

УДК 616.33-002.44-007.17:612.112.3

DOI: 10.14427/jipai.2018.1.6

Оценка фагоцитарной активности у пациентов с дуоденальными язвами, ассоциированными с соединительнотканной дисплазией

А.С. Рудой

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

Estimated of phagocytic activity in patients with duodenal ulcer associated with the connective tissue dysplasia

A.S. Rudoy

Belorussian State Medical University, Minsk, Belarus

Аннотация

Цель исследования включала оценку параметров фагоцитоза у молодых мужчин (в возрасте 19-23 лет) с дуоденальной язвой, ассоциированной с различными по тяжести проявлениями наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ)

Методы. Изучали функциональную активность системы фагоцитоза на основе суммарной оценки кислородзависимых (НСТ-тест) и кислороднезависимых механизмов биоацидности и параметров фагоцитарной активности в тесте эндоцитоза нейтрофилов.

Результаты. При дуоденальных язвах на фоне ННСТ отмечалось снижение ($p < 0,001$) фагоцитарного индекса (за исключением лиц с гипермобильным фенотипом) со снижением индекса фагоцитарного резерва ($p < 0,01$) – с усилением спонтанной и уменьшением стимулированной НСТз-активности нейтрофилов ($p < 0,05$) (особенно при первичном пролапсе митрального клапана). Напротив, при гипермобильном фенотипе переваривающая активность нейтрофилов резко возрастала, коррелируя с высокой активностью антрального *H. pylori* ассоциированного гастрита.

Выводы. Особенности фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов на фоне измененной морфогенетической функции соединительной ткани, дополняют первоначальные представления о механизмах ulcerogenesis.

Ключевые слова

Наследственные нарушения соединительной ткани, диспластические синдромы и фенотипы, язва двенадцатиперстной кишки, фагоцитоз, нейтрофилы

Summary

We examined 90 patients (young men, aged 19 to 24 years) with a duodenal ulcer associated with heritable disorders of connective tissue of various severity.

The *aim* of the study was to evaluate the parameters of phagocytosis in young men (aged from 19 to 23 years) with a duodenal ulcer associated with different severity manifestations of the heritable disorders of connective tissue (HDCT).

Methods. The functional activity of the phagocytosis system was studied basis on of a combined assessment of oxygen-dependent (NST-test) and oxygen-independent mechanisms of bioacidity and parameters of phagocytic activity in the neutrophil endocytosis test.

Results. In duodenal ulcers with the HDCT was observed a decrease ($p < 0.001$) of the phagocytic index (except for persons with a hypermobile phenotype) and the index of the phagocytic reserve ($p < 0.01$) was observed, in particular, with spontaneous enhancement and decrease in stimulated HCT activity of neutrophils ($p < 0,05$) (especially with the primary of mitral valve prolapse). In contrast, with the hypermobility phenotype, the digestive activity of neutrophils increased sharply, correlating with the high activity of *Helicobacter pylori* associated antral gastritis.

Conclusions. The features of the phagocytic activity of neutrophilic granulocytes against the background of the altered morphogenetic function of connective tissue, supplement the original concept of mechanisms of ulcerogenesis.

Keywords

Heritable disorders of connective tissue, dysplastic syndromes and phenotypes, duodenal ulcer, phagocytosis, neutrophils.

Введение

Иммунные нарушения при хронических эзофагогастродуоденальных заболеваниях достаточно хорошо известны [1], однако формирование и характер патологических типов иммунного реагирования при ассоциированных наследственных нарушениях соединительной ткани (ННСТ) остаются малоизученными. Известно, что клеточное обновление слизистой оболочки любой локализации определяется эпителиально-стромальным взаимоотношением, регулируется нервно-эндокринной системой, а также системой местного иммунитета, т.е. микроокружением регуляторных иммунокомпетентных клеток. Важное значение придается нарушению мембранного потенциала нейтрофильных гранулоцитов, фагоцитарная и микробицидная активность, гетерогенность функциональных возможностей которых определяется состоянием и зрелостью рецепторного аппарата, а дисфункция в виде гиперактивации микробицидных систем ведет к повреждению собственных тканей слизистой оболочки [2, 3]. Модуляция экспрессии специфической мембранной рецепции, отражающей адгезивные, поглотительные, цитолитические, апоптотические способности нейтрофилов, осуществляется цитокиновой регуляцией, которая доказано имеет отличительные особенности при различных синдромах и фенотипах ННСТ [4, 5]. В то же время, самостоятельная клиническая значимость ННСТ подтверждается данными о высокой частоте коморбидной патологии, в том числе гастроэнтерологического профиля, наряду с сопутствующими нарушениями иммунного гомеостаза, что привело к формированию концепции иммунологической «компроментированности» при соединительнотканной дисплазии (СТД) [6, 7]. Так, нарушения метаболизма соединительной ткани при диспластикозависимых проявлениях могут непосредственно касаться морфофункциональных изменений мембран клеток системы иммунитета и формирования их рецепторного аппарата (которые имеют коллагеновую природу и являются трансмембранными гликопротеинами I типа), ассоциируясь с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями [8, 9]. К примеру, дефекты коллагенового остова, который входит в состав лектиноподобных доменов молекул-коллектинов, могут вносить вклад в механизмы врожденного иммунитета за счет сходства к рецепторам фагоцитарных клеток [6]. Наряду с уменьшением коллагеновых рецепторов [10] фибробласты дифференцированно при ННСТ имеют более

значительный паттерн к адгезии с нарушением (вариант дефицитом) секреции молекул фибронектина, тенаскина, что приводит к нарушению процессов опсонизации, гемостаза, образованию лимфоцитарно-тромбоцитарных кластеров и эффективной миграции иммунцитов в очаг воспаления [8]. Доказано при ННСТ нарушение эндотелиальной дисфункции, синтеза других медиаторов межклеточных взаимодействий (эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF), тромбксана В2, 6-кето-простагландин F1 α , L-, E- и P-селектинов, эндотелина, молекул адгезии сосудистых клеток VICAM-1) в зависимости от вариантов диспластических синдромов и фенотипов [11]. Показаны и нарушения механизмов аутоиммунной регуляции метаболизма коллагена при различных синдромах и фенотипах ННСТ [5], что свидетельствуют о напряженности аутоиммунитета – процесса пограничного между нормальным самораспознаванием и аутоиммунной патологией. При первичном ПМК (болезнь Barlow's), увеличиваются тканевые и плазменные концентрации аутоантител к интерстициальным коллагенам I и II типа, а в случае комбинации с диспластикозависимыми локомоторными признаками (сколиоз, плоскостопие, суставная гипермобильность, т.е. при марфаноподобном и гипермобильном фенотипах) их обнаруживают и к перицеллюлярным коллагенам III, IV, V типов, фибронектину, эластину, витронектину и пр. [5] Молекулярная физиология фибриллина и патофизиология синдрома Марфана и марфаноподобных (“Marfan-like”) фенотипов также продемонстрировали взаимосвязь соединительнотканых нарушений с изменением сигнальной активности многих ростовых факторов и матрично-клеточного взаимодействия, особенно в отношении «растормаживания» или пространственной и временной активации TGF β [12]. Нами доказана ключевая роль расторможенной TGF β активности в фиброгенез-зависимой активации субэпителиальных миофибробластов (α -SMA+) с развитием особого патоморфогенеза раннего хронического атрофического мультифокального гастрита в молодом возрасте, при котором, важно заметить (!), никогда не развивается язва двенадцатиперстной кишки [13]. Таким образом, различные механизмы нарушения функции соединительной ткани, к примеру, тенаскин X-зависимый патогенез – при гипермобильном фенотипе и TGF β 1-зависимый – при марфаноподобной внешности [11] и первичном ПМК, могут объяснять разные механизмы ульцерогенеза, протекающего с высокой степенью активности

воспаления на фоне *H. pylori* – ассоциированно-го гастрита в первом и, минимальной степени, во втором случае на фоне *H. pylori*-негативного течения дуоденальной язвы. Учитывая, что нейтрофильные гранулоциты могут выступать в качестве клеточных посредников завершения механизмов ulcerации, а реактивность их ассоциирована с содержанием фибробластов в воспалительном инфильтрате и уровнем незрелых коллагеновых волокон в гастродуоденальной слизистой, можно предположить их отличительную функцию на фоне диспластикозависимых проявлений. Изучение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов периферической крови, изменяющейся при развитии и/или рецидива дуоденальной язвы, имеет важнейшее значение для диагностики, своевременной профилактики и иммунотерапии заболевания.

Материал и методы

В результате простого одномоментного исследования (случай – контроль) обследовано 70 пациентов (молодые мужчины в возрасте $21,2 \pm 2,1$ года) с язвой двенадцатиперстной кишки в фазе обострения. В зависимости от выраженности проявлений ННСТ сформированы три группы пациентов: 1-я – с маловыраженными проявлениями, включающими повышенную диспластическую стигматизацию или 3-5 внешних фена дисплазии соединительной ткани, в т.ч. «Эхо-кардиографический» пролапс митрального клапана ($n=29$); 2-я – с выраженными формами ($n=27$), включающими первичный пролапс митрального клапана (ПМК) или болезнь Barlow's, марфаноподобный, гипермобильный и неклассифицируемый (с шестью и более внешними признаками дисплазии соединительной ткани) диспластические фенотипы, контроля – с минимальной частотой диспластических проявлений, не превышающих таковую в популяции (1-2 фена-признака) ($n=14$). Все группы были сопоставимы по возрасту; анамнез заболевания составил $0,5 \pm 0,2$ года. Дифференциальная диагностика диспластических фенотипов проводилась на основе пересмотренных Гентских критериев диагностики синдрома Марфана (2010) и инструкции по применению метода [14], критериев диагностики синдрома гипермобильности суставов Бейтона в редакции Грэхема (2003г), синдрома Элерса-Данло (1998г) и др. [15]. Оценивали внешние фены, включающие малые аномалии развития (стигмы дисэмбриогенеза) и внутренние (висцеральные) фены соединительнотканной дисплазии.

Эзофагогастродуоденоскопия выполнялась на аппарате "Olympus" GIF V70 с прицельной биопсией слизистой оболочки желудка (по 2 кусочка из антрального и фундального отделов). Оценку гистологических препаратов проводили в соответствии с Сиднейской системой с применением визуально-аналоговой шкалы с полуколичественной оценкой степени выраженности инфицированности *H. pylori*, активности и выраженности воспаления.

Состояние параметров фагоцитоза изучали на основе суммарной оценки: 1 - показателей кислородзависимых микробицидных систем фагоцитов в цитохимическом варианте НСТ-теста по Виксману М.Е., Маянскому А.И. (1979) (спонтанный и после стимуляции зимозаном *in vitro* индуцированный НСТ-тест) [16]; 6) кислороднезависимых механизмов фагоцитоза по показателям среднего цитохимического лизосомального катионного теста по В.Е. Пигаревскому с соавт. (1981) [17]; в) параметров фагоцитарной активности гранулоцитов в тесте эндоцитоза нейтрофилов, оцениваемой по их поглотительной способности по отношению к микробной тест-культуре (дрожжевыми клетками) после их совместной инкубации (процент фагоцитирующих нейтрофилов (% фагоцитоза или фагоцитарный показатель), среднее число поглощенных микробов (фагоцитарный индекс)). Дополнительно рассчитывался индекс фагоцитарного резерва (ИФР) по формуле $ИФР = (НСТс - НСТз) / НСТс$.

В исследовании использовали стандартные пакеты программ Microsoft Excel 2007, STATISTICA 10 (StatSoft Inc.). Рассчитывали средние величины, их средние стандартные ошибки с оценкой различий по t-критерию Стьюдента. Количественные значения с нормальным распределением представлены в виде средней \pm стандартная ошибка средней ($X \pm m_x$). При частоте изучаемого события менее 5 наблюдений использовали точный критерий Фишера или χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Для сравнения количественных признаков с нормальным распределением применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Предшествующую гипотезу о равенстве дисперсий сравниваемых групп (исследуемого количественного признака, определяемого значениями фактора) проверяли тестом Левена. При несоблюдении условия равенства дисперсий помимо классического критерия Стьюдента использовали его модификацию и проводили расчет t-критерия с отдельными оценками (учетом неравных) дисперсий. При расчете корреляционной связи между качественными и количественными

ными признаками использовали метод Кендалл-Тау (τ). Результаты признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Оценка параметров фагоцитоза нейтрофильных гранулоцитов позволила выявить следующие особенности процессов, протекающих на фоне ассоциированных ННСТ (табл. 1).

При наличии признаков СТД выявлена тенденция к увеличению количества фагоцитирующих клеток ($p < 0,07$); при гипермобильном фенотипе в 100% (6/6) случаев). Исключение со-

ставили пациенты с первичным ПМК, у которых, напротив, в 40% (5/9) случаев выявлялось подавление способности нейтрофилов к фагоцитозу.

Сравнение дисперсий показателей фагоцитарного индекса показало, что определяющим в изменении среднего числа дрожжевых клеток, поглощенных одним нейтрофилом, является наличие ассоциированной СТД (F-критерий Фишера=4,6, $p < 0,02$). Так, фагоцитарный индекс был достоверно снижен в 1-й ($p < 0,004$) и 2-й группе ($p < 0,05$), особенно у больных с первичным ПМК (F-критерий Фишера=6,2; $p < 0,006$) в сравнении с контролем (в 1,3-1,4 раза).

Таблица 1. Оценка состояния системы фагоцитоза у пациентов с язвой 12-ти перстной кишки, ассоциированной с наследственными нарушениями соединительной ткани

Показатели, единицы измерения	Норма	Группа кон-троля $X \pm m_x$, n=14	Больные с признаками СТД, $X \pm m_x$	
			1-я группа (n=29)	2-я группа (n=27)
Фагоцитарный показатель нейтрофилов, % (% фагоцитоза)	40–90%	50,57±3,54	61,07±3,26	59,67±3,79
Фагоцитарный индекс, у.е.	1–2,5	2,32±0,08	1,94±0,08**	2,15±0,08*
НСТ-спонтанный (НСТс тест), %	до 10	18,0±2,7	28,07±2,24*	27,33±2,41*
НСТ-стимулированный зимозаном (НСТз тест), %	до 40–80	53,2±2,58	48,9±2,37	44,15±1,97*
Лизосомально-катионный тест (ЛКТ), у.е.	1,09–1,35	1,21±0,09	1,24±0,06	1,31±0,04
Индекс фагоцитарного резерва (ИФР)	3–5	2,6±0,37	1,15±0,24*	0,8±0,12**

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ достоверность различий с показателями группы контроля

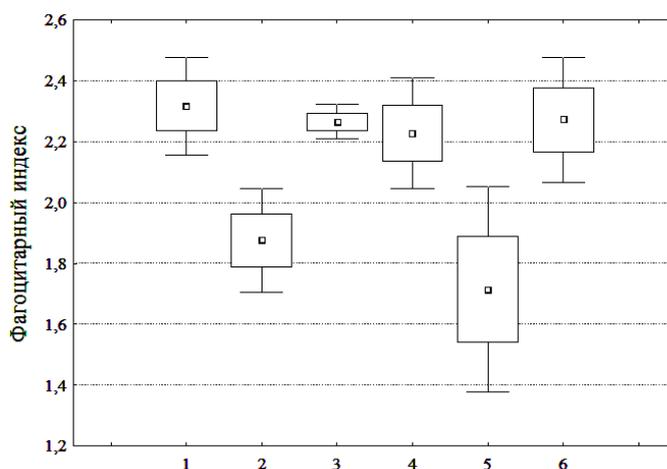


Рис. 1. Сравнение поглотительной способности фагоцитов (фагоцитарного индекса) у пациентов с язвенной болезнью 12-ти перстной кишки в зависимости от ассоциированных диспластических фенотипов.

Примечание: 1 - группа контроля, 2 - 8 порядковые номера диспластических фенотипов: 2 – повышенная диспластическая стигматизация; 3 – неклассифицируемый фенотип; 4 – изолированный (Эхо-КГ феномен) ПМК; 5 – первичный ПМК; 6 – гипермобильный фенотип; 7 – марфаноподобная внешность; 8 – марфаноподобный фенотип

Более существенные изменения функций нейтрофилов касались их микробицидной активности. Оценка активности кислородзависимой микробицидной системы нейтрофильных гранулоцитов в спонтанном НСТ-тесте показала ее нарастание в 1-й ($p < 0,01$) и 2-й группе ($p < 0,02$), максимально (до 39,6%) у пациентов с первичным ПМК в сравнении с контролем. Напротив, показатели стимулированного НСТз-теста у больных с СТД на основании дисперсионного анализа и точного метода Фишера были достоверно снижены ($p < 0,04$). В частности, метаболическая активность гранулоцитов в стимулированном НСТз-тесте была значимо снижена во 2-й группе в сравнении с контролем ($p < 0,017$).

Среди диспластических фенотипов максимальная недостаточность функциональных резервов, достигающая нижней границы референтных норм (40%), была отмечена у больных с первичным ПМК и неклассифицированным фенотипом с показателями НСТз-позитивных нейтрофилов в стимулированных условиях 41,2% и 42% соответственно. При сравнении показателей индекса фагоцитарного резерва в связи с отсутствием равенства дисперсий их распределения (критерий Левена $p < 0,007$) расчеты производились по t-критерию с отдельными оценками дисперсий, который позволил установить значимое различие, в частности, снижение резервной возможности фагоцитов в 1-й ($p < 0,004$) и 2-й ($p < 0,003$) группе в сравнении с контролем. Значимых различий показателей цитохимического коэффициента по ЛКТ-тесту среди сравниваемых групп не выявлено.

Обсуждение

У пациентов с дуоденальной язвой на фоне СТД была выявлена отличительная особенность в виде более значительной стимуляции кислородзависимых механизмов нейтрофилов с резким усилением спонтанной НСТ-активности нейтрофилов ($p < 0,05$) при одновременном уменьшении функциональных резервов по показателям стимулированного зимозаном НСТ-теста и закономерном снижении индекса фагоцитарного резерва ($p < 0,01$). В целом, у 93% больных активация кислородзависимых систем микробицидности нейтрофилов достигала максимума, а емкость их функционального депо была исчерпана. Среди диспластических фенотипов максимальная недостаточность функциональных резервов нейтрофилов наблюдалась при первичном ПМК и неклассифицированном фенотипе ($p < 0,05$). Кроме того, у больных дуоденальной язвой с диспла-

стикозависимыми проявлениями мы наблюдали ослабление процессов фагоцитоза, причем выраженность количественного дефицита активно фагоцитирующих нейтрофильных гранулоцитов нарастала также у пациентов с первичным ПМК. Известно, что увеличение интенсивности метаболических процессов при поглощении и переваривании чужеродных частиц в нейтрофилах, выявляемое в НСТ-тесте, может сопровождаться увеличением числа незрелых форм нейтрофилов (признак «гиперстимуляции» костного мозга) по мере миграции клеток депонированного резерва в очаги воспаления. Таким образом, усиление «кислородного взрыва» с недостаточностью функциональных резервов нейтрофилов при первичном ПМК могло носить компенсаторный характер при одновременном уменьшении содержания неферментных лизосомальных катионных белков и «недостаточной» активности ферментов, обеспечивающих внутриклеточное переваривание фагоцитированных объектов. Отсутствие у данной категории пациентов надлежащего стимулирующего эффекта зимозана в НСТ-тесте, свидетельствовало о негативном кондиционировании нейтрофилов с их неспособностью развивать адекватный ответ, как вариант, на микробную стимуляцию *H. pylori*. Так, можно предположить, что вероятность сниженного кислород-продуцирующего резерва с угнетением поглотительной активности нейтрофилов может запускаться общим провоцирующим фактором, к примеру, продуктами жизнедеятельности персистирующей инфекции *H. pylori*. Морфологическим отражением снижения емкости функционального депо и незавершенности фагоцитоза у лиц с неклассифицированным фенотипом, явилось нарастание частоты хронического малоактивного *H. pylori*-ассоциированного атрофического гастрита ($p < 0,01$) [4].

Напротив, у пациентов дуоденальной язвой с гипермобильным фенотипом переваривающая активность нейтрофилов резко увеличивалась, что указывало на потенциальный «кислородный или респираторный взрыв», вероятно обусловленный значительными изменениями тканевого метаболизма или композиционного состава соединительной ткани. Это могло характеризовать своего рода «гипертрофию» функции нейтрофилов в условиях диспластикозависимых проявлений нарушенного метаболизма соединительной ткани. Возможно, именно активация кислородзависимых систем нейтрофилов, проявляющаяся продукцией активных форм кислорода, приводила к более значимому повреждению

эндотелия в условиях нарушения регенераторного потенциала тканей. Так, признаки дисфункции механизмов фагоцитоза у пациентов дуоденальной язвой с гипермобильным фенотипом коррелировали с признаками активного ($p < 0,1$) и хронического ($p > 0,1$) воспаления, а также хеликобактерной инфицированностью – до 62,5% слизистой оболочки антрального отдела желудка, т.е. была сопоставима с выраженной активностью сопутствующего хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита [4]. Таким образом, ульцерогенез при гипермобильном фенотипе, укладывался в представления через стадию *H. pylori*-ассоциированного антрального гастрита с увеличением «общего кумулятивного риска развития язвы» в виде высокой степени воспалительного процесса и срывом регенераторных процессов на фоне активации системы фагоцитоза.

В контрольной группе больных фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов не отличалась от уровня здоровых лиц, что отражало оптимально протекающее воспаление и свидетельствовало о высокой резистентности организма. Кроме того, сохранение у них фагоцитарной активности было сопряжено с активацией процессов кислородного метаболизма в НСТ-тесте и ростом индекса фагоцитарного резерва. Не следует, однако забывать, что полученные нами результаты НСТ-теста можно рассматривать как повышение метаболической активности нейтрофилов, свидетельствующее о готовности клетки реализовать свои различные функции: хемотаксис, хемотаксис, фагоцитоз,

внутриклеточное переваривание фагоцитарных объектов, выделение продуктов гранул и пр., но не как «четкий аналог» определения уровня фагоцитарной активности. Вместе с тем, изучение системы фагоцитоза нейтрофильных гранулоцитов при диспластических фенотипах убедительно продемонстрировало «мультиформный» характер дефектов ее функционирования.

Выводы

1. При дуоденальных язвах на фоне наследственных нарушений соединительной ткани отмечалось снижение ($p < 0,001$) фагоцитарного индекса (за исключением лиц с гипермобильным фенотипом) со снижением индекса фагоцитарного резерва ($p < 0,01$) – усиление спонтанной ($p < 0,05$) и уменьшение стимулированной НСТз-активности нейтрофилов. Указанные изменения ярко проявлялись у пациентов с первичным ПМК, отражающие депрессию функциональной активности с явным количественным дефицитом активно фагоцитирующих нейтрофильных гранулоцитов.

2. У пациентов с гипермобильным фенотипом, напротив, отмечено резкое увеличение переваривающей активности нейтрофилов. Сопоставление и взаимосвязь с выраженной активностью сопутствующего хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита у этих пациентов [4], указывало на увеличение «общего кумулятивного риска рецидива / затяжного течения язвы» в виде высокой степени воспалительного процесса и срывом регенераторных процессов на фоне активации системы фагоцитоза.

Литература

1. Голофеевский В.Ю. Введение в клиническую морфологию желудка и двенадцатиперстной кишки. Спб.: Фолиант, 2005, 112 с.
2. Нестерова И.В., Роменская В.А., Капранова Н.П. и др. Иммуномодулирующая терапия Вифероном в коррекции нарушений мембранного потенциала нейтрофильных гранулоцитов при осложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Цитокины и воспаление 2005; Т. 4, №1: 47–51.
3. Новикова Н.С. Лизосомально-катионные белки нейтрофильных гранулоцитов крови и слизистой оболочки желудка при гастритах и язвенной болезни. Медицинская иммунология 2000; Т. 2, №4: 393–400.
4. Москалев А.В., Рудой А.С., Апчел В.Я. и др. Роль цитокинов в иммуноморфогенезе эрозивных и хронических гастритов, ассоциированных с наследственными нарушениями соединительной ткани. Вестн. Рос. военно-мед. акад. 2010; Т. 29, №1: 72–80.
5. Москалев А.В., Рудой А.С., Апчел В.Я. Взаимосвязь цитокиновых дисфункций и вегетативного обеспечения в иммунопатогенезе язвы двенадцатиперстной кишки у

- лиц с наследственными нарушениями соединительной ткани. Вестн. Рос. военно-мед. акад. 2010; Т. 29, №1: 103–112.
6. Яковлев В.М., Глотов А.В., Ягода А.В. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани. Ставрополь, 2005, 234 с.
7. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Аутоиммунные аспекты нарушения коллагенового гомеостаза при недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Мед. иммунология 2007; Т. 9, №1: 61–68.
8. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Дж. Иммунология: руководство по иммунологии. М.: Мир, 2006, 592 с.
9. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. Рук-во. М., Мед. лит., 2009, 464 с.
10. Iannone F., Matucci-Cerinic M., Falappone P.C.F. et al. Distinct expression of adhesion molecules on skin fibroblasts from patients with diffuse and limited systemic sclerosis. A pilot study. J. Rheumatol. 2005; Vol. 32: 1893–1898.
11. Ягода А.В. и др. Медиаторы межклеточных взаимодействий и эндотелиальная функция при миксоматозном про-

лапсе митрального клапана. Российский кардиологический журнал 2015; №1: 28-32.

12. Рудой А.С. TGF-beta-зависимый патогенез синдрома Марфана и родственных наследственных нарушений соединительной ткани. Артериальная гипертензия 2009; Т. 15, №2: 23-26.

13. Рудой А.С., Летковская Т.А., Урываев А.М. и др. Роль TGFβ-индукции и гастроинтестинальных миофибробластов в патоморфогенезе хронического гастрита у пациентов с синдромом Марфана и марфаноподобными состояниями. Эксперим. и клин. гастроэнтерология 2016; №6: 14–18.

14. Рудой А.С., Бова А.А., Нехайчик Т.А. Метод диагностики синдрома Марфана : инструкция по применению : рег. № 203–1215 от 21.07.2016 г. Минск, 2016, 17 с.

15. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение: Российские рекомендации (I пересмотр) Рос. кардиолог. общ-во; ком. Экспертов. Рос. кардиологический журнал 2013; Т. 99, №1, 32 с. Прил. №1.

16. Маянский А.Н., Виксман М.Е. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия. Казань, 1979, 11 с.

17. Пигаревский В.Е., Мазинг Ю.А. Определение лизосомально-катионного теста с прочным зеленым. Лаб. дело 1981; №10: 579-582.

Сведения об авторе:

Рудой Андрей Семенович – доктор медицинских наук, доцент, полковник медицинской службы; начальник кафедры военно-полевой терапии – профессор военно-медицинского факультета в УО «БГМУ». Место работы: учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет» Минск, Республика Беларусь. Контакты: тел. раб.+375 17 2972746 (лаборантская); моб. тел.: +375 29 3770050. e-mail: andrewrudoj@gmail.com; andrew-rudoy@mail.ru.

Поступила 27.02.2018 г.