

УДК 612.017.1:616.34

КОНЦЕПЦІЯ ОРТОБІОЗУ І.І. МЕЧНИКОВА ТА ХАРАКТЕРИСТИКА ІМУНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ПРИ ІШЕМІЇ КИШКІВНИКА У ХВОРИХ РІЗНОГО ВІКУ

Клімова О.М., Кордон Т.І., Іваненко М.О.

Концепція ортобіозу І.І. Мечникова та характеристика імунорезистентності при ішемії кишківника у хворих різного віку – О.М.Клімова¹, Т.І.Кордон², М.О.Іваненко³ – Проаналізовано основні положення концепції І.І.Мечникова про етіологічні та системні патогенетичні фактори розвитку захворювань органів травлення. Охарактеризовані особливості зміни первинної ланки імунорезистентності - фагоцитарної активності нейтрофілів і порушення синтезу ферментів, що забезпечують функцію фагоцитів у НСТ-тесті; зміни концентрації імуноглобуліну А і циркулюючих імунних комплексів у хворих різного віку при гострій ішемії кишківника.

Ключові слова: концепція ортобіозу І. І. Мечникова, сироватка крові, фагоцитоз, імуноглобулін А, фактори резистентності.

Адреса: ¹НДІ біології ХНУ імені В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: klimova_elenam@mail.ru; – ²ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України», в'їзд Балакірева, 1, м. Харків, 61018, Україна; e-mail: kti@rambler.ru; – ³Державна установа «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» вул. Пушкінська, 82, м. Харків, 61024, Україна; e-mail: ivanenko-mar@mail.ru.

Mechnikov's orthobiosis concept and characterization of resistance in different age groups of patients with intestinal ischemia – O. M. Klimova¹, T.I. Kordon², M.O. Ivanenko³ – Main positions of Mechnikov's concept for etiological and pathological systemic factors of digestive diseases development were analyzed. There are characterized the particular features of change of first stage immunoresistance of phagocytic activity of neutrophils and the alteration of enzymes function, that provide the function of phagocytes at NBT-test; the changes of concentration of immunoglobulin A and circulating immune complexes at patients in different age with acute intestinal ischemia.

Key words: Mechnikov's orthobiosis concept, phagocytosis, immunoglobulin A, circulating immune complexes, factors of resistance.

Address: ¹Research institute of biology V.N. Karazin Kharkiv National University, Svobody Sq. 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: klimova_elenam@mail.ru; ²GI «Institute of general and urgent surgery of of National academy of medical science of Ukraine», Balakireva vyizd 1, Kharkiv, 61018, Ukraine; e-mail: kti@rambler.ru; ³SI «Grigoriev Institute for medical radiology of National academy of medical science of Ukraine», Pushkinskaya street, 82, Kharkiv, 61024, Ukraine; e-mail: ivanenko-mar@mail.ru

Вступ. На тлі мінливих умов навколишнього середовища, при посиленому впливі поєднаної бактеріальної та вірусної інфекції зростає кількість хвороб цивілізації - злоякісні новоутворення, автоімунні захворювання, атеросклероз, гострі тромбози та ін. Ці патології розвиваються при порушенні різних ланок імуногенетичного контролю [1, 3, 4, 9].

Відповідно до наукової концепції І.І. Мечникова, найголовнішою причиною, що приводить до хвороб і передчасного старіння, є бактеріальна

інтоксикація в товстому кишечнику. На його думку, шлунково-кишковий тракт спочатку служив для переварювання грубої рослинної їжі, у процесі еволюції при зміні характеру харчування став свого роду інкубатором для гнилісних мікроорганізмів, продукти обміну яких отруюють організм, тим самим, скорочуючи тривалість життя [8, 11].

У зв'язку із цим, для збільшення тривалості та якості життя він пропонував уживати кислородні продукти, що містять молочнокислі бактерії

і пригнічують діяльність гнильних мікроорганізмів. І.І. Мечников не абсолютизував роль кисломолочних продуктів у запобіганні передчасного старіння, тим більше природного старіння, – це був лише фрагмент у його інтегральному науковому підході до розробки способів збільшення тривалості життя. Вивчаючи закономірності внутрішньоклітинного травлення, він сформулював загально біологічну теорію фагоцитозу, положення якої сьогодні успішно застосовуються на сучасному методологічному рівні для диференціальної діагностики й вибору тактики лікування. Свої ідеї І.І.Мечников об'єднав у концепцію ортобіозу - вчення про значення правильного способу життя [8, 11].

У теперішній час дуже важливим є системний підхід у вивченні етіології та патогенезу захворювань органів травлення, частота яких неухильно зростає в усьому світі. У нашій країні на 20 % збільшилася частота виникнення раку товстого кишечника, ускладненого непрохідністю, гострими тромбозами з наступною ішемією [2, 9, 10].

У хворих з ішемією кишечника на тлі гострих мезентеріальних тромбозів відбуваються різного роду порушення імунологічного захисту внаслідок антигенного «навантаження» та хронічної інтоксикації [10, 12, 13].

У процесі онтогенезу, в старіючому організмі імунопатологічні стани при певній нозологічній формі можуть відрізнятися від таких змін у пацієнтів молодшого віку.

Метою нашого дослідження було вивчення фагоцитарної активності нейтрофілів і вмісту сироваткового імуноглобуліну А та циркулюючих імунних комплексів у хворих різного віку з ішемією кишечника на тлі мезентеріального тромбозу.

Матеріали та методи дослідження. Матеріалом для дослідження була сироватка та формені елементи крові 36 пацієнтів віком від 18 до 68 років з діагнозом ішемія кишечника. Хворі були розподілені на дві групи за віком: I група – 18-40 років, II група – 41-68 років.

Нейтрофільні гранулоцити виділяли з лейкоцитарної суспензії периферичної крові. При дослідженні фагоцитарної активності нейтрофілів периферичної крові використовували також оцінку етапу завершеності ендоцитозу за індексом [6]. Оцінювали такі показники фагоцитарної актив-

ності: кількість фагоцитуючих нейтрофілів – фагоцитарний індекс (ФІ), фагоцитарне число (ФЧ), та індекс завершеності фагоцитозу (ІЗФ).

Кисневий метаболізм нейтрофілів досліджували за їх здатністю поглинати нітросиній тетразолій (НСТ) і відновлювати його до диформазану у вигляді гранул синього кольору під впливом супероксиданіону, що утворюється в НАДФ-Н-оксидазній реакції, яка ініціює процес стимуляції фагоцитозу (НСТ-тест) [5, 7].

Для визначення стану гуморальної ланки імунітету визначали концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові спектрофотометричним методом [7] та імуноглобуліну класу А – турбідиметричним методом [5] із використанням наборів моноспецифічних сироваток проти імуноглобулінів людини підприємства з вироблення бакпрепаратів НДІЕМ ім. М. Ф. Гамалії РАН.

Експериментальні дані обробляли загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Статистичну обробку цифрових даних проводили за допомогою програми BIOSTAT. Висновок стосовно статистичних гіпотез проводили на рівні значущості $p < 0,05$.

Результати дослідження

У хворих обох вікових груп з ішемічним ураженням кишківника виявлені зміни фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів (табл. 1).

У хворих I групи значення фагоцитарного індексу та фагоцитарного числа достовірно не відрізнялись від групи контролю, однак відмічали зниження індексу завершеності фагоцитозу майже удвічі, що вказує на незавершеність процесингу патологічних мікробних антигенів.

У пацієнтів II групи виявлено вірогідне підвищення фагоцитарного індексу в порівнянні з аналогічним показником контрольної групи, що підтверджує розвиток у пацієнтів вираженого запального процесу. Водночас у II групі відмічали низькі значення індексу завершеності фагоцитозу, що свідчить про зниження перетравлюючої здатності фагоцитуючих клітин крові. При цьому фагоцитарне число, що відображує інтенсивність поглинання, у пацієнтів старшої вікової групи було збільшено на 45% (табл. 1).

Таблиця 1. Функціональна активність фагоцитуючих нейтрофілів периферичної крові пацієнтів двох вікових груп з ішемією кишківника

Показник	Контрольна група	I група (18 - 40 р.)	II група (41 - 68 р.)
Фагоцитарний індекс (ФІ), %	68,20 ± 7,40	71,50 ± 5,70	82,40 ± 6,20 *
Фагоцитарне число (ФЧ), ум. од.	3,60 ± 0,10	3,70 ± 0,60	5,40 ± 0,50 ^X
Індекс завершеності фагоцитозу (ІЗ), ум. од.	2,30 ± 0,40	1,06 ± 0,03*	0,87 ± 0,10 ^{*X}

Примітка. Розбіжності вірогідні: * – у порівнянні з контролем; ^X – між віковими групами; $p < 0,05$

Можна припустити, що підвищена активність фагоцитуючих клітин, яка супроводжується активацією протибактеріальних механізмів в ішемізованій запальній слизовій оболонці кишки, може сприяти виникненню великого некрозу при ішемії кишки.

Поряд із дослідженням фагоцитозу, визначали здатність нейтрофільних гранулоцитів утворювати активні форми кисню за допомогою НСТ-тесту [2]. Для оцінки бактерицидного статусу,

ресурсного потенціалу та здатності нейтрофілів до завершення фагоцитозу вивчали спонтанну та стимульовану реакцію нейтрофілів.

Результати дослідження особливостей киснево-залежних механізмів нейтрофілів периферичної крові у пацієнтів з ішемією кишківника двох вікових груп у тесті спонтанного (сп) і стимульованого (ст) відновлення нейтрофілами нітросинього тетразолію (НСТ) показані на рис. 1 та 2.

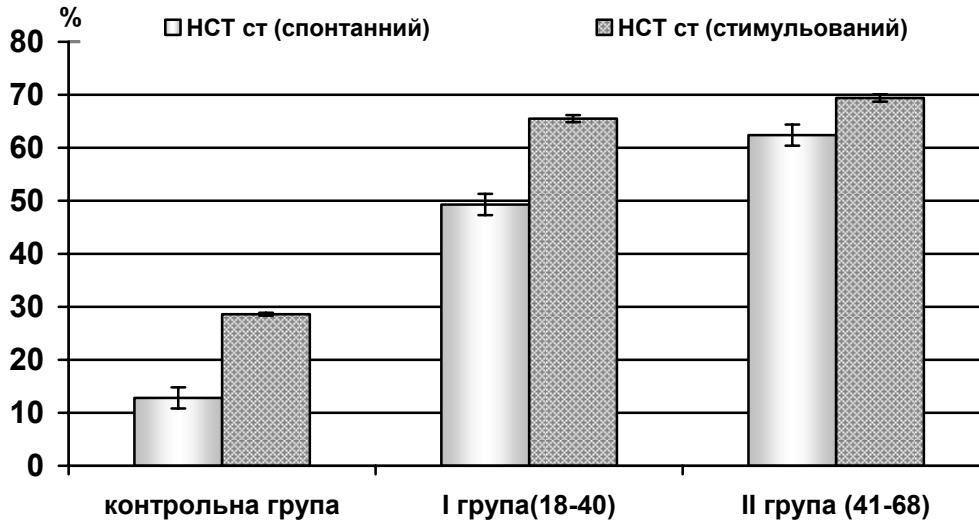


Рисунок 1. Відновлення барвника у спонтанному і стимульованому НСТ-тесті у хворих з ішемією кишечника різних вікових груп

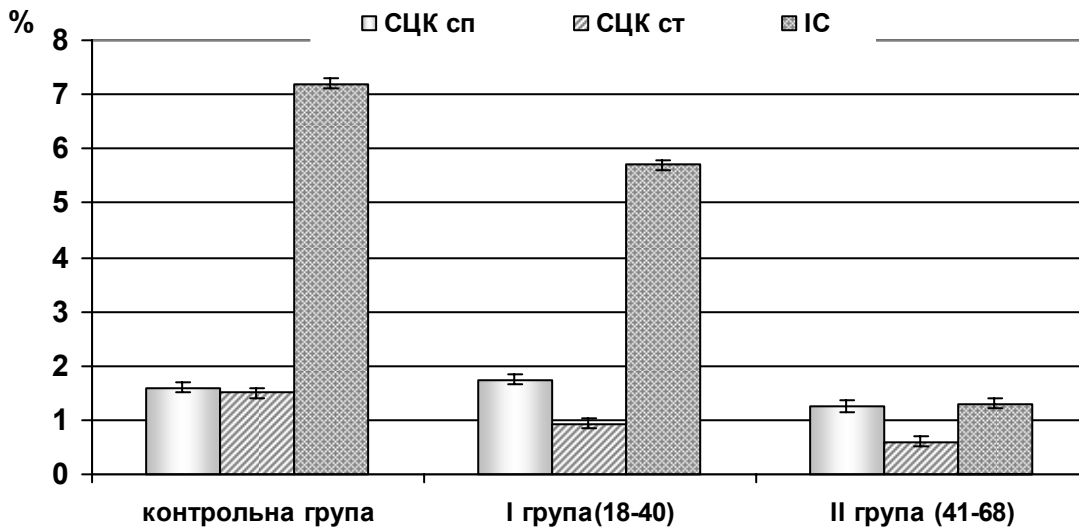


Рисунок 2. Середній цитохімічний коефіцієнт спонтанний і стимульований, індекс стимуляції у хворих з ішемією кишечника різних вікових груп

Функціональна активність неактивованих гранулоцитів крові в обох досліджуваних групах була вірогідно вищою відносно показників контрольної групи. У першій групі число клітин, що утворюють активні форми кисню (АФК), склало $49,30 \pm 4,8 \%$ ($p < 0,05$), у другій – $62,40 \pm 7,20 \%$ ($p < 0,05$), тоді як у контролі цей показник становив $12,80 \pm 3,20 \%$. У другій групі кількість спонтанно активованих клітин була на чверть більшою, ніж у першій групі (рис. 1). Середній цитохімічний коефіцієнт (СЦК), що відтворює інтенсивність енергетичних процесів ферментних систем фагоцитуючих клітин, у спонтанному тесті (СП) у першій групі склав $1,75 \pm 0,10 \%$ і помітно не відрізнявся від контрольного показника, який дорівнював $1,60 \pm 0,30 \%$. У другій групі цей показник був вірогідно нижчим від контрольної величини і склав $1,26 \pm 0,20 \%$ (рис. 2).

Дослідження кисневозалежних механізмів фагоцитозу у спонтанному тесті відновлення НСТ свідчить про посилення внутрішньоклітинних процесів утворення активних форм кисню в обох клінічних групах.

При стимуляції зимозаном число активних клітин у першій групі вірогідно зросло до $65,50 \pm 5,60 \%$. Під впливом стимулюючих факторів кількість активних клітин у другій групі вірогідно не змінювалась, що вказує на зниження резервних можливостей фагоцитуючих клітин у хворих другої групи. Про недостатність ферментних систем, які забезпечують напрацювання біоокиснювачів у нейтрофільних клітинах, свідчать і зниження значення середнього цитохімічного коефіцієнту (СЦК СТ) при стимуляції в реакції НСТ у другій віковій групі. В цій групі показник дорівнював $0,60 \pm 0,10 \%$, тоді як у першій групі він був значно вищим і склав $0,94 \pm 0,50 \%$.

На низький метаболічний резерв фагоцитів у старшій віковій групі вказує й менший, порівняно з контрольним показником, індекс стимуляції в НСТ-тесті ($1,3 \pm 0,8$ проти $1,5 \pm 0,4$). Стимуляція зимозаном поглинання нітросинього тетразолію не викликала належного респіраторного вибуху нейтрофілів у II групи. Зниження рівня показника індексу стимуляції нейтрофільних гранулоцитів є ознакою незадовільного стану бактерицидної системи клітин, що може бути причиною хронічних запальних процесів у організмі.

Таким чином, у хворих двох вікових груп встановлено підвищення метаболічної активності нейтрофілів на фоні зменшення метаболічного резерву цих клітин. У хворих старшої вікової групи відмічено більш виражене зниження резервних можливостей фагоцитуючих клітин.

Аналіз анамнестичних даних хворих з ішемією кишківника обох обстежених груп свідчив про те, що до розвитку ішемії можуть призвести захворювання тонкої і товстої кишки, в основі яких лежать різні етіологічні фактори і

патологічні механізми. Одними з основних патофізіологічних змін при цьому є порушення епітеліальної цілісності слизової оболонки кишки, що призводить до дисфункції пограничних та дендритних клітин кишківника, що виконують функцію антигенпрезентуючих фагоцитуючих клітин [3, 9].

Подальша активація фагоцитуючої функції нейтрофілів - здатність їх до хемотаксису і активації бактерицидних реакцій, в свою чергу, призводить до незавершеності фагоцитозу, вторинного інфікування тканини внаслідок міграції фагоцитуючих клітин з неперетравлених антигеном, що в свою чергу індукує виникнення некрозу кишківника при його тривалій ішемії [6, 12].

Виявлені порушення фагоцитарної функції нейтрофільних гранулоцитів зачіпають популяції клітин, які розподілені між пристінковим і циркулюючим пулами. За твердженням Granger, циркулюючі нейтрофіли можуть взаємодіяти з клітинами ендотелію судин, а після знову піти в циркуляцію або мігрувати в екстравазальний простір [13]. У хворих з вираженими запальними реакціями в постішемичному періоді пул нейтрофілів різко збільшується, і адгезія нейтрофілів до ендотелію артерій ускладнює кровотік. Контакт нейтрофілів з ендотелієм приводить до зростання проникності ендотелію, з одного боку, і підвищення біоцидної активності фагоцитів, що виражається у збільшенні фагоцитарного числа [9, 13].

Регуляція активності клітин при аутофагії різна, і залежить від багатьох чинників. В організмі виробляються як індуктори, так і інгібітори фагоцитозу. Ця відповідь залежить від багатьох механізмів на рівні рецепції і активності ферментів фагоцитуючих клітин. При зв'язуванні антигену з фрагментами С3 комплекменту і ICAM-3 молекулами може відбуватися негативна регуляція фагоцитозу, а при активації рецепторів до інтерлейкіну-6 відбувається позитивна регуляція фагоцитарної активності [6, 13].

Надлишкове накопичення бактеріальних антигенів та їх токсинів може бути обумовлено неспроможністю фагоцитозу, що проявляється в незавершеності фагоцитозу і може бути наслідком недостатності лізосомальних ферментів, зниження рівня катіонних білків і пригнічення активності NO-синтетази. Також без нормальної адгезії мішені і недостатньої активації тирозинкінази через порушення рецепторної функції Fc γ -рецептора також можуть порушуватися процеси фагоцитозу [1, 3, 13].

За даними Hisama N., під впливом медіаторів нейтрофіли мігрують до зони ішемії, активно генерують вільні радикали, протеази та інші медіатори деструкції. У нашій роботі ми спостерігали подібні процеси в спонтанному НСТ-тесті. Виходячи з судин в зону ішемії,

нейтрофільні гранулоцити самі виробляють потужні хемоаттрактанти, які притягають і активують нові порції лейкоцитів, що призводять до порушення кооперативних взаємодій тканинних нейтрофілів і макрофагів. За твердженням Маянського Д. Н. та інших авторів, у результаті в організмі можуть виникати серйозні порушення, зокрема судинної системи, що у свою чергу вдруге порушує мікроциркуляцію [6].

Виявлені вікові та пов'язані з запаленням особливості активності нейтрофілів свідчать про важливу роль первинної ланки імунітету у розвитку та перебігу запальних процесів. Основні положення про фагоцити та систему фагоцитозу, а також перші припущення щодо залучення фагоцитозу до запальних процесів були зроблені І. І. Мечниковим [8, 11].

Упродовж подальших досліджень І. І. Мечников переосмислює експериментальні результати, веде пошук нового трактування фагоцитарної теорії імунітету. Дослідник оцінює потенціал своєї теорії, яка, за його думкою, здатна на адекватну інтерпретацію певним парадоксальним фактам. Спираючись на розроблені ним принципи щодо ролі фагоцитозу в атрофічних процесах, поширив їх на старечу атрофію. У своїх уявленнях про механізми старіння учений віддавав провідну роль порушенням міжклітинних взаємовідносин в різних тканинних елементах. У цьому виявилось його вміння побачити крізь призму відкритого ним феномена фагоцитозу, сутність такого медико-біологічного процесу, як старіння [8, 11].

Залежні від віку імунопатологічні стани можуть бути реалізовані в усіх ланках імунологічного захисту. При порушенні бар'єрних фагоцитуючих функцій може порушуватися формування вторинної гуморальної імунної відповіді, яка реалізується на рівні синтезу імуноглобулінів. Відомо, що існує корелятивний зв'язок між високим рівнем IgA у сироватці і тяжкістю перебігу запального процесу, а зниження вмісту цього імуноглобуліну у сироватці крові свідчить про розвиток анергії чи незворотного імунодефіцитного стану.

Дослідження в нашій роботі особливостей синтезу імуноглобуліну А у хворих різного віку з ішемією кишечника показали, що з віком вміст IgA має значну тенденцію до зниження відносно референтних величин та групи молодих пацієнтів. Так, у пацієнтів молодого віку з ішемією кишечника вміст імуноглобуліну А був вірогідно вищим ($5,8 \pm 0,7$ г/л) у порівнянні з референтним показником ($3,6 \pm 0,3$ г/л), а у пацієнтів старшого віку концентрація імуноглобуліну А була більш ніж у 2 рази нижчою – $1,5 \pm 0,2$ г/л. Цей факт необхідно враховувати при виборі тактики лікування і поряд зі стимуляцією фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів потрібно коригувати дисбаланс вмісту імуноглобуліну А у

пацієнтів з мезентеріальними тромбозами та ішемією кишечника старшого віку за допомогою введення екзогенного імуноглобуліну людини.

Оскільки однією з біологічних функцій імуноглобулінів є нейтралізація антигенів з утворенням циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), доцільно було дослідити їх вміст у сироватці крові у обстежених хворих різних вікових груп. За фізіологічних умов, утворення та присутність ЦІК у рідинах є одним з проявів імунної відповіді організму на надходження антигенів та є важливим чинником, що забезпечує імунітет [2]. У разі патологічних змін в організмі, зокрема при ішемії кишківника, підвищене утворення циркулюючих імунних комплексів і тривала циркуляція в рідинах організму, може призвести до їх накопичення у тканинах, внаслідок чого запускається ланцюг цитотоксичних змін, що спричиняють аутоімунні захворювання.

Дослідження рівня ЦІК у сироватці крові пацієнтів двох вікових груп з діагнозом ішемія кишківника виявило вірогідне підвищення цих показників у порівнянні з показниками контрольної групи. У старшій віковій групі це підвищення було більш значущим і відповідало значенню $314,8 \pm 39,7$ у.о. при $82,0 \pm 13,7$ у.о. в контрольній групі та $194,0 \pm 21,6$ у.о. в першій групі хворих молодшого віку. Можна припустити, що підвищення рівнів ЦІК є наслідком дисбалансу між їх утворенням та елімінацією, або пов'язано з дефіцитом одного або декількох компонентів комплекменту.

Таким чином, виявлені нами особливості зміни імунорезистентності у хворих різного віку з діагнозом - мезентеріальний тромбоз, ускладнений ішемією кишківника, являються наслідком сукупності етіологічних факторів, на які вказував І.І.Мечников у системній концепції ортобіозу та узгоджуються з положеннями про значення хронічної інтоксикації, порушенні первинних бар'єрних функцій фагоцитуючих клітин, ролі гуморальних факторів вторинного імунітету. У зв'язку з цим, профілактика захворювань та лікувальна тактика повинні включати заходи детоксикації кишківника корекцію первинних та вторинних факторів імунної відповіді, та застосування протистресорних заходів.

Висновки

1. Інтегральна концепція ортобіозу І.І.Мечникова, основними положеннями якої є профілактика інтоксикації кишечника та її негативних наслідків у вигляді імунної недостатності та хронічних запальних процесів органів травлення на тлі постстресорних реакцій, пояснює виявлені нами особливості вірогідних порушень завершеності фагоцитозу, зниження

концентрації імуноглобуліну А та значного підвищення циркулюючих імунних комплексів у хворих старшої вікової групи з ускладненим перебігом мезентеріальних тромбозів у вигляді ішемії кишківника.

2. У хворих обох вікових груп з ішемічним ураженням кишківника виявлені зміни фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів, що виражаються в збільшенні хемотаксису і адгезії антигену нейтрофілами та збільшення фагоцитарного числа в реакціях фагоцитозу. У хворих старшої вікової групи неспроможність фагоцитарної системи була більш виражена і склала $0,87 \pm 0,01$ при $2,3 \pm 0,4$ в контролі.

3. Виявлено зниження ферментативного резерву фагоцитуючих нейтрофілів в обох вікових груп. Виявлено багатократне збільшення утворення активних форм кисню як наслідок активації внутріклітинних ферментів нейтрофілів у відсутності стимуляції субстратом в тесті НСТ в обох групах. Найбільш виражені негативні зміни спостерігали у старшій віковій групі.

4. У хворих II групи виявлені порушення в гуморальній і клітинній ланках вторинного адаптивного імунітету, що характеризуються зниженням концентрації імуноглобуліну А.

5. Вміст ЦК у сироватці крові пацієнтів обох вікових груп був вірогідно вищим порівняно з контролем, а у хворих II групи він майже у 1,5 рази перевищував рівень, встановлений у I групі.

1. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Иммунология злокачественного роста. – Киев, Наукова думка, 2005. – 790 с.
2. Бойко В.В., Климова Е.М., Кордон Т.И., Агарова А.Н., Грома В.Г. Изменения в системе фагоцитоза при ишемии кишечника / Актуальные вопросы хирургии. Челябинск. – 2012. Вып. 9. – С.19-22.
3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – Киев., 2010. – 552 с.
4. Красноперова Ю.Ю., Потатуркина –Нестерова Н.И., Лазарев А.М., Зубкова Е.А. Состояние микрофлоры толстой кишки при экспериментальной ишемии на фоне инвазии простейшими *Blastocystis hominis* // Материалы конференции «Успехи современного естествознания». – 2006.– №1. – С.53].
5. Лабораторные методы исследования», под ред. проф. В.В.Меньшикова. – М.: Медицина, 1987
6. Маянский Д.Н., Маянская С.Д. Роль нейтрофилов в ишемическом и реперфузионном повреждении миокарда // Тер. архив. – 2001. – № 12. – С. 84-88.;
7. Медицинские лабораторные технологии и диагностика. Т.1 / [под ред. проф. А. И. Карпищенко] – СПб.: Интермедика, 1999. – С. 307–308.
8. Мечников И. И. Этюды оптимизма. / И. И. Мечников // Изд. 3-е. М.: — 1913. — 284 с.
9. Орел Ю.Г. Прогноз острой мезентеріальної ішемії. Практична медицина. – 2008. – Т.14. – №5. – С.183-185.
10. Пермяков П.Е., Жидивинов А.А., Зурнаджянц В.А., Красилов В.Л. Значение синдрома ишемии-реперфузии в развитии эндогенной интоксикации при острой кишечной непроходимости. – Инфекции в хирургии. – 2009. – №2.;
11. Пионтковский И. А. Учение И. И. Мечникова об ортобиозе / И. А. Пионтковский // Акад. собр. соч. Т. 12. — М.: Гос. изд.-во медицинской литературы — 1956. — С. 265—289.
12. Пучков К.В., Гаусман Б.Я., Селиверстов Д.В. Патогенез нарушений методы коррекции регионарной гемодинамики кишки при ее ишемии. – Хирургия. – 1997. – №7. – С.64-66].
13. Granger D.N., Kubes P. The microcirculation and inflammation: modulation of leukocyte-endothelial cell adhesion // J. Leukoc. Biol. – 1994. – Vol. 55. – P. 662-675.

Отримано: 21 серпня 2012 р.

Прийнято до друку: 12 листопада 2012 р