа	40	60	0	$p = 0,000^*$; $p_1 = 0,000^*$

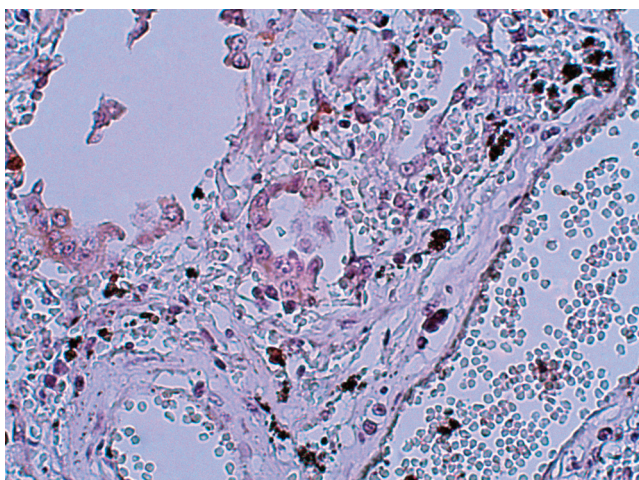


Рис. 3. Микрофото легочной паренхимы: экспрессия HNP 1–3 незрелыми формами больших эпителиоцитов, альвеолоцитами 2-го типа и клетками мерцательного эпителия терминальных бронхиол в состоянии плоскоклеточной метаплазии. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к HNP 1–3, хромоген – продукты реакции с диаминобензидином, фоновое докрасивание гематоксилином Гаррисона; $\times 400$

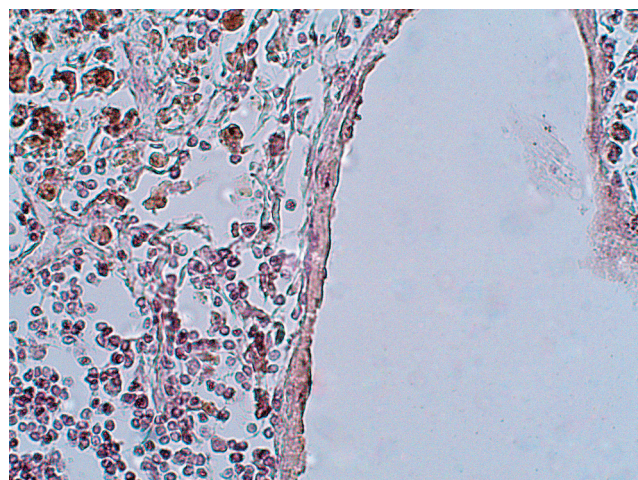


Рис. 4. Микрофото легочной паренхимы: формирование в интерстиции зон скопления фибро- и миофибробластов, уменьшение в объеме воспалительного инфильтрата, который приобретает лимфоцитарно-макрофагальный характер. Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к HNP 1–3, хромоген – продукты реакции с диаминобензидином, фоновое докрасивание гематоксилином Гаррисона; $\times 400$

а в макрофагах и альвеолоцитах 2-го типа она была равной (табл. 3).

При развитии фиброза помимо указанных клеток дефензины экспрессировали пролиферирующие фибробласты, клетки частично регенерировавшего альвеолярного эпителия 2-го типа и эпителий бронхиол (рис. 4).

При сравнении уровня экспрессии дефензинов каждым видом клеток, продуцировавших пептид во все стадии процесса, получены следующие результаты. Нейтрофилы одинаково активно экспрессировали HNP 1–3 в экссудативную и пролиферативную фазы ОПЛ / ОРДС ($p = 0,09$), при развитии фиброза синтез пептида в них уменьшался ($p = 0,003$). Макрофаги продуцировали дефензины в равной степени во все стадии синдрома ($p = 0,14$). Самая низкая экспрессия дефензинов альвеолоцитами 2-го типа наблюдалась в экссудативную стадию (собственно ОПЛ), при пролиферации она увеличивалась ($p = 0,01$), оставаясь на прежнем уровне при развитии фиброза ($p = 0,4$).

Полученные результаты свидетельствуют об участии α -дефензинов в патогенезе всех 3 стадий развития ОРДС. Известно, что HNP 1–3 помимо микробицидной активности обладают как про- так и противовоспалительными эффектами, вектор которых зависит от концентрации [7, 9, 10]. В I стадию процесса, фазу собственно ОПЛ, была зафиксирована наибольшая локальная экспрессия HNP 1–3, прежде всего за счет нейтрофилов. В это время в интерстициальном пространстве создавалась высочай-

шая концентрация пептидов, которая производила двоякий эффект. С одной стороны – это подавление репликации вируса гриппа [11], с другой – проявление аутоагрессивных свойств. Доказано, что в высокой концентрации дефензины способны оказывать цитотоксический эффект по отношению к собственным клеткам [9], что вносит свой вклад в повреждение легочных структур. При достижении уровня > 50 мкг / мл HNP 1–3 индуцируют высвобождение IL-8 и нейтрофил-активирующего белка 78 из эпителиальных клеток дыхательных путей, что приводит к дополнительному рекрутированию нейтрофильных гранулоцитов в очаг воспаления [7]. Избыточная кумуляция нейтрофилов в легочной паренхиме и капиллярах приводит к формированию локального "протеазного взрыва" с повреждением компонентов сурфактанта, базальной мембраны альвеол, альвеолоцитов и эндотелия. Кроме того, HNP 1–3 в высокой концентрации повышают проницаемость микроциркуляторного русла как на прямую, так и путем стимулирования дегрануляции тучных клеток [7, 9]. Указанные механизмы в итоге приводят к выходу жидкой части крови в альвеолы и формированию отека. С перечисленными выше, вероятно, суммируются системные эффекты дефензинов: они способны взаимодействовать с гепарином, нейтрализуя его; ингибировать фибринолиз путем конкуренции с плазмином за связывание с фибрином [7, 9, 10]. Эти свойства пептидов, безусловно, вносят свой вклад в развитие ДВС-синдрома, который наблюдался у этой категории больных [2, 3].

Таблица 3
Уровень экспрессии HNP 1–3 в фибротическую фазу ОПЛ / ОРДС

Клетки	0 баллов (% полей зрения)	1–2 балла (% полей зрения)	3–4 балла (% полей зрения)	Значение различий
Нейтрофилы	30	10	60	
Макрофаги	70	25	5	$p = 0,001^*$
Альвеолоциты 2-го типа	55	45	0	$p = 0,000^*$; $p_1 = 0,29$

В пролиферативную стадию ОРДС экспрессия α -дефензинов оставалась высокой не только за счет нейтрофилов, но и увеличения продукции пептида альвеолоцитами 2-го типа. Для объяснения механизма последнего явления дополнительно были проведены следующие расчеты: определялись количество альвеолоцитов в срезе альвеол в поле зрения и отношение числа альвеолоцитов 2-го типа к общему количеству эпителиоцитов в альвеоле. Оказалось, что вне зависимости от стадии ОРДС общее количество альвеолоцитов в срезе альвеолы составило 37 (30; 50) клеток ($p = 0,38$). Соотношение между альвеолоцитами изменялось: в фазу экссудации оно было наименьшим – 0 (0; 0,03) ($p = 0,005$), в пролиферативную – увеличивалось до 0,04 (0; 0,03), оставаясь таким же в стадию фиброза ($p = 0,12$). Исследование с использованием специфических противовирусных антител и электронной микроскопии показали: вирус гриппа А / H1N1 поражает прежде всего пневмоциты 2-го типа [12], что объясняет низкое количество этих клеток в острую фазу синдрома. В последние годы было доказано, что в подострую стадию ОРДС инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) потенцирует к активной регенерации не только фибробласты, но и альвеолоциты [13, 14], увеличение количества которых было зафиксировано. Продолжающаяся высокая продукция HNP 1–3 в пролиферативную фазу ОРДС, вероятно, приводит к торможению смены субпопуляций лейкоцитов в очаге воспаления легочной паренхимы (нейтрофилы продолжают кумулироваться), в итоге повреждение аэрогематического барьера усугубляется.

В фибротическую стадию ОРДС синтез HNP 1–3 оставался достаточно активным, но в сравнении с предыдущими фазами был наименьшим. Ранее сообщалось, что α -дефензины в умеренной концентрации являются фиброгенными медиаторами: участвуют в патогенезе идиопатического нейтрофил-индуцированного фиброза легких, стимулируя синтез коллагена и его молекулярного шаперона HSP 47 фибробластами органа [15]. На наш взгляд, этот механизм вносит свой вклад в развитие фиброза легких при ОРДС.

Таким образом, в каждую стадию развития ОПЛ / ОРДС синтез α -дефензинов имеет свои особенности, внося вклад в элиминацию вируса гриппа, а также повреждение альвеолярно-капиллярной мембраны и развитие фиброза в исходе процесса.

Литература

1. Чучалин А.Г. Синдром острого повреждения легких. Пульмонология 2007; 1: 5–11.
2. Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Зайратьянц О.В. и др. Патологическая анатомия легких при гриппе А (H1N1), по данным аутопсий. Пульмонология 2010; 1: 5–11.

3. Чарторижская Н.Н., Сепп А.В., Пруткина Е.В. и др. Морфологическая характеристика поражения дыхательной системы при гриппе А / H1N1 в Забайкальском крае. Бюл. физиол. и патол. дыхания 2011; 39: 8–12.
4. Романова Е.Н., Говорин А.В., Горбунов В.В. и др. Содержание дефензинов в крови при пневмониях у больных гриппом А / H1N1. Мед. иммунол. 2012; 14 (3): 239–242.
5. Гельфанд Б.Р., Кассиль В.Л. (ред.) Острый респираторный дистресс-синдром: практ. руководство. М.: Литтера; 2007.
6. Григорьев Е.В., Чурылев Ю.А., Разумов А.С. Биомаркеры острого повреждения легких. Общ. реаниматол. 2006; 2 (4): 94–99.
7. Будихина А.С., Пинегин Б.В. Дефензины – мультифункциональные катионные пептиды человека. Иммунопатол., аллергол., инфектол. 2008; 2: 31–40.
8. Кокряков В.Н., Ковальчук Л.В., Алешина Г.М. и др. Катионные противомикробные пептиды как молекулярные факторы иммунитета. Журн. микробиол. 2006; 2: 98–105.
9. Aoki M., Nabeshima K., Koga K. et al. Imatinib mesylate inhibits cell invasion of malignant peripheral nerve sheath tumor induced by platelet-derived growth factor-BB. Lab. Invest. 2007; 87: 767–779.
10. Schneider J.J., Unholzer A., Schaller M., Schafer-Korting M. et al. Human defensins. J. Mol. Med. (Berl.) 2005; 83 (8): 587–595.
11. Salvatore M., Garcia-Sastre A., Ruchala P. et al. α -defensin inhibits influenza virus replication by cell-mediated mechanism(s). J. Infect. Dis. 2007; 196: 835–843.
12. Shieh W.-Ju., Blau D.M., Denison A. M. et al. 2009 pandemic H1N1 influenza. Pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. Am. J. Pathol. 2010; 177: 166–175.
13. Ahasic A.M., Zhai R., Su L. et al. IGF1 and IGF BP3 in acute respiratory distress syndrome. Eur. J. Endocrinol. 2012; 166: 121–129.
14. Jian X., Li M., Zhang Y. et al. Role of growth factors in acute lung injury induced by paraquat in a rat model. Hum. Exp. Toxicol. 2011; 30: 460–469.
15. Yoshioka S., Mukae H., Ishii H. Alpha-defensin enhances expression of HSP 47 and collagen-1 in human lung fibroblasts. Life Sci. 2007; 20: 1736–1817.

Информация об авторах

Пруткина Елена Владимировна – к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО ЧГМА, тел.: (3022) 32-18-59; факс: (3022) 32-30-58; e-mail: lenar75@mail.ru

Сепп Андрей Валентинович – ассистент кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО ЧГМА, врач ГУЗ "Забайкальское краевое патологоанатомическое бюро"; тел.: (3022) 35-37-96, e-mail: andrey82708@gmail.com

Цыбиков Намжил Нанзатович – д. м. н., проф., зав. кафедрой патологической физиологии ГБОУ ВПО ЧГМА, тел.: (3022) 32-18-59; e-mail: thybikov@mail.ru

Чарторижская Наталья Николаевна – к. м. н., заведующая кафедрой патологической анатомии ГБОУ ВПО ЧГМА, начальник ГУЗ "Забайкальское краевое патологоанатомическое бюро", тел.: (3022) 35-37-96

Поступила 04.09.12

© Коллектив авторов, 2013

УДК [616.24-002-02:578.832]-06:616.24-092