

УДК 616.132:616.127:616.61-036.12
DOI: 10.15587/2313-8416.2015.57234

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ АОРТЫ, КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ И МИОКАРДА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

© И. И. Яковцова, И. И. Топчий, С. В. Данилюк, А. Н. Кириенко, Д. А. Кириенко

При изучении морфологии стенки сосудов у 18 умерших в возрасте от 45 до 55 лет с признаками хронической болезни почек (ХБП) – выявлены изменения характерные для иммунного воспаления, что сопровождается низкой экспрессией VEGF и bcl-2, что создает предпосылки к активации апоптоза и может быть основной причиной сердечно-сосудистых осложнений

Ключевые слова: морфология, аорта, коронарные артерии, хроническая болезнь почек, VEGF, bcl-2

The most important functions of endothelium are: hemostasis regulation, inflammation modulation, vascular tone correction, vascular permeability regulation. Chronic pulmonary disease (CPD) breaks this balance and predisposes vessels to vasoconstriction, leukocyte adhesion, platelet activation, mitogenesis, inflammation. The aim of the work was to study morphological changes of the cardiovascular walls and aorta in patients with CPD and to assess the possibilities of its endothelium to reparation.

Materials and methods. *There was studied an autopsy material of 18 died persons 45–55 years old. All died persons had the signs of chronic pulmonary disease (CPD).*

For detection of the immune cellular reaction features in zone of inflammation process there were used the primary homogenous antibodies (HGAB) of DAKO (Denmark), Ready-to-Use.

The studies were carried out on microscope Primo Star (Carl Zeiss) using AxioCam (ERc 5s).

Results and discussion. *The changes of endothelium of coronary vessels of heart and aorta were demonstrated with the different degree of disorganization. These pathologic processes were familiar to the immune inflammation. The weak expression of the growth factor of VEGF and bcl-2 vessels endothelium can be the indirect sign of the low ability of the vascular wall structure and endothelium lining to reconstruction because an activation of apoptosis takes place at its deficiency.*

Conclusions. *The changes of coronary arteries and aorta construction at CPD are characterized with unidirectional nature with the different intensity of pathologic process in all layers of the vascular wall and vascular transformation that is typical for immune inflammation. The detected disorders of vascular morphology and immunoinflammatory reaction activity can be the one of the main causes of cardiovascular complications development*

Keywords: *morphology, aorta, coronary arteries, chronic pulmonary disease, VEGF, bcl-2*

1. Введение

Даже в развитых странах мира, с каждым годом увеличивается количество больных с хроническими иммуновоспалительными болезнями почек, что ассоциируется с высоким риском развития сердечно-сосудистой патологии [1], а нарушение функции почек чаще сопровождается гибелью больных от острой сосудистой патологии, чем от прогрессирующего почечной недостаточности [2].

Высокую частоту встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) связывают с общими факторами риска, имеющимися у этой группы больных. К ним относятся: артериальная гипертензия, сахарный диабет, возраст, наличие воспаления [3]. Одним из основных звеньев этой цепочки есть воспаление, которое сопровождается активацией клеток белой крови, что может быть важным звеном поражения паренхимы почек и сосудистой стенки сосудов почек, аорты, коронарных артерий [4, 5].

Прежде всего, изменения в сосудистой стенке сопровождаются изменениями самой функционально нагруженной ее части – эндотелия. Изучение морфологических и функциональных свойств эндотелия,

у больных с хронической болезнью почек, позволит разработать методы ранней диагностики и возможности медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции.

2. Обоснование исследования

По современным представлениям важнейшими функциями эндотелия сосудов являются: поддержание гемоваскулярного гомеостаза, регуляция гемостаза, модуляция воспаления, регуляция сосудистого тонуса, регуляция проницаемости сосудов [6]. Нормальную деятельность эндотелия обеспечивает баланс между выполняемыми им разнонаправленными функциями: выработкой про- и противовоспалительных факторов, вазодилатирующих и вазоконстрикторных веществ, про- и антиагрегантов, про- и антикоагулянтов, про- и антифибринолитиков, факторов пролиферации и ингибиторов роста. В физиологических условиях преобладает вазодилатация, синтез ингибиторов агрегации, коагуляции и активаторов фибринолиза, антиадгезивных субстанций.

Дисфункция эндотелия при хронической болезни почек (ХБП) нарушает этот баланс и располагает сосуды к вазоконстрикции, адгезии

лейкоцитов, активации тромбоцитов, митогенезу, воспалению [7].

Имеются литературные данные о морфологических и функциональных изменениях в почках при моделировании острой и хронической почечной недостаточности в эксперименте [4].

Кроме того имеются данные, касающиеся функционально-морфологических изменений сосудистой стенки у больных с ХБП в сочетании с ИБС [1].

Однако в литературе практически не существует работ, касающихся морфологических исследований сосудистой стенки у больных с ХБП, с анализом степени выраженности апоптотических процессов и возможности клеток эндотелия к репарации, в сопоставлении с выраженностью изменений в паренхиме почек.

3. Цель исследования

Цель исследования – изучение морфологических характеристик эндотелия и других отделов стенки сосудов сердца и аорты у пациентов с ХБП, определение особенностей развития иммунного воспаления в стенках этих сосудов в сопоставлении с изменениями в паренхиме почек и оценка у этих больных возможности эндотелия к репарации.

4. Материалы и методы

Нами было проведено морфологическое исследование аутопсийного материала 18 умерших в 5 клиниках города Харькова, вскрытие которых проводилось на базе кафедры патологической анатомии Харьковской медицинской академии последипломного образования. Умершие пациенты были в возрасте от 45 до 55 лет, и в течении последних 5–7 лет наблюдались в стационарах кардиологического и неврологического профиля, с диагнозом гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца различной степени тяжести. Кроме этого все умершие имели клинико-анамнестические признаки хронической болезни почек (ХБП): хронического гломерулонефрита (8 умерших, с длительностью анамнеза болезни до 30 лет) и хронического пиелонефрита (10 умерших с манифестацией последние 7–10 лет).

Данные о наличии ХБП в рассматриваемых случаях основаны на ретроспективном анализе медицинской документации, в которой учитывались: документальное подтверждение патологии почек и их давность (диагноз); наличие стойких (зарегистрированных не менее 2-х раз) изменений в анализах мочи; повышения показателей азотемии крови (уровня креатинина и мочевины); выявление изменений по данным инструментальных методов исследования (УЗИ).

Причиной смерти у 15 обследованных стала острая сердечная недостаточность, обусловленная дестабилизацией ишемической болезни сердца, на фоне перенесенных ранее коронарных событий (острый коронарный синдром с острой левожелудочковой недостаточностью на фоне имеющегося постинфарктного кардиосклероза). В 3 наблюдени-

ях зафиксирован острый инфаркт миокарда. Таким образом, нарушение функции почек и клинико-лабораторные изменения, как следствие иммуновоспалительной патологии, могут быть одной из основных причин развития сердечно-сосудистых осложнений.

Образцы ткани миокарда с коронарными артериями и стенки аорты фиксировали в 10 % растворе формалина 24 часа, заливали в парафин, срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Для выявления особенностей иммунных клеточных реакций в зонах воспалительного процесса использовались первичные моноклональные антитела (МКАТ) фирмы DAKO (Дания), Ready-to-Use. Иммуногистохимическим методом выявляли экспрессию Т- и В-клеточных кластеров дифференцировки (CD3, CD20), маркера плазматических клеток (CD38), маркера макрофагов (CD68). Особенности эндотелизации интимы сосудов изучались по экспрессии маркера эндотелиальных клеток (CD31 JC 70A), тенденцию к васкуляризации оценивали с помощью фактора роста эндотелия сосудов (VEGF (VG1). В качестве маркера апоптоза использовали bcl-2 (124). Материал, для исследования методами иммуногистохимии, фиксировали 10 % нейтральным формалином в течение 24 ч, заливали в парафин, готовили срезы толщиной 4 мкм, которые наносили на высокоадгезивные стекла Super Frost и высушивали при температуре 37 °С в течение 18 часов. Демаскирующая термическая обработка была выполнена по методу кипячения срезов в цитратном буфере (рН 6,0). Для визуализации первичных антител применялась система детекции UltraVision Quanto Detection Systems HRP Polymer (Thermo scientific). В качестве хромогена использовался DAB (диаминобензидин). Для оценки степени выраженности иммуногистохимической метки использовали полуколичественную шкалу: + – слабая, ++ – умеренная, +++ – выраженная реакция. Комплекс морфологических исследований проводился на микроскопе Primo Star (Carl Zeiss) с использованием программы AxioCam (ERc 5s).

5. Результаты исследования

Во всех изучаемых случаях выявлялась неравномерная окраска кардиомиоцитов, отдельные мышечные волокна теряли поперечную исчерченность, эти участки интенсивно окрашивались эозином, можно было увидеть обилие контрактур 3 степени и участки глыбчатого распада миофибрилл, небольшие очаги фрагментации, участки волнообразной деформации мышечных волокон миокарда. В интерстиции обнаруживался отек, с развитием базофилии интерстиция.

Стигмами поражения эндотелия артерий сердца и аорты в обследуемых случаях при наличии хронического воспалительного процесса в почках являлись: «частокольное» расположение эндотелия, фестончатость контуров просвета артерий, с ущемлением втянутых в них гладкомышечных волокон срединной оболочки сосуда, плазматическое пропитывание стенок сосудов, тромбообразование. В мел-

ких ветвях – сужение просвета артерий, отслоение эндотелия; иногда под ним обнаруживались эритроциты или скопления плазмы.

В рядом расположенных участках миокарда сосуды, особенно капилляры и мелкие вены, имели разную степень кровенаполнения: одни – резко расширены, переполнены кровью, другие – спавшиеся. В дилатированных капиллярах находили стазы, сладж эритроцитов, периваскулярно выявлялось множество диapedезных кровоизлияний.

Реакция с маркером эндотелиальных клеток CD31 была слабой, неравномерной, местами комковатой, с обнажением широких межклеточных соединений (рис. 1), при этом васкуляризация миокарда была достаточной – 3–5 капилляров на один кардиомиоцит (рис. 2).

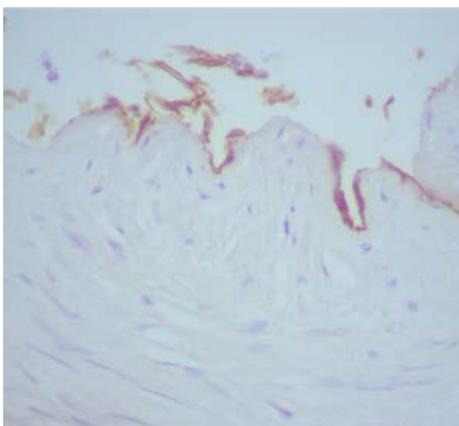


Рис. 1. Слабая неравномерная экспрессия CD31 в эндотелии коронарных артерий. Реакция с МКАТ CD31 JC 70A, $\times 400$

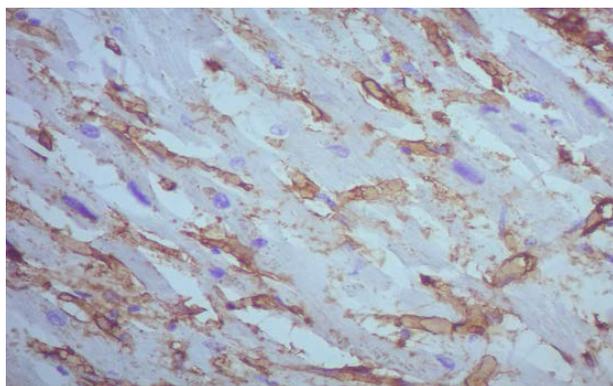
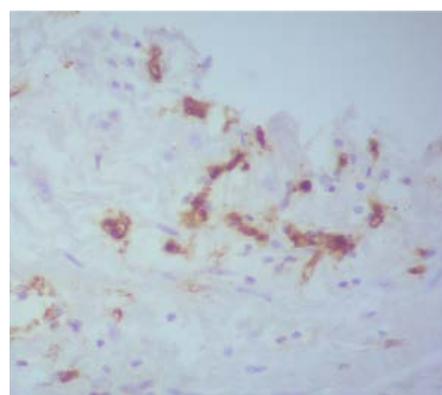


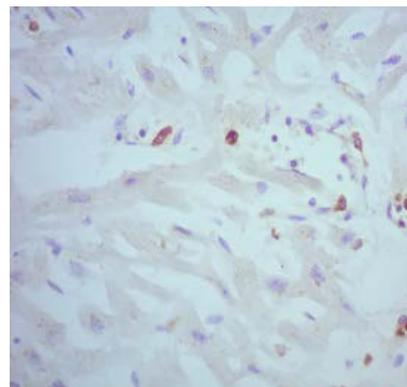
Рис. 2. Выраженная экспрессия CD31 в капиллярах миокарда. Реакция с МКАТ CD31 JC 70A, $\times 400$

Клеточная инфильтрация, как стенок артерий, так и стромы миокарда была крайне скудной. В миокарде позитивно окрашенные клетки располагались поодиночке в интерстиции, перимизии, иногда периваскулярно и показывали плазмклеточную дифференцировку (CD38+).

В интимае коронарных артерий и их ветвей воспалительный инфильтрат выявлялся в зонах отека, деструкции стенки сосуда, причем в нем преобладали CD68+ гранулоциты – макрофаги и тучные клетки (рис. 3).



a



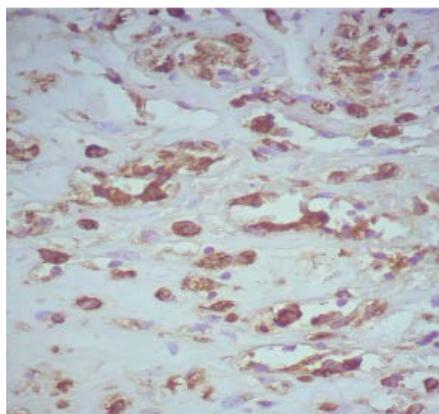
б

Рис. 3. Клетки воспалительного инфильтрата интимы коронарной артерии: *a* – CD68+ гранулоциты; *б* – CD38+ плазмциты перимизия. Реакция с МКАТ CD68 и CD38, $\times 400$

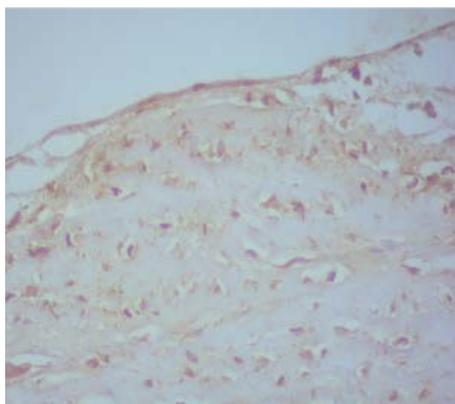
Во внутренней оболочке аорты четко визуализировались эндотелий, подэндотелиальный слой, сплетение эластических волокон. Эндотелий состоял из крупных плоских одноядерных, реже многоядерных, полигональных клеток, расположенных на базальной мембране. Обнаруживались участки укрупнения сосудистых клеток, очажки десквамации. Подэндотелиальный слой был хорошо развит, образован рыхлой волокнистой неоформленной соединительной тканью, которая содержала тонкие коллагеновые и эластические волокна, много аморфного вещества и малодифференцированных клеток типа гладкомышечных фибробластов, макрофагов. В подавляющем большинстве случаев в нем наблюдались участки отека, разволокнения, отложения холестерина и жирных кислот. Vasa vasorum в этом слое отсутствовали.

Реакция клеток эндотелия с CD31 была достаточно выраженной, выявлялась практически в каждой клетке, которые отличались разными размерами и формой, образовывали выпячивания и углубления и демонстрировали расширенные межклеточные контакты.

Число воспалительных клеточных элементов в стенке аорты было немногочисленным, качественный состав инфильтрата, его расположение было аналогичным интимае коронарных артерий (рис. 4).



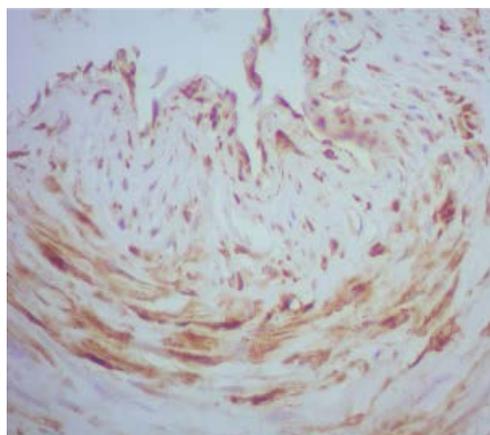
a



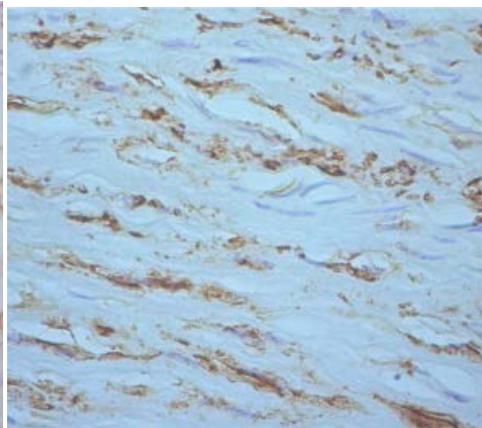
б

Рис. 4. Клетки воспалительного инфильтрата интимы аорты: *a* – CD68+ гранулоциты; *б* – CD38+ плазмциты. Реакция с МКАТ CD68 и CD38, ×400

Апоптотические тельца в клетках интимы коронарных артерий и аорты не выявлялись, поэтому судить о характере апоптоза можно было лишь косвенно по реакции с фактором роста эндотелия сосудов и *bcl-2*. Экспрессия VEGF была умеренной, в отдельных сосудах слабой, выявлялась в виде нежных гранул, глыбок в клетках эндотелия, фибробластах, макрофагах (рис. 5). Белок антиапоптоза *bcl-2* в данных структурах не выявлялся.



a



б

Рис. 5. Умеренная экспрессия VEGF: *a* – в стенке коронарной артерии; *б* – в интиме аорты. Реакция с МКАТ VEGF (VG1), ×400

6. Обсуждение результатов

В представленных для анализа образцах миокарда при окраске гематоксилином и эозином мы наблюдали признаки острой сердечной смерти, с наличием очаговых повреждений кардиомиоцитов в виде контрактур 3 степени и глыбчатого распада миофибрилл.

В основных стволах коронарных артерий и в крупных их ветвях обнаруживались признаки спазма и эндотелиальной дисфункции. Реакция с маркером эндотелиальных клеток CD31 более четко демонстрировала нарушения эндотелизации интимы коронарных артерий.

В реализации воспалении и формировании иммунного ответа у больных ХБП активное участие принимают иммунокомпетентные клетки, которые являются основными компонентами иммунной системы [8]. Участие CD3+ Т-лимфоцитов в иммунных реакциях обусловлено возможностью распознавания антигенов, CD20+ В-лимфоциты обеспечивают надлежащий уровень и состав иммуноглобулинов. Уровень экспрессии CD38 плазматическими клетками является маркером пролиферативной активности клеток иммунной системы [9]. Его молекула участвует в апоптозе, клеточной активации, дифференциации и пролиферации [10]. Белок CD68 экспрессирован на моноцитах крови и тканевых макрофагах, тучных клетках, кроме этого присутствует на лимфоцитах, фибробластах и эндотелиальных клетках, играет роль в фагоцитарной активности тканевых макрофагов, как во внутриклеточном лизосомальном метаболизме, так и во внеклеточных взаимодействиях клетка-клетка и клетка-патоген [11].

На нашем материале единичные CD20+ лимфоциты, CD68+ макрофаги и тучные клетки и более многочисленные плазмциты обнаруживались преимущественно в периваскулярном пространстве сосудов. В последних выявлены ультраструктурные изменения в виде выраженного пиноцитоза, отека цитоплазмы, наличия трансэндотелиальных щелей и образования в данных сосудах многослойной базальной мембраны, что указывало на повышенную проницаемость эндотелия микрососудов.

В спектре патогенных факторов, влияющих на жизнеспособность клеток при травмирующем воздействии, решающая организующая роль отводится апоптозу. Одним из участников реализации программы гибели клетки является белок bcl-2, который блокирует митохондриальный путь запуска апоптоза. Репрессия гена Bcl-2, повышает экспрессию генов, продукты которых вызывают оксидативный стресс и активацию киллерных рецепторов. В результате клетка задерживается в определенных точках клеточного цикла для возможной репарации повреждения или, при отсутствии таковой, подвергается апоптозу вследствие нарушения проницаемости митохондриальной и ядерной мембран. Такие агенты, как ионы кальция, факторы воспаления, свободные радикалы и оксид азота могут также «включать» гены, инициирующие апоптоз [12]. Апоптотические изменения на нашем материале сопровождались мелкоглыбчатым распадом ядер клеток, окруженных мембраной, сморщиванием органелл, плазмолизом цитоплазмы и фрагментацией клеточного содержимого на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазматической мембраной. При этом экспрессия маркера bcl-2 в интима сосудов была негативной (-), что расценивалось нами как проявление оксидативного стресса и неспособности к восстановлению целостности эндотелиального пласта.

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), биологически активная субстанция, способная, связываясь и активируя мембранные рецепторы, запускать сигнальный каскад, стимулирующий рост и пролиферацию эндотелиальных клеток сосуда. После образования новых сосудов, VEGF выступает фактором выживаемости через подавление апоптоза эндотелиоцитов. Уровень экспрессии VEGF в структурах стенок сосудов демонстрировал сходную картину: либо не выявлялся вовсе, либо показывал слабую (+), и в единичных случаях, умеренную (++) иммунную реакцию.

7. Выводы

Таким образом, проведенные морфологические исследования миокарда и эндотелия сосудов сердца и аорты у пациентов с ХБП показали, что:

– у обследованных в образцах ткани миокарда наблюдали признаки острой сердечной смерти, с наличием очаговых повреждений кардиомиоцитов в виде контрактур 3 степени и глыбчатого распада миофибрилл;

– интима сосудов претерпевала глубокие патологические изменения, проявляющиеся разной степенью дезорганизации эндотелиальной выстилки сосуда, субэндотелиального слоя, базальной мембраны, признаками низкой способности к восстановлению структуры стенки сосудов может служить слабая экспрессия фактора роста эндотелия сосудов VEGF и негативная (-) экспрессия маркера bcl-2 на фоне оксидативного стресса;

– патологические процессы в сосудистой стенке во всех наблюдениях имели черты иммунного

воспаления с преобладанием в клеточном составе макрофагов, тучных клеток, плазматических клеток, способных усугублять повреждения эндотелиоцитов;

– нарушение функции почек и биохимические изменения, как следствие иммуновоспалительной патологии, могут быть одной из основных причин развития сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Yamamoto, S. Mechanisms for increased cardiovascular disease in chronic kidney dysfunction [Text] / S. Yamamoto, V. Kon // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. – 2009. – Vol. 18, Issue 3. – P. 181–188. doi: 10.1097/mnh.0b013e328327b360

2. Parikh N. I. Chronic Kidney Disease as a Predictor of Cardiovascular Disease (From the Framingham Heart Study) [Text] / N. I. Parikh, S.-J. Hwang, M. G. Larson, D. Levy, C. S. Fox // *The American Journal of Cardiology*. – 2008. – Vol. 102, Issue 1. – P. 47–53. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.02.095

3. Telo, P. Structure of intercellular junctions in the endothelium [Text] / P. Telo, S. Lostaglio, E. Dejana // *Therapie*. – 1997. – Vol. 52, Issue 5. – P. 395–398.

4. Schiffrin, E. L. Chronic kidney disease: Effects on the cardiovascular system [Text] / E. L. Schiffrin, M. L. Lipman, J. F. Mann // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116, Issue 1. – P. 85–97. doi: 10.1161/circulationaha.106.678342

5. Yamamoto, S. Mechanisms for increased cardiovascular disease in chronic kidney dysfunction [Text] / S. Yamamoto, V. Kon // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. – 2009. – Vol. 18, Issue 3. – P. 181–188. doi: 10.1097/mnh.0b013e328327b360

6. Verma, S. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist [Text] / S. Verma, T. J. Anderson // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105, Issue 5. – P. 546–549. doi: 10.1161/hc0502.104540

7. Tangri, N. Chronic kidney disease and heart disease: after 179 years, do we yet understand the link? [Text] / N. Tangri, P.V. Komenda, C. Rigatto // *Kidney International*. – 2015. – Vol. 88. – P. 11–13. doi: 10.1038/ki.2015.112

8. Buske-Kirschbaum, A. Altered distribution of leukocyte subsets and cytokine production in response to acute psychosocial stress in patients with psoriasis vulgaris [Text] / A. Buske-Kirschbaum, S. Kern, M. Ebrecht, D. H. Hellhammer // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2007. – Vol. 21, Issue 1. – P. 92–99. doi: 10.1016/j.bbi.2006.03.006

9. Menges, P. Surgical trauma and postoperative immune dysfunction [Text] / P. Menges, W. Kessler, C. Kloecker, M. Feuerherd, S. Gaubert, S. Diedrich et al. // *European Surgical Research*. – 2012. – Vol. 48, Issue 4. – P. 180–186. doi: 10.1159/000338196

10. Manjarrez-Orduño, N. CD38 cross-linking enhances TLR-induced B cell proliferation but decreases IgM plasma cell differentiation [Text] / N. Manjarrez-Orduño, M. E. Moreno-García, K. Fink, L. Santos-Argumedo // *European Journal of Immunology*. – 2007. – Vol. 37, Issue 2. – P. 358–367. doi: 10.1002/eji.200636453

11. Zhao, J. Altered biliary epithelial cell and monocyte responses to lipopolysaccharide as a TLR ligand in patients with primary biliary cirrhosis [Text] / J. Zhao, S. Zhao, G. Zhou,

L. Liang, X. Guo, P. Mao // Scandinavian Journal of Gastroenterology. – 2011. – Vol. 46, Issue 4. – P. 485–494. doi: 10.3109/00365521.2010.539624

12. Bittencourt, M. S. Incremental prognostic value of kidney function decline over coronary artery disease for cardiovascular event prediction after coronary computed tomography [Text] / M. S. Bittencourt, E. A. Hulten, B. Ghoshhajra et. al. // Kidney International. – 2015. – Vol. 88. – P. 152–159. doi: 10.1038/ki.2014.426

References

1. Yamamoto, S., Kon, V. (2009). Mechanisms for increased cardiovascular disease in chronic kidney dysfunction. Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 18 (3), 181–188. doi: 10.1097/mnh.0b013e328327b360

2. Parikh, N. I., Hwang, S.-J., Larson, M. G., Levy, D., Fox, C. S. (2008). Chronic Kidney Disease as a Predictor of Cardiovascular Disease (from the Framingham Heart Study). The American Journal of Cardiology, 102 (1), 47–53. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.02.095

3. Telo, P., Lostaglio, S., Dejana, E. (1997). Structure of intercellular junctions in the endothelium. Therapie, 52 (5), 395–398.

4. Schiffrin, E. L., Lipman, M. L., Mann, J. F. E. (2007). Chronic Kidney Disease: Effects on the Cardiovascular System. Circulation, 116 (1), 85–97. doi: 10.1161/circulationaha.106.678342

5. Yamamoto, S., Kon, V. (2009). Mechanisms for increased cardiovascular disease in chronic kidney dysfunction. Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 18 (3), 181–188. doi: 10.1097/mnh.0b013e328327b360

6. Verma, S. (2002). Fundamentals of Endothelial Function for the Clinical Cardiologist. Circulation, 105 (5), 546–549. doi: 10.1161/hc0502.104540

7. Tangri, N., Komenda, P.V., Rigatto, C. (2015). Chronic kidney disease and heart disease: after 179 years, do we yet understand the link? Kidney International, 88, 11–13. doi: 10.1038/ki.2015.112

8. Buske-Kirschbaum, A., Kern, S., Ebrecht, M., Hellhammer, D. H. (2007). Altered distribution of leukocyte subsets and cytokine production in response to acute psychosocial stress in patients with psoriasis vulgaris. Brain, Behavior, and Immunity, 21 (1), 92–99. doi: 10.1016/j.bbi.2006.03.006

9. Menges, P., Kessler, W., Kloecker, C., Feuerherd, M., Gaubert, S., Diedrich, S. et. al. (2012). Surgical Trauma and Postoperative Immune Dysfunction. European Surgical Research, 48 (4), 180–186. doi: 10.1159/000338196

10. Manjarrez-Orduño, N., Moreno-García, M. E., Fink, K., Santos-Argumedo, L. (2007). CD38 cross-linking enhances TLR-induced B cell proliferation but decreases IgM plasma cell differentiation. European Journal of Immunology, 37 (2), 358–367. doi: 10.1002/eji.200636453

11. Zhao, J., Zhao, S., Zhou, G., Liang, L., Guo, X., Mao, P. et. al. (2011). Altered biliary epithelial cell and monocyte responses to lipopolysaccharide as a TLR ligand in patients with primary biliary cirrhosis. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 46 (4), 485–494. doi: 10.3109/00365521.2010.539624

12. Bittencourt, M. S., Hulten, E. A., Ghoshhajra, B., Abbara, S., Murthy, V. L., Divakaran, S., Nasir, K., Gowdak, L. H., Riella, L. V., Chiumiento, M., Hoffmann, U., Di Carli, M. F., Blankstein, R. (2015). Incremental prognostic value of kidney function decline over coronary artery disease for cardiovascular event prediction after coronary computed. Kidney International, 88, 152–159. doi: 10.1038/ki.2014.426

Дата надходження рукопису 17.11.2015

Яковцова Ирина Ивановна, доктор медичинських наук, професор, завідувача кафедри, кафедра патологічної анатомії, Харківська академія післядипломної освіти, ул. Корчагинцев, 58, г. Харків, Україна, 61176

E-mail: DocMorph@ya.ru

Топчий Иван Иванович, доктор медичинських наук, професор, завідувач відділом, відділ нефрології, Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України, пр. Постышева, 2а, г. Харків, Україна, 61039

E-mail: itopchiy@yandex.ru

Данилюк Светлана Владимировна, кандидат медичинських наук, доцент, кафедра патологічної анатомії, Харківська медичинська академія післядипломної освіти, ул. Корчагинцев, 58, г. Харків, Україна, 61176

Кириєнко Александр Николаевич, кандидат медичинських наук, старший науковий співробітник, відділ нефрології, Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України, пр. Постышева, 2а, г. Харків, Україна, 61039

E-mail: alkirien@rambler.ru

Кириєнко Денис Александрович, аспірант, кафедра хірургії № 1, Харківський національний медичинський університет, пр. Леніна, 4, г. Харків, Україна, 61022

E-mail: kirden27@gmail.com