

Тканевые, клеточные и молекулярные взаимодействия в слизистой оболочке бронхов при тяжелой бронхиальной астме

Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И., Мильто И.В., Огородова Л.М., Кобякова О.С., Селиванова П.А.

Fabric, cellular and molecular interactions in a mucous membrane of bronchial at a heavy bronchial asthma

Gereng Ye.A., Sukhodolo I.V., Pleshko R.I., Milto I.V., Ogorodova L.M., Kobyakova O.S., Selivanova P.A.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И. и др.

Проведена комплексная гистологическая, иммуногистохимическая, электронно-микроскопическая оценка биоптатов слизистой оболочки бронхов у 87 пациентов с тяжелой терапевтически чувствительной и терапевтически резистентной бронхиальной астмой. Установлено, что утяжеление бронхиальной астмы характеризуется высокими показателями функциональной активности тучных клеток и ультраструктурными признаками усиления секреторных процессов в бокаловидных экзокриноцитах слизистой оболочки бронхов. Терапевтически резистентная бронхиальная астма фенотипа brittle отличается развитием Th2-зависимого иммунного ответа с эозинофильным воспалением, ультраструктурными признаками цилиарной дискинезии реснитчатых эпителиоцитов. Терапевтически резистентная бронхиальная астма фенотипа «астма с фиксированной бронхообструкцией» сопровождается нейтрофильной инфильтрацией слизистой оболочки бронхов с утолщением базальной мембраны, снижением высоты эпителиального пласта с дегенерацией эпителиоцитов и усилением экспрессии рецепторов к трансформирующему фактору роста β_1 .

Ключевые слова: бронхобиопсия, маркеры воспаления, трансформирующий фактор роста β_1 .

The complex histologic, immunogistochemic, electronic-microscopic estimation biopsy mucous membrane of bronchial in 87 patients with heavy sensitive and therapeutic resistant bronchial asthma. It is established, that weighting of a bronchial asthma is characterised by high indicators of functional activity of corpulent cages and ultrastructural signs of strengthening secretions processes in bocalotia mucous membrane of bronchial. Therapeutic resistant bronchial asthma of a phenotype «brittle» differs development of the Th2-dependent immune answer with eosinohyils an inflammation, ultrastructural a dyskinesia resnitich epitels. A therapeutic resistant bronchial asthma of a phenotype «the asthma with the fixed bronchial obstruction» neutrophil inflammation, is accompanied a mucous membrane of bronchial tubes with a thickening basals membranes, height decrease epitels a layer with a degeneration epithelium and strengthening of an expression of receptors to the transforming factor of growth β_1 .

Key words: bronchial biopsy, markers the inflammations, transforming factor of growth β_1 .

УДК 616.248-002.153-036.1:576.38

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, количество больных, страдающих бронхиальной астмой (БА), составляет 300 млн человек, распространенность астмы среди взрослого населения варьирует от 1 до 18% в различных регионах [2].

Тяжелая БА является значимой медико-социальной проблемой, занимая в общей структуре заболевания 15—20%, нередко ассоциирована с высо-

ким риском смерти, частыми жизнеугрожающими обострениями, высокой инвалидизацией, резким снижением качества жизни пациентов [13].

По результатам проведенных в последние годы эпидемиологических исследований (AIRE, AIRCEE, AIA, НАБАТ), контроль над заболеванием регистрируется лишь у 5—20% больных, что связано в первую очередь с неадекватным степени тяжести лечением и сохранением симптомов болезни, несмотря на применение высоких доз базисных препаратов [3, 12].

Терапевтически резистентная БА отличается выраженным полиморфизмом: к ней относятся фенотипы brittle (нестабильная форма) и «астма с фиксированной бронхообструкцией» (гормонозависимая) [7].

До настоящего времени четко не определены морфологические предикторы развития различных фенотипов тяжелой терапевтически резистентной БА, а также не разработаны дифференциальные критерии патоморфоза тяжелой терапевтически чувствительной и терапевтически резистентной астмы.

Цель работы — выявить тканевые, клеточные и молекулярные маркеры в воздухоносных путях при тяжелой терапевтически чувствительной и различных фенотипах тяжелой терапевтически резистентной БА.

Материал и методы

Проведено одномоментное сравнительное исследование 87 пациентов с тяжелой формой БА. Диагноз и степень тяжести болезни верифицировали согласно критериям Глобальной стратегии по профилактике и лечению БА (GINA, 2008). В зависимости от чувствительности к терапии все пациенты были разделены на три группы: с терапевтически чувствительной (25 человек), терапевтически резистентной brittle фенотипа (нестабильная форма) БА (35 пациентов) и с астмой с фиксированной бронхообструкцией (гормонозависимой) (27 больных).

Критерии включения пациентов с БА:

- мужчины (6,9%) и женщины (93,1%) в возрасте от 25 до 65 лет;
- стаж заболевания не менее 2 лет;
- положительные аллергопробы с одним и более аэроаллергеном;
- содержание сывороточного IgE более 100 МЕ/мл;
- при тяжелой терапевтически чувствительной астме на фоне базисной терапии в дозах более 750 мкг/сут по беклометазону сохранялись ежедневные симптомы болезни, при этом объем форсированного выдоха за 1-ю секунду или пиковая скорость выдоха не превышали 60% от должного, вариабельность пиковой скорости выдоха или объем форсированного выдоха за 1-ю секунду более 30%;
- при тяжелой терапевтически резистентной астме фенотипа brittle (нестабильная форма) наличие суточной вариабельности уровня пиковой скорости выдоха с амплитудой более 40% в течение более 50% времени за 5-месячный период на фоне максимально

интенсивного лечения с применением высоких доз ингаляционных стероидов (прием беклометазона в суточной дозе $\geq 1\,500$ мкг/сут, или будесонида $\geq 1\,000$ мкг/сут, или флутиказона пропионата ≥ 750 мкг/сут), частых ингаляций бронхолитиков;

— при тяжелой терапевтически резистентной астме фенотипа «астма с фиксированной бронхообструкцией» (гормонозависимая) постоянная персистенция симптомов болезни, низкие показатели функции внешнего дыхания (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду менее 60% от должного, пиковая скорость выдоха менее 60% от должного) с эпизодами (или без) внезапного ухудшения, требующими системной терапии глюкокортикостероидами (в дозах 5—20 мг/сут по преднизолону в течение не менее 1 года), которая приводит к неполному ответу.

Данное исследование одобрено этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск) № 2833/1 от 31.11.2011.

Материалом исследования у пациентов с БА являлись биоптаты слизистой оболочки бронхов (СОБ) правого среднедолевого бронха, полученные во время бронхоскопии, проводимой по стандартной методике гибким фиброскопом (BF1T20, Olympus Corporation, Япония) [5].

Для решения поставленных задач были использованы гистологические, иммуногистохимические, морфометрические, электронно-микроскопические методы исследования, а также методы статистического анализа данных.

Биоптаты СОБ фиксировали, проводили по спиртам, заливали в парафин по стандартной методике. Срезы толщиной 5—7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону. Эозинофилы (ЭФ) и тучные клетки (ТК) идентифицировали с помощью сочетанной окраски основным коричневым и прочным зеленым по методу, предложенному

В.Ю. Голофеевским, С.Г. Щербак [1].

Бронхиобиоптаты изучали с использованием бинокулярного светового микроскопа Carl Zeiss Axioskop 40 FL (Германия). При обзорной световой микроскопии оценивали воспалительные, дисрегуляторные (пролиферацию базальных клеток, наличие плоскоклеточной метаплазии и бокаловидно-клеточной гиперплазии), фиброзные процессы.

Цифровые фотографии подвергали морфометрическому исследованию с использованием компьютерной программы ImageJ 1.43 (режим доступа <http://www.rsbl.info.nih.gov/ij/>).

С помощью метода точечного счета Автандилова в биоптатах СОБ определяли удельные объемы (УО) следующих структур ($\text{мм}^3/\text{мм}^3$): покровного эпителия, отдельных клеточных форм, соединительной ткани, желез, сосудов, а также высоту эпителиального пласта, ширину базальной мембраны (мкм). Подсчитывали плотность воспалительного инфильтрата с различными клеточными популяциями (макрофаги, лимфоциты (ЛФ), полиморфно-ядерные лейкоциты), общее число ЭФ, ТК. В двух последних клеточных популяциях на 1 мм^2 собственной пластинки СОБ определяли количество низко- (I), умеренно- (II), высокогранулированных (III) типов [4].

С целью типирования лимфоцитов в СОБ и оценки экспрессии рецепторов к трансформирующему фактору роста β_1 (TGF- β_1) в бронхобиоптатах проводили иммуногистохимическое исследование с применением антител фирмы Dako к CD4⁺-клеткам (Т-хелперам), CD8⁺-клеткам (Т-цитотоксическим лимфоцитам), фирмы Novocastra к TGF- β_1 . Мембранную экспрессию CD4⁺, CD8⁺-лимфоцитов в клетках воспалительного инфильтрата оценивали на 1 мм^2 ткани собственной пластинки СОБ.

Обработку биоптатов СОБ для электронно-микроскопического исследования осуществляли по стандартной методике. Полутонкие и ультратонкие срезы готовили на ультратоме LKB III (Швеция). По-

лутонкие срезы окрашивали 1%-м раствором азура-II и просматривали в световом микроскопе. Ультратонкие срезы контрастировали цитратом свинца и уранилацетатом и изучали их в электронном микроскопе JEM-100 CX (Япония).

На электронных микрофотографиях в эпителиоцитах бронхиальной стенки вычисляли УО следующих клеточных органоидов ($\text{мкм}^3/\text{мкм}^3$): митохондрий, эндоплазматического ретикулума, лизосом [3].

Статистическую обработку проводили при помощи пакета программ Statistica 6.0 с использованием непараметрического критерия Манна—Уитни. Сравнение показателей в трех несвязанных группах проводили дисперсионным анализом ANOVA Краскала—Уоллиса. Данные представляли в виде медианы *Me*, меру рассеивания — в виде квартильного интервала ($Q_{0,25}$ — $Q_{0,75}$).

Результаты и обсуждение

Результаты исследований показали, что тяжелая терапевтически чувствительная БА сопровождается развитием катарального эндобронхита с преобладанием воспалительных и дистрофических процессов с увеличением количества дегранулированных ТК в СОБ по сравнению с контрольными значениями (табл. 1). Это сочетается с гиперплазией бокаловидных клеток бронхов и повышением их УО (табл. 2).

В литературе активно обсуждается участие фактора некроза опухолей α (TNF- α), высвобождаемого из гранул тучных клеток СОБ, в развитии бокаловидно-клеточной гипертрофии у пациентов с тяжелой астмой.

Таблица 1

Морфометрические показатели состава клеточного инфильтрата и степени дегрануляции тучных клеток и эозинофилов в слизистой оболочке бронхов у пациентов с тяжелой терапевтически чувствительной и терапевтически резистентной бронхиальной астмой (на 1 мм^2 среза) (*Me* ($Q_{0,25}$ — $Q_{0,75}$))

Исследуемый параметр	Тяжелая бронхиальная астма		
	терапевтически чувствительная	терапевтически резистентная	
		brittle	астма с фиксированной бронхообструкцией
Макрофаги	566,22 (437,23—708,36)	428,6 (418,24—638,61)	256,2 (234,32—282,44)*••
Лимфоциты	817,57 (601,38—919,47)	717,4 (591,31—843,52)	855,7 (665,32—1006,43)*
Полиморфно-ядерные лейкоциты	383,24 (355,28—423,62)	235,1 (138,72—286,44)*	498,3 (365,21—533,42)*••
Эозинофилы I типа	40,26 (26,16—48,56)	58,92 (38,45—62,44)*	20,21 (14,33—26,42)*••
Эозинофилы II типа	10,3 (8,25—13,97)	17,56 (12,61—24,42)*	3,46 (3,27—4,46)*••
Эозинофилы III типа	5,57 (4,43—7,39)	22,39 (17,48—30,15)*	2,24 (1,67—2,97)*••
Тучные клетки I типа	109,24 (83,06—122,76)	146,54 (132,15—156,93)*	12,47 (3,47—16,48)*••
Тучные клетки II типа	61,88 (31,72—82,51)	16,76 (15,24—25,68)*	18,01 (6,94—21,58)*••
Тучные клетки III типа	17,35 (15,15—26,27)	40,98 (32,53—53,26)*	66,6 (40,09—73,52)*••

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * — достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении показателей у лиц с терапевтически чувствительной и терапевтически резистентной астмой фенотипа brittle; • — статистическая значимость различий ($p < 0,05$) при сравнении показателей у больных с терапевтически чувствительной и терапевтически резистентной бронхиальной астмой фенотипа «астма с фиксированной бронхообструкцией»; * — достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении показателей у пациентов с фенотипами brittle и «астма с фиксированной бронхообструкцией».

Таблица 2

Морфометрические показатели слизистой оболочки бронхов у пациентов с тяжелой терапевтически чувствительной и терапевтически резистентной бронхиальной астмой (Me (Q_{0,25}—Q_{0,75}))

Исследуемый параметр	Тяжелая бронхиальная астма		
	терапевтически чувствительная	терапевтически резистентная	
		brittle	астма с фиксированной бронхообструкцией
Удельный объем покровного эпителия, мм ³ /мм ³	0,204 (0,081—0,401)	0,241 (0,122—0,373)	0,155 (0,044—0,241)*•
Удельный объем реснитчатых эпителиоцитов, мм ³ /мм ³	0,101 (0,062—0,181)	0,131 (0,082—0,181)	0,081 (0,022—0,101)
Удельный объем бокаловидных эпителиоцитов, мм ³ /мм ³	0,061 (0,012—0,123)	0,064 (0,031—0,105)	0,021 (0,012—0,061)*
Удельный объем базальных эпителиоцитов, мм ³ /мм ³	0,042 (0,013—0,101)	0,051 (0,021—0,092)	0,053 (0,014—0,085)
Удельный объем желез, мм ³ /мм ³	0,511 (0,161—0,761)	0,381 (0,261—0,553)	0,191 (0,134—0,324)*•
Удельный объем микрососудов, мм ³ /мм ³	0,061 (0,014—0,082)	0,115 (0,082—0,131)*	0,065 (0,022—0,091)*
Удельный объем соединительной ткани, мм ³ /мм ³	0,431 (0,251—0,693)	0,512 (0,261—0,555)	0,751 (0,632—0,851)*•
Высота эпителиального пласта, мкм	32,51 (19,22—56,81)	28,52 (30,62—42,41)*	19,32 (17,81—28,91)*•
Ширина базальной мембраны, мкм	12,61 (3,84—27,61)	12,34 (2,47—28,41)	16,72 (8,15—29,12)*•

Считается, что молекулярный механизм этого процесса связан с активацией Toll-like-рецептора типа 4 (TLR4) на мембранах бронхиальных тучных клеток с последующим высвобождением ими TNF- α , который через M₃-холинорецепторы на бокаловидных клетках СОБ и мукоцитах белково-слизистых желез у пациентов с тяжелой астмой индуцирует и усиливает продукцию слизи [6, 9]. Эти факты подтверждаются на ультраструктурном уровне уплотнением, полиморфизмом, осмиофилией секреторных везикул в бокаловидных клетках СОБ в комплексе с расширением цистерн эндоплазматического ретикулума и статистически значимым ($p = 0,0001$) увеличением его УО, что у данной группы пациентов сопровождается бронхообструкцией с выраженной вариабельностью суточной лабильности бронхов.

В собственной пластинке СОБ у пациентов с brittle астмой обнаружено повышенное число ЛФ. При иммуногистохимическом исследовании обнаружено, что последние принадлежат к субпопуляции CD4⁺-клеток, плотность которых в 1 мм² СОБ у исследуемой группы пациентов была самой высокой.

Переключение иммунного ответа на Th2-зависимый механизм сопровождается активацией аллергической реакции в бронхиальной стенке у пациентов с исследуемым фенотипом астмы и приводит к эозинофильному воспалению [10, 12]. При этом у пациентов

с brittle астмой увеличивается число высокофункциональных клеток, а сниженное число гранул в эозинофилах низкой плотности (ЭФ I типа) свидетельствует об их дегрануляции (см. табл. 1). Деструктивный эффект катионных белков приводит к увеличению в СОБ эпителиальных клеток с признаками дистрофии, при ультраструктурном исследовании в которых выявляются признаки полиморфизма реснитчатого аппарата с развитием ресничек множественным набором аксонемальных комплексов, а также образование пиноподий с аксонемальными комплексами на апикальной поверхности реснитчатых эпителиоцитов. В цитоплазме реснитчатых эпителиоцитов у пациентов с brittle фенотипом астмы идентифицируются митохондрии с электронно-плотным матриксом, что сочетается с увеличением их УО (табл. 3). В конденсированных формах митохондрий, которые обнаруживаются в СОБ при данном фенотипе астмы, более активно идут биоэнергетические процессы с усилением образования аденозинтрифосфата, что оправдано в условиях развивающейся цилиарной дискинезии и отражается при данном фенотипе астмы в выраженных показателях бронхиальной гиперреактивности.

Для пациентов с астмой с фиксированной бронхообструкцией определяется увеличение количества ЛФ, преимущественно за счет субпопуляции CD8⁺-клеток, продуцирующих TNF- α и интерлейкин-8. Последний

является важным хемоаттрактантом для нейтрофилов, плотность которых была повышена в СОБ у пациентов с астмой с фиксированной бронхообструкцией (см. табл. 1). Высокая функциональная активность данных гранулоцитов проявляется в увеличении про-

дукции ими эластазы, которая может снижать пролиферативную и метаболическую активность эпителиоцитов, что приводит к развитию деструктивных нарушений в слизистой оболочке бронхов и уменьшению УО реснитчатых эпителиоцитов (см. табл. 2).

Таблица 3

Морфометрические показатели ультраструктур эпителиальных клеток слизистой оболочки бронхов у пациентов с тяжелой терапевтически чувствительной и терапевтически резистентной бронхиальной астмой (Me ($Q_{0,25}$ — $Q_{0,75}$))

Исследуемая группа	Тип	Удельный объем, мкм ³ /мкм ³		
		митохондрий	ЭПР	лизосом
Тяжелая терапевтически чувствительная форма бронхиальной астмы	РЭ	0,262 (0,132—0,288)	0,284 (0,115—0,408)	0,094 (0,028—0,123)
	БЭ	0,153 (0,124—0,165)	0,185 (0,151—0,244)	0,034 (0,021—0,046)
	БЗЭ	0,142 (0,121—0,164)	0,206 (0,186—0,227)	0,021 (0,02—0,038)
Тяжелая бронхиальная астма фенотипа brittle	РЭ	0,241 (0,192—0,381)	0,185 (0,146—0,305)*	0,045 (0,023—0,064)*
	БЭ	0,121 (0,082—0,141)	0,102 (0,081—0,113)*	0,032 (0,021—0,044)
	БЗЭ	0,113 (0,092—0,161)	0,086 (0,075—0,103)*	0,041 (0,021—0,063)
Тяжелая бронхиальная астма фенотипа «астма с фиксированной бронхообструкцией»	РЭ	0,163 (0,142—0,181)*•	0,146 (0,128—0,164)*	0,121 (0,084—0,164)*•
	БЭ	0,132 (0,107—0,141)*•	0,085 (0,062—0,121)*	0,021 (0,021—0,045)
	БЗЭ	0,092 (0,061—0,136)	0,091 (0,081—0,115)	0,023 (0,021—0,044)

Примечание. РЭ — реснитчатые эпителиоциты; БЭ — бокаловидные эпителиоциты; БЗЭ — базальные эпителиоциты; ЭПР — эндоплазматический ретикулум.

Весьма часто в цитоплазме клеток эпителия СОБ у пациентов исследуемой группы идентифицируются аутофагосомы, содержащие митохондрии, компоненты их мембраны, миелиновые фигуры с увеличением УО лизосом (см. табл. 3). Это сопровождается снижением высоты эпителиального пласта, сочетающимся с гипоплазией бокаловидных клеток с ультраструктурными признаками деформации слизистых везикул (см. табл. 2, 3).

Известно стимулирующее влияние нейтрофильной эластазы на усиление высвобождения TGF- β_1 клетками бронхиального эпителия [8, 10]. Действительно, при астме с фиксированной бронхиальной обструкцией определяются самые высокие показатели экспрессии рецепторов к TGF- β_1 в клетках бронхиального эпителия. Интересно, что высокие показатели функциональной активности TGF- β_1 в бронхиальном эпителии СОБ сочетаются с большей плотностью клеток фибробластического ряда, что сопровождается выраженным субэпителиальным фиброзом с утолщением базальной мембраны (см. табл. 2).

Вероятно, все эти изменения взаимосвязаны друг с другом: усиление высвобождения TGF- β_1 из клеток бронхиального эпителия приводит к утолщению базальной мембраны посредством усиления продукции коллагена I, III, VIII, осуществляемой фибробластами,

и компонентов основного вещества (фибронектина, тенасцина), синтезируемых ТК.

Эти факты у пациентов с астмой с фиксированной бронхообструкцией приводят к самым низким значениям суточной лабильности и резистентности к проводимой терапии.

Выводы

1. Тяжелая терапевтически чувствительная бронхиальная астма характеризуется высокими показателями функциональной активности тучных клеток и ультраструктурными признаками усиления секреторных процессов в бокаловидных экзокриноцитах слизистой оболочки бронхов.

2. Стимуляция Th2-зависимого иммунного ответа с эозинофильным воспалением, ультраструктурными признаками цилиарной дискинезии реснитчатых эпителиоцитов с преобладанием конденсированных форм митохондрий — морфологические маркеры тяжелой терапевтически резистентной бронхиальной астмы фенотипа brittle (нестабильная астма).

3. Нейтрофильная инфильтрация слизистой оболочки бронхов, утолщение базальной мембраны со снижением высоты эпителиального пласта с дегенерацией эпителиоцитов и усилением экспрессии рецепторов к трансформирующему фактору роста β_1 являются доми-

нантными признаками тяжелой терапевтически резистентной бронхиальной астмы фенотипа «астма с фиксированной бронхообструкцией» (гормонозависимая).

Литература

1. Автандилов Г.Г. Диагностическая медицинская плоидометрия. М.: Медицина, 2006. 192 с.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. А.Г. Чучалина. М., 2006. 160 с.
3. Загоруйко А.К., Загоруйко С.В., Калинина Е.К. и др. Комплексная электронно-микроскопическая оценка изменений ультраструктуры эпителия бронхиол при бронхиальной астме в эксперименте // Укр. пульмонолог. журн. 2002. № 2. С. 51—53.
4. Непомнящих Г.И. Биопсия бронхов: морфогенез общепатологических процессов в легких. М.: Изд-во РАМН, 2005. 405 с.
5. Непомнящих Г.И., Непомнящих Л.М., Кононов А.В. и др. Структурная модификация бронхиального эпителия при бронхиальной астме // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2009. № 4. С. 462—467.

6. Фисенко В., Чичкова Н. Ремоделирование при бронхиальной астме: принципы формирования и возможности фармакологического воздействия // Врач. 2006. № 12. С. 14—20.
7. Ayres J.G., Miles J.F., Barnes P.J. Brittle asthma // Thorax. 1998. V. 53. P. 315—321.
8. Baines K.J., Bonacci J.V., Stewart A.G. et al. Differential gene expression and cytokine production from neutrophils in asthma phenotypes // Eur. Respir. J. 2010. V. 35. P. 522—531.
9. Beasley R., Page C., Lichtenstein L. Airway remodeling in asthma // Clin. Exp. All. Rev. 2002. V. 2. P. 109—116.
10. Bousquet J., Boxall C., Holgate S.T. et al. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 161. P. 1720—1745.
11. Davies D., Wicks J., Powell R.M. Airway remodeling in asthma: new insights // J. Allergy Clin. Immunol. 2003. V. 111. P. 215—225.
12. Wenzel S. Mechanisms of severe asthma // Clin. Exp. Allergy. 2003. V. 33. P. 1622—1628.
13. Wenzel S.E. Asthma: defining of persistent adult phenotypes // Lancet. 2008. V. 368. P. 804—813.

Поступила в редакцию 02.04.2012 г.

Утверждена к печати 30.05.2012 г.

Сведения об авторах

Е.А. Геренг — канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник ЦНИЛ, доцент кафедры морфологии и общей патологии СибГМУ (г. Томск).

И.В. Суходоло — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой морфологии и общей патологии СибГМУ (г. Томск).

Р.И. Плешко — д-р мед. наук, профессор кафедры морфологии и общей патологии СибГМУ (г. Томск).

И.В. Мильто — канд. биол. наук, доцент кафедры морфологии и общей патологии СибГМУ (г. Томск).

Л.М. Огородова — д-р мед. наук, профессор, член корреспондент РАМН, зав. кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).

О.С. Кобякова — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей и врачебной практики (семейной медицины) ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

П.А. Селиванова — канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Геренг Елена Андреевна, тел. 8-913-871-13-62; e-mail: e-gereng@mail.ru