

*Иванов Д.В., Соколова Л.А., Гусев Е.Ю., Камкина Л.Н., Плеханова Н.О.*

## **ИНТЕГРАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ ТЕЧЕНИЯ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития, г. Екатеринбург, Россия;

Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** Проведено сравнительное исследование показателей хронического системного воспаления при анкилозирующем спондилите (АС), ревматоидном артрите (РА) и системной красной волчанке (СКВ). Исследовались показатели IL-6, IL-8, IL-10, C-РР. Рассчитывался интегральный показатель коэффициента реактивности (КР). Значения исследуемых цитокинов были достоверно выше при СКВ, чем при АС и РА, а уровень C-РР достоверно выше при АС и РА, и значения КР также достоверно выше при СКВ. Таким образом, у больных СКВ цитокинемия выражена в значительно большей степени, чем при АС и РА. Состояние системы цитокинов при СКВ представляется дисрегулируемым и, возможно, отражает состояние гиперстимуляции клеточных элементов, вовлеченных в воспалительную реакцию на фоне ограничения действия их на уровне клетки, как протективного механизма. Наличие СВ выявлено у большинства пациентов с СКВ, в то время как АС и РА характеризуются толь-

ко умеренными проявлениями СВР.

**Ключевые слова:** системное воспаление, цитокины, анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка.

### **Введение**

В настоящее время локальное воспаление и системная реакция организма при воспалении являются хорошо изученными патологическими процессами [1]. Однако в том случае, если альтерация приобретает системный характер, меняется суть патологического процесса в целом. При этом происходит генерализованное вовлечение в патологический процесс базовых провоспалительных механизмов, предназначенных для использования на местном уровне – в очаге воспаления, но не за его пределами [2, 3]. Данное обстоятельство является главной отличительной чертой принципиально

иног типового патологического процесса системного воспаления (СВ) [3]. Системная воспалительная реакция развивается как при некоторых вариантах «классического» воспаления, так и при СВ, но в последнем случае она имеет ряд характерных отличительных особенностей [2]. Основными участниками СВ являются активированные во внутрисосудистой среде лейкоциты, эндотелиоциты, макрофаги микрососудов, а также системы комплемента и гемостаза [4, 2, 5, 3]. Наиболее важными регуляторами данного патологического процесса являются цитокины. Особенности синтеза цитокинов при СВ является вовлечение в цитокиногенез не только клеток воспалительного очага, но и клеток микрососудов во всех жизненно важных органах, что проявляется более высокими концентрациями данных медиаторов в плазме крови пациентов в сравнении только с местной продукцией цитокинов [1, 2, 3]. Несмотря на важное регуляторное значение цитокинов, их отдельные показатели не отражают выраженности СВР вследствие высокой вариабельности концентраций данных медиаторов в крови, нестабильности синтеза активированными клетками и возможности связывания многих цитокинов в крови растворимыми формами цитокиновых рецепторов [6]. Для создания мониторинга патологического процесса в институте УрО РАН разработан интегральный коэффициент реактивности (патент на изобретение № 2335771 от 11.07.2006), рассчитываемый по содержанию в плазме крови нескольких показателей медиаторов воспаления и позволяющий более точно оценить интенсивность СВР [6].

В основе патогенеза ревматических заболеваний лежит аутоиммунная реакция, порождающая накопление в крови растворимых факторов альтерации – продуктов тканевого распада, иммунных комплексов и других триггерных молекул, активирующих воспалительную реакцию клеток микрососудов и вовлекающих в патологический процесс плазменные системы комплемента и гемостаза [5, 7]. Далее, вследствие микроциркуляторных расстройств происходит поражение многих органов и тканей, в основе которого лежит системный воспалительный ответ [5, 7]. Наиболее распространенными и имеющими важное социальное значение из ревматических заболеваний являются анкилозирующий спондилит (АС), ревматоидный артрит (РА) и системная красная волчанка (СКВ) [8]. Особенности этиологии, патогенеза и клиники данных заболеваний позволяют предположить разную выраженность типового патологического процесса при этих нозологиях [5]. В связи с этим для выявления закономерностей течения хронического варианта СВР при ревматических заболеваниях и разработки инновационных методов мониторинга активности патологического процесса важно изучить различия течения СВР при АС, РА и СКВ с точки зрения учения о СВ с использованием интегральных показателей оценки СВР.

**Цель исследования** – сравнить СВР при АС, РА, и СКВ на основании определения уровней ключевых медиаторов воспаления, а также оценить возможность применения интегрального показателя КР для оценки выраженности СВР.

#### Материал и методы

Обследовано 25 больных АС (20 мужчин, 5 женщин), 26 больных (11 мужчин, 15 женщин) РА, 49 пациентов с СКВ (3 мужчин и 46 женщин), находившихся на лечении в ревматологических отделениях ЦГКБ №6 и ЦГКБ №40. Диагноз РА ставился на основании диагностических критериев Американской коллегии ревматологов (1987 г.), АС – с использованием модифицированных Нью-Йоркских критериев (1984 г.), СКВ - диагностических критериев Американской ревматологической ассоциации 1982 г. Медиана возраста больных АС составила 44; 36÷52 года, больных РА – 48; 38÷59 лет, пациентов с СКВ – 38; 28÷52 лет. В контрольную группу вошли 50 практически здоровых доноров станции переливания крови «Сангвис» г. Екатеринбург (мужчин 26, женщин 24; медиана возраста 40; 37÷49 лет).

В плазме крови определялись уровни маркера острофазового ответа С-реактивного белка (CRP), цитокинов: интерлейкина (IL) -6, IL-8, IL-10, фактора некроза опухоли-α (TNFα), методом иммунохемилюминесценции на автоматическом анализаторе Immulite с использованием реактивов фирмы DPS. Рассчитывался интегральный показатель СВР - коэффициент реактивности (КР) (патент на изобретение № 2335771 от 11.07.2006)), представляющий собой шкалу от 0 до 16 баллов, определяемый по уровню показателей IL-6, IL-8, IL-10, TNF α, CRP.

Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 6.0. Данные представлены в виде медианы и 25-ого и 75-ого центилей. Достоверность различий оценивалась по

критерию Манна – Уитни и  $\chi^2$ , точному критерию Фишера. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

#### Результаты

Выявлены достоверно повышенные CRP, IL-6, IL-8 и TNFα при РА, АС и СКВ относительно лиц контрольной группы.

Таблица 1

Сравнение сывороточных уровней показателей воспалительной реактивности у больных АС, РА, СКВ

Показатель	Исследуемая группа	Ме. 25 и 75 процентиля	min	max	p
CRP (мг/дл)	АС	0,87; 0,61÷2,1	0,06	7,25	$p_1 = 0,2337$ $p_2 = 0,00030384$ $p_3 = 0,000019046$
	РА	1,93; 0,89÷2,65	0,11	5,84	
	СКВ	0,35; 0,13÷0,85	0,02	5,26	
IL-6 (нг/мл)	АС	2,4; 2÷6,2	2	23,4	$p_1 = 0,0003$ $p_2 = 0,00000213$ $p_3 = 0,001965148$
	РА	11,95; 3,6÷24,9	2	82,5	
	СКВ	58,7; 8,8÷165	2	12560	
IL-8 (нг/мл)	АС	5,4; 5÷7,1	2	88,5	$p_1 = 0,1254$ $p_2 = 0,000000003$ $p_3 = 0,000000005$
	РА	7,15; 5÷16,2	2	232	
	СКВ	588; 31÷1942	5	35350	
TNFα (нг/мл)	АС	10,3; 1÷12,7	5,4	61,1	$p_1 = 0,1207$ $p_2 = 0,00000001$ $p_3 = 0,00000001$
	РА	6,35; 1÷12,7	4	18,9	
	СКВ	69,5; 6,2÷144	4	1654	
Коэффициент реактивности (балл)	АС	1; 1÷3	0	7	$p_1 = 0,13$ $p_2 = 0,000000139$ $p_3 = 0,00000010336$
	РА	4; 2÷5	0	8	
	СКВ	10; 7÷11	0	15	

$p_1$  - достоверность различий между значениями показателей пациентов АС и РА

$p_2$  - достоверность различий между значениями показателей пациентов АС и СКВ

$p_3$  - достоверность различий между значениями показателей пациентов РА и СКВ

Таблица 2

Частота превышения критериев СВР в группах больных

Показатель	ПДЗ	Частота превышения в группе АС	Частота превышения в группе РА	Частота превышения в группе СКВ	p
C-RP	До 1 мг/дл	48% (12/25)	72% (18/26)	20% (10/49)	$p_1 = 0,0833$ $p_2 = 0,0140$ $p_3 = 0,000$
IL-6	До 5 нг/мл	32% (8/25)	65% (17/26)	80% (39/49)	$p_1 = 0,0171$ $p_2 = 0,0001$ $p_3 = 0,0000$
IL-8	До 10 нг/мл	20% (5/25)	35% (9/26)	92% (45/49)	$p_1 = 0,2423$ $p_2 = 0,0000$ $p_3 = 0,0010$
TNFα	До 8 нг/мл	76% (19/25)	46% (12/26)	94% (46/49)	$p_1 = 0,0291$ $p_2 = 0,0261$ $p_3 = 0,0000$
IL-10	До 5 нг/мл	4% (1/25)	0% (0/26)	24% (12/49)	$p_1 = 0,2940$ $p_2 = 0,0285$ $p_3 = 0,0059$
КР	До 1 балла	56% (14/25)	77% (20/26)	92% (45/49)	$p_1 = 0,1131$ $p_2 = 0,0003$ $p_3 = 0,0306$

$p_1$  - достоверность различий между группами больных АС и РА

$p_2$  - достоверность различий между группами больных АС и СКВ

$p_3$  - достоверность различий между группами больных РА и СКВ

Наибольшее значение уровня реактанта острой фазы CRP имело место при РА, меньшее – у больных АС, самое низкое значение наблюдалось в группе СКВ. Частоты превышения ПДЗ C-RP при АС и РА достоверно не отличались друг от друга, но были достоверно выше, чем при СКВ, где превышение предельно допустимых значений содержания C-RP имело место только у 20% больных (таб. 1, 2). Известно, что отсутствие повышения содержания C-RP является особенностью острофазового ответа при СКВ [9]. Увеличение концентрации этого параметра у данной группы пациентов может быть следствием сопутству-

ющей инфекции или атеросклеротического поражения сосудов [9]. Основным индуктором синтеза С-РР является ИЛ-6. Следует обратить внимание на тот факт, что при СКВ, несмотря на высокие уровни ИЛ-6, содержание С-РР ниже, чем в других исследуемых группах.

Наибольший уровень и частота превышения ПДЗ ИЛ-6 наблюдались в группе больных СКВ. Меньшие значения имели место при РА, ещё меньшие – при АС. Различия между группами достоверны.

Наибольшие значения и частота превышения предельно допустимых значений показателя ИЛ-8 имели место у больных СКВ. Группы РА и АС не различались достоверно по данному показателю, значения плазменного уровня ИЛ-8 были существенно ниже, частоты превышения ПДЗ составили менее 50% (табл. 1, 2).

Уровень TNF $\alpha$  в плазме крови пациентов с СКВ достоверно выше, чем у больных АС и РА, между которыми достоверных различий по уровню данного показателя не найдено. Наибольшая частота превышения ПДЗ TNF $\alpha$  наблюдалась в группе больных СКВ, меньшая – в группе АС, и еще меньшая – в группе РА. Различия между группами достоверны (табл. 1, 2).

Содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в большинстве случаев выявлено ниже уровня чувствительности прибора. Следует отметить, что в группе пациентов с АС превышение ПДЗ ИЛ-10 имело место только у 1 человека, в группе пациентов с РА уровень данного показателя был в пределах нормальных значений во всех случаях. В то же время превышение предельно допустимых значений данного показателя в группе пациентов с СКВ наблюдалась в 24% случаев (табл. 2).

В дальнейшем на основании значений концентраций исследуемых показателей рассчитывался КР для интегральной оценки СВР. Медиана значений КР при СКВ составила 10 баллов, значения колебались от 0 до 15. Медиана значений КР при РА соответствовала 4 баллам, значения КР лежали в диапазоне от 0 до 8. Медиана значений интегрального показателя КР при АС равнялась 1 и значения этого параметра колебались в пределах от 0 до 7. Между группами АС и РА не выявлено достоверных различий по значению КР, в то время, как при СКВ значения данного параметра были достоверно выше, чем в группах РА и АС. Частота превышения предельно допустимых значений КР в группе АС составила 56%, РА – 77%, СКВ – 92%. Имелись достоверные различия по частоте превышения предельно допустимых значений КР в группе больных СКВ относительно АС и РА, в то время, как между группами АС и РА различий не выявлено (табл. 1, 2).

#### Обсуждение

Настоящее исследование показало, что при ревматических заболеваниях имеет место развитие СВР. При АС и РА показатели цитокинов колеблются в достаточно узких пределах, у многих пациентов имеет место повышение содержания лишь отдельных медиаторов. В то же время, если при АС и РА значения отдельных цитокинов у большей части пациентов не превышают 2-3 ПДЗ, то при СКВ имеет место более значительное повышение содержания цитокинов в крови. Это говорит о принципиально другом уровне интенсивности воспалительного процесса при данном заболевании и, возможно, об избыточной стимуляции клеточных элементов, дисрегуляции иммунной системы. Качественно иное состояние системы цитокинов при СКВ подтверждается также и наличием в сыворотке крови противовоспалительного цитокина ИЛ-10, который синтезируется в ответ на гиперстимуляцию клеток иммунной системы [9]. Важно отметить, что картина системы цитокинов при СКВ напоминает острый вариант СВ при сепсисе и асептических острых заболеваниях. Это касается содержания в крови как провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, TNF $\alpha$ ), так и медиаторов противовоспалительной направленности (ИЛ-10).

Выявленные в данном исследовании высокие уровни провоспалительных цитокинов согласуются с литературными данными. В работе Глазановой Т.В. (2002г.) показана повышенная способность клеток больных с РА и СКВ к синтезу ИЛ-6, TNF $\alpha$  и ИЛ-10 [4]. Ряд авторов сообщает о высоких уровнях TNF $\alpha$  [8, 9, 10, 11, 12], ИЛ-6 [8, 14], С-РР [8, 9] в сыворотке крови пациентов с РА, о высоких уровнях TNF $\alpha$  [15, 16, 17, 18], ИЛ-6, [15, 16] С-РР [9, 15, 17, 18] у пациентов с АС. В исследовании Gratacos J. (1994г.) сравнивались уровни TNF $\alpha$  и ИЛ-6 у пациентов с АС и РА [16]. Концентрации данных цитокинов были достоверно выше при РА, чем при АС. В нашем исследовании значения содержания ИЛ-6 выше при РА, а уровни TNF $\alpha$  при АС и РА достоверно не различались. Rahman (2003г.) в своём обзоре отмечает высокие уровни как ИЛ-10, так и TNF $\alpha$  при СКВ [19]. При этом сообщается, что данные цитокины выступают как антагонисты.

ИЛ-10 активирует аутоактивные В-клетки, стимулируя выработку аутоантител. TNF $\alpha$  ингибирует эффекты ИЛ-10, но сам является агентом, поддерживающим воспаление в периферических тканях. Эти факты до сих пор оставляют открытым вопрос о необходимости лечения пациентов с СКВ антителами против ИЛ-10 и TNF $\alpha$  [19]. В работе Lacki J.K. (1997г.) сравнивались уровни ИЛ-10 и ИЛ-6 при РА и СКВ. Выявлены высокие уровни обоих цитокинов при исследуемых заболеваниях. Возможно, что разная выявляемость цитокинов обусловлена различными методами исследования. В этой же работе показано, что уровень С-РР при РА и СКВ был выше, чем в контрольной группе, в то время как при РА значения данного показателя были достоверно выше, чем при СКВ, что согласуется с нашими данными. Уровень С-РР коррелировал с содержанием ИЛ-6 в группе пациентов с РА, но не СКВ [20]. В работе С. Gabay (1993г.) также показано, что уровень ИЛ-6 достоверно выше при СКВ, чем при РА, в то время как значения показателя С-РР достоверно ниже и корреляция между данными двумя показателями в группе больных СКВ отсутствует, в отличие от РА [14].

В исследуемых группах значения показателей отдельных цитокинов колеблются в весьма широких пределах. В то же время интегральный КР, рассчитываемый на основании нескольких показателей, даёт более четкое представление не только о наличии, но и характере СВР у конкретных пациентов. Анализ КР при исследуемых заболеваниях показал сходство воспалительной реакции при АС и РА, хотя имеется недостоверная тенденция к более высоким значениям КР при РА. При СКВ средние значения КР более чем в два раза превышают аналогичные при РА и АС. У большей части пациентов во всех исследуемых группах КР превышал 1, что подтверждает наличие СВР. На основании полученных данных можно предположить, что патологический процесс при СКВ характеризуется наличием СВ у большинства пациентов, в то время как при АС и РА можно только предполагать наличие СВ с более умеренными проявлениями СВР у части пациентов. По наличию системных проявлений все аутоиммунные заболевания располагаются в последовательности от органоспецифичных до органонеспецифичных, поражающих разнообразно ткани и органы. В этом списке исследуемые заболевания располагаются в следующем порядке: АС, РА, СКВ. Настоящее исследование позволяет предположить, что чем больше органов и тканей затрагивается патологическим процессом, тем более выражена СВР.

#### Выводы

При хронических аутоиммунных ревматических заболеваниях имеет место типовой патологический процесс СВ, характеризующийся цитокинемией и острофазовым ответом. У больных СКВ цитокинемия выражена в значительно большей степени, чем при АС и РА. Состояние системы цитокинов в группе СКВ представляется дисрегулированным и, возможно, отражает гиперстимуляцию клеточных элементов, вовлеченных в воспалительную реакцию на фоне ограничения действия цитокинов на уровне клетки, как протективного механизма. Патологический процесс при СКВ характеризуется наличием СВ у большинства пациентов, в то время как в группах АС и РА можно только предполагать наличие СВ с более умеренными проявлениями СВР у части пациентов. С увеличением количества различных органов и тканей, затрагиваемых аутоиммунными процессами, увеличивается выраженность СВР. КР позволяет количественно характеризовать выраженность и характер СВР при аутоиммунных ревматических заболеваниях и может применяться для мониторинга патологического процесса в целях своевременной коррекции терапии и предотвращения осложнений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.Ю., Осипенко А.В. Иммунология системного воспаления // Иммунология Урала. – 2001. – №1 – 4-8.
2. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. Системное воспаление с позиции типового патологического процесса // Цитокины и воспаление. – 2007. – 6(4). – С. 9-21.
3. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н. Системное воспаление. Миф или реальность? // Вестник российской академии наук. – 2004. - 7(3) – С. 219-227.
4. Глазанова Т.В., Бубнова Л.Н., Мазуров В.И. Способность иммунокомпетентных клеток периферической крови больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой к синтезу цитокинов с про- и противовоспалительными функциями ИЛ-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , ИЛ-6, IFN $\gamma$  и ИЛ-10 // Цитокины и воспаление. – 2002. – 1 (1). – С. 33-37.

5. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Журавлёва Ю.А. Солютаина Л.В. Хроническое системное воспаление, как типовой патологический процесс// Цитокины и воспаление. – 2008. – 7(4). – С.3-10.

6. Гусев Е.Ю. Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Зотова Н.В. Методология изучения системного воспаления// Цитокины и воспаление. – 2008. – 7(1). – С.15-23.

7. Журавлёва Ю.А. Механизмы развития хронического варианта системного воспаления на примере ревматоидного артрита: Дис... канд.биол.наук. – Екатеринбург., 2008. – 134 с.

8. Яременко О.Б. Ревматоидный артрит. Современной состояние вопроса// Здоровье Украины. – 2002. – 2. – С. 22-28.

9. Клинические рекомендации. Ревматология/Под. Ред. Е.Л. Насонова; М.; ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 288с.

10. Brennan F.M., Maini R.N., Feldmann M. Role of pro-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis// Springer Semin. Immunopathol. – 1998. – 20 (1-2). – P. 133-147.

11. Maini R.N. The role of tumor necrosis factor in rheumatoid arthritis // Cytokines and Joint Injury. – 2004. - P. 1-28.

12. Detection of tumor necrosis factor alpha but not tumor necrosis factor beta in rheumatoid arthritis synovial fluid and serum / Saxne T., Palladino M.A., Jr., Heinegård D. at al // Arthritis Rheum. – 1988. - 31(8). – P. 1041–1045.

13. Насонов Е.Л. новые возможности фармакотерапии ревматических болезней – ингибирование интерлейкина 6// Клиническая фармакология и терапия. – 2008. - 17(1). - С. 2-8.

14. Absence of correlation between interleukin-6 and C-reactive protein blood levels in systemic lupus erythematosus compared with rheumatoid arthritis / Gabay C. Roux-Lombard P., de Moerloose P. et al. // J. Rheumatol. - 1993; 20. – P. 815-821.

15. Comparison of serum IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, and TNF-alpha levels with disease activity parameters in ankylosing spondylitis / Bal A., Unlu E., Bahar G., at al. // Clin Rheumatol 2007; 26(2): 211-215

16. Serum cytokines (IL-6, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IFN $\gamma$ ) in ankylosing spondylitis: a close correlation between serum IL-6 and disease activity and severity / Gratacos J. Collado A., Filella X., at al. // Rheumatology 1994; 33 (10): 927-931

17. Kim H.R., Kim H.Y., Lee S.H. Elevated serum levels of soluble receptor activator of nuclear factors- $\kappa$ B ligand (sRANKL) and reduced bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis (AS)// Rheumatology. – 2006. – 45. – P. 1197–1200.

18. Lange U., Teichmann J., Stracke H. Correlation between plasma TNF-alpha, IGF-1, biochemical markers of bone metabolism, markers of inflammation/disease activity, and clinical manifestations in ankylosing spondylitis// Eur J Med Res. - 2000. - 29;5(12). – P. 507-11

19. Rahman A. Cytokines in systemic lupus erythematosus// Arthritis Research & Therapy 2003. - 5 (4). – P. 160-164.

20. Lacki J.K., Samborski W., Mackiewicz Interleukin-10 and Interleukin-6 in Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis, Correlations with Acute Phase Proteins// Clinical rheumatology 1997. - 16 (3). – P. 275-278

*Ivanov D.V., Sokolova L.A., Gusev E.U., Kamkina L.N., Plechanova N.O.*

## THE INTEGRAL APPROACH TO THE CHRONIC SYSTEMIC INFLAMMATION REACTION ESTIMATION IN RHEUMATOLOGIC DISEASES

**Abstract.** The objective of research is to compare systemic inflammation reaction in ankylosing spondylitis (AS), Rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus erythematosus (SLE). Plasma levels of interleukine 6, 8, 10, C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) were determined in RA, AS and SLE patients using immunochemiluminiscency method. The integral reactivity coefficient (RC) was calculated. In SLE patients the CRP level was significant lower then in RA and AS patients. The levels of IL-6, IL-8, IL-10, TNF $\alpha$  were higher in SLE then in AS and RA. The RC value in SLE group was higher then in AS and RA groups. The pathological process in SLE is characterized by systemic inflammation at majority of patients, while in AS and RA it is possible to assume the presence of systemic inflammation in the part of patients at more moderate signs of SIR.

**Key words:** systemic inflammation, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, systemic lupus erythematosus.

Авторская справка

Иванов Дмитрий Викторович/Ivanov Dmitriy V.

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (ГОУ ВПО УГМА Росздрава)/Ural State Medical Academy

Соколова Людмила Александровна/Sokolova Ludmila A.

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (ГОУ ВПО УГМА Росздрава), проф., д.м.н./Ural State Medical Academy

Гусев Евгений Юрьевич/Gusev Evgeniy U.

Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, д.м.н./Immunology and Physiology Institute of Ural Academy of science Departament

Камкина Луиза Нозльевна/Kamkina Luisa N.

Свердловская Областная клиническая больница №1/Swerdlowsk Region Clinical Hospital №1

Плеханова Наталья Олеговна /Plechanova Natalia O.

Центральная государственная клиническая больница №6 города Екатеринбурга / Central State clinical Hospital №6 of Jekatherinburg

Россия, 620092, г. Екатеринбург, ул. Высоцкого 22-90 Иванову Д.В.

Russia, 620092. Jekatherinburg Visotskogo 22-90, Ivanov Dmitriy Viktorovitsch e-mail:stygmminu@yandex.ru