

UDK: 616.8-009.24-02:618.3-06:616.379-008.64

ПРЕЭКЛАМПСИЯ ВА ЭКЛАМПСИЯДА ҲОМИЛАДОР АЁЛЛАР БУЙРАК УСТИ БЕЗИНИНГ ИММУНОГИСТОКИМЁВИЙ ЎЗГАРИШЛАРИ

<https://doi.org/10.2961/zenodo.18051453>

Эшбаев Э.А., Рузиев М.И.

*Эшбаев Эркин Абдухалимович - Тошкент давлат тиббиёт университети
Патологик анатомия кафедраси профессори, тиббиёт фанлари доктори, DSc
eshbayev.erkina@mail.ru +998935600302 Ўзбекистан*

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ БЕРЕМЕННЫХ ПРИ ГЕСТОЗЕ И ЭКЛАМПСИИ

Эшбаев Э.А., Рузиев М.И.

*Эшбаев Эркин Абдухалимович – профессор кафедры патологической анатомии
Ташкентского государственного медицинского университета, доктор медицинских
наук eshbayev.erkina@mail.ru +998935600302 Ўзбекистан*

IMMUNOHISTOCHEMICAL CHANGES IN THE ADRENAL GLANDS OF PREGNANT WOMEN WITH GESOSIS AND ECLAMPSIA

Eshbayev E.A., Ruziyev M.I.

Аннотация

Преэклампсия ва эклампсияда буйрак усти безидаги асосий ўзгаришлардан бири бу шикастланган тўқимада пролифератив кўрсаткичнинг жуда паст бўлиши ва апоптоз жараёнини юқори бўлиши билан характерланади. Бу жараён асосан, буйрак усти безини преэклампсияда гиперфункционал ҳолати ва шикастланишини юқори кўрсаткичда ривожланганлиги билан тушунтирилади. Эклампсияда буйрак усти безининг стрессор омилларга жавоб реакциясини ҳаддан зиёд ошиши, морфофункционал фаолликни ошиши, барча қават хужайраларини шикастланишига олиб келади. Айнан, буйрак усти безининг энг кўп шикастланадиган соҳаси бу пўстлоқ қават тутамли соҳасидаги без эпителийларини гиперфункционал ҳолати оқибатида, массив тўлақонлик ва некроз ўчоқларининг ривожланишига олиб келади.

Калит сўзлар

иммуногистохимия, преэклампсия, эклампсия, ҳомиладорлик, буйрак усти беи, гиперемия, некроз, некробиоз.

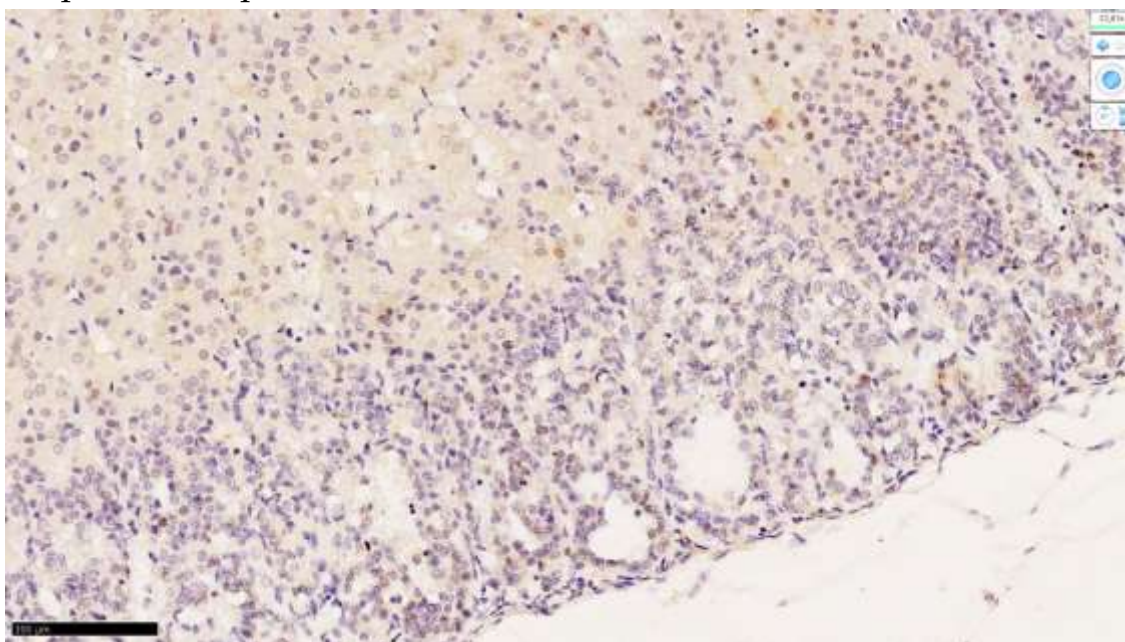
Мавзунинг долзарблиги: Дунёда преэклампсия ва эклампсия билан давом этаётган ҳомиладорлик бўйича, АҚШ ва Европа давлатларида преэклампсия ва эклампсия ўртача 10,17% ни ташкил этса, МДХ давлатларида 12,1-21,5% гача учрайди. Айнан преэклампсия ва эклампсияда буйрак усти безининг морфофункционал зўриқиши, симпатoadренал тизимдаги бузилишларга олиб келади. Натижада преэклампсияда ва эклампсияда ривожланган гипертония натижасида, томирларнинг кескин торайиши оқибатида, буйрак усти беи ва буйрак орасидаги боғлиқлик кескин издан чиқишига олиб келиши натижасида ўткир буйрак етишмовчилиги билан давом этади. Бу эса, барча эндокрин аъзоларда, жумладан буйрак усти беи пўстлоқ ва мағиз қаватларида бир қатор патоморфологик ўзгаришлар билан давом этади. Айнан преэклампсияда ҳомиладорликни тўхтатиш бўйича аниқ тавсиялар берилган бўлиб, ушбу тавсиялар асосида буйрак усти безининг етишмовчилиги ётади. Лекин, ҳанузгача преэклампсия ва эклампсияларда буйрак усти безининг морфологик ва морфометрик кўрсаткичлари олинмаган ва бирор бир мезонлар орқали кўрсатма ва амалий тавсиялар ишлаб чиқилмаганлиги, айнаи тадқиқот мавзусини вақтида танланганлигини кўрсатади. Муаммонинг долзарблиги бўйича, оналар ва болалар саломатлигини тиклаш ҳар бир давлатнинг муҳим устувор йўналишларидан бири ҳисобланади.

Мақсад: преэклампсия ва эклампсияда ҳомиладор аёллар буйрак усти безининг иммуногистокимёвий ўзгаришларнинг морфологик асосларини ўрганиш.

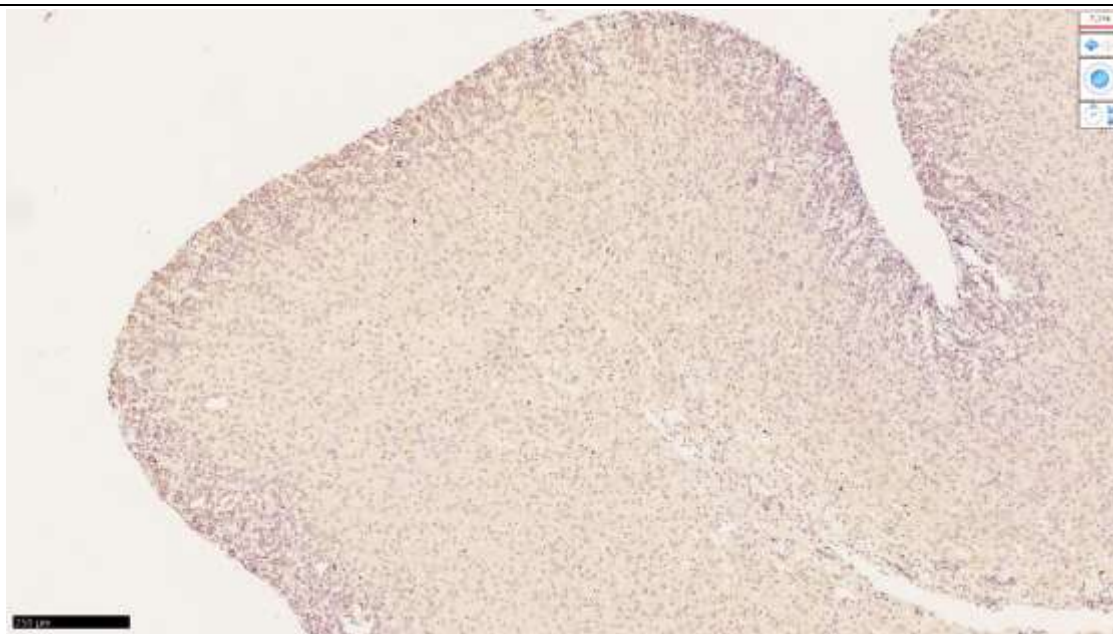
Материал ва усуллар: Материал сифатида Республика патологик анатомия марказида 2016-2023 йиллар давомида преэклампсияда ва эклампсия ташхиси тасдиқланган ва вафот этган аёллар аутопсияси, жами 32 та ҳолати олинди. Аутопсия жараёнида текширилаётган мурдалардан буйрак усти беи олинди. Иммуногистокимёвий текшириш учун Р 53 ва Кi 67 маркерлари ёрдамида даб хромоген буферида бўялди.

Тадқиқот натижалари ва уларнинг муҳокамаси: Преэклампсия ва эклампсияда буйрак усти безининг иммуногистокимёвий жиҳатлари бўйича, асосий ўзгаришлар шикастланган без паренхимаси ва стромадаги мезенхимал реакцияларнинг ўзгариши билан жиҳатланади. Айнан, без эпителийларида альтерация натижасида ривожланган дистрофик ва

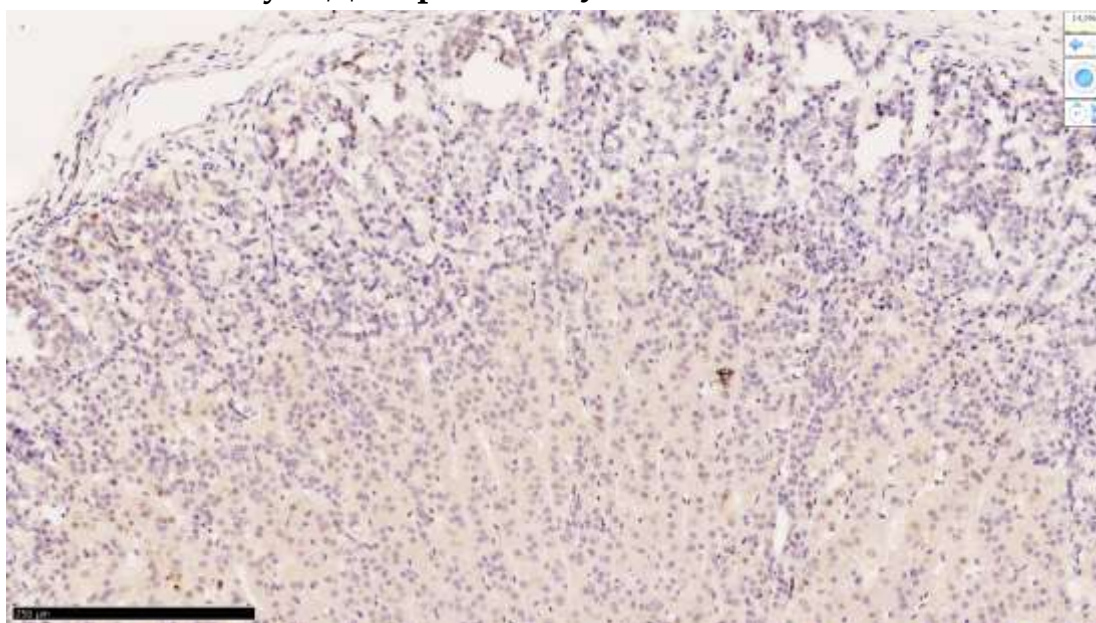
некробиотик ўзгаришлар оқибатида, эпителий ҳужайраларида ҳар хил киритмаларнинг бўлиши, апоптоз механизмларини ишга тушиши билан давом этади. Иммуногистохимёвий ўзгаришларни баҳолашда P53 маркерининг турли даражадаги экспрессияланиши ва жараён қанчалик даражада ривожланганлигини кўришимиз мумкин. P53 маркерининг юқори экспрессияси ҳужайрада митоз циклини тормозланиши ва ДНК транскрипцияси ва репликациясини тормозланишига олиб келади. Бу эса, ўз навбатида, стресс сигнал деб қабул қилинади ва ҳужайрада массив апоптоз реакцияларини чақирилишига олиб келади.



4.1-Расм. Намуна-1. Презкламписяда буйрак усти безининг барча қаватларида P53 маркерининг ўрта позитив экспрессияси аниқланади. Бўёк Даб хромоген. Ўлчами 4x10.



4.2-Расм. Намуна-2. Преэклампсияда буйрак усти безининг барча қаватларида P53 маркерининг ўрта позитив экспрессияси аниқланади. Бўёқ Даб хромоген. Ўлчами 4x10.



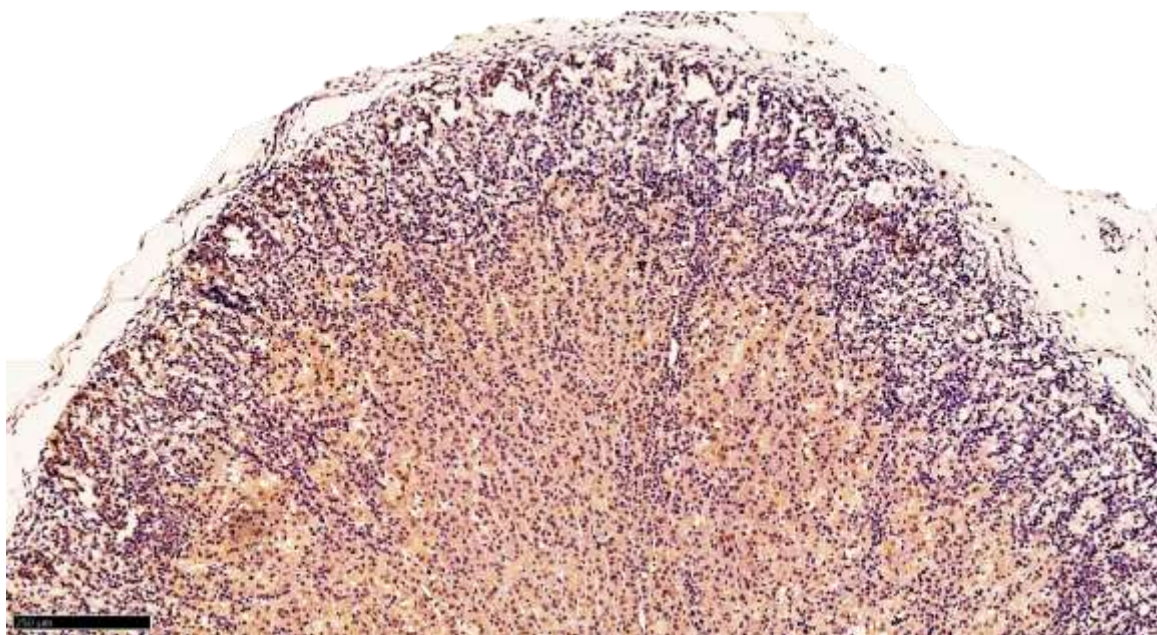
4.3-Расм. Намуна-3. Преэклампсияда буйрак усти безининг барча қаватларида P53 маркерининг ўрта позитив экспрессияси аниқланади. Бўёқ Даб хромоген. Ўлчами 20x10.

Эслатиб ўтамиз, айнан P 53 ни юкори позитив экспрессияси, тўқимада гипоксия, ионланувчи нурланиш, тўқимани шикастланиши, кучли эндоген интоксикацияларда ривожланиб, айнан, преэклампсия ва эклампсиядаги кучли гипоксия ва захарланиш оқибати деб қабул қилинади. Натижада, G₀

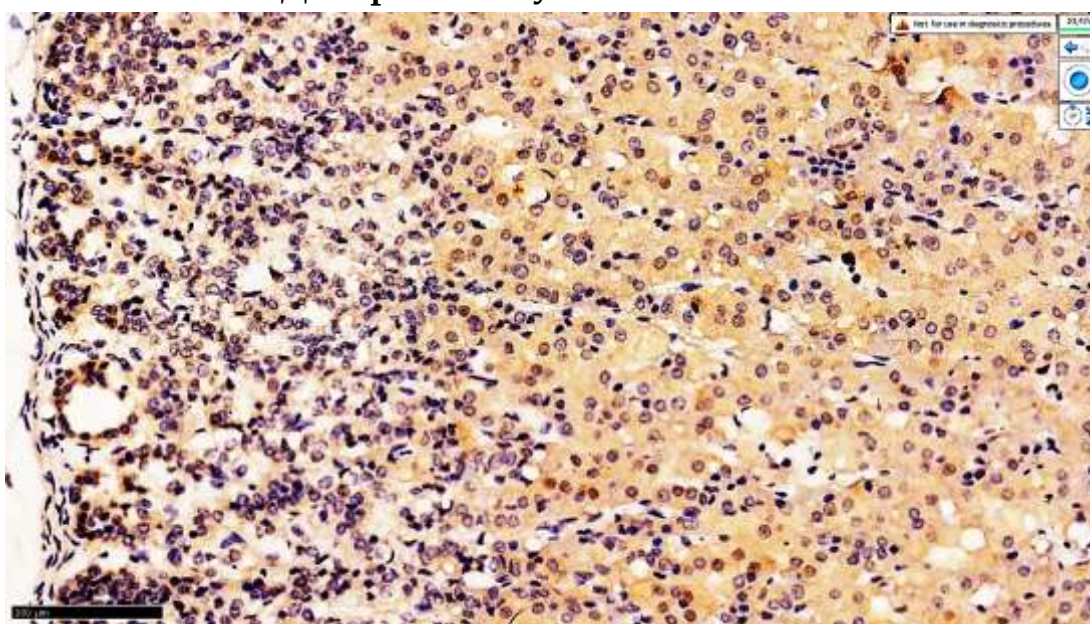
фазасида ҳужайраларни тормозланиши, ўсиш ва пролиферация омилини ҳам тормозланишига олиб келади. P 53 генини экспрессияланиш кўрсаткичи асосан ҳужайра цитоплазмасида, Гольджи комплекси ва донатор эндоплазматик тўр атрофида бўлганлиги учун P 53 позитив экспрессияси цитоплазмада тилла жигар рангли кўринишда намоён бўлади. (1-расмга қаранг). P 53 маркерининг позитив экспрессияси ҳужайрадаги mdm2 генини фаоллаштириш оқибатида, ҳужайра ичида убиквинон миқдорини ошишига ва апоптоз жараёнини кучайишига олиб келади. Преэклампсияда шикастланишни юқорилиги ва эклампсияда эса, ушбу кўрсаткич пик даражада бўлиб, ўткир буйрак усти беши етишмовчилигига олиб келиши билан характерланади. Текширилаётган материалларимизда, преэклампсияда ўртача $63,13 \pm 3,16\%$ да P53 маркери ўрта позитив экспрессияланган бўлса, $21,64 \pm 2,87\%$ да юқори позитив экспрессияланди. $15,23 \pm 1,12\%$ да паст позитив экспрессияланиши билан намоён бўлди.

Демак, P53 маркерининг преэклампсиядаги ўртача позитив экспрессияси ўрганилган материалларни жами $42,38 \pm 2,43\%$ да аниқланди. Бу эса, жараён преэклампсияда қайтар эканлигини ва клиник морфологик жиҳатдан даволаш тактикаси тўғри ташкил этилса, ҳомиладор аёлни ҳаётини сақлаб қолиш имкони 50% дан юқорилигини кўрсатади.

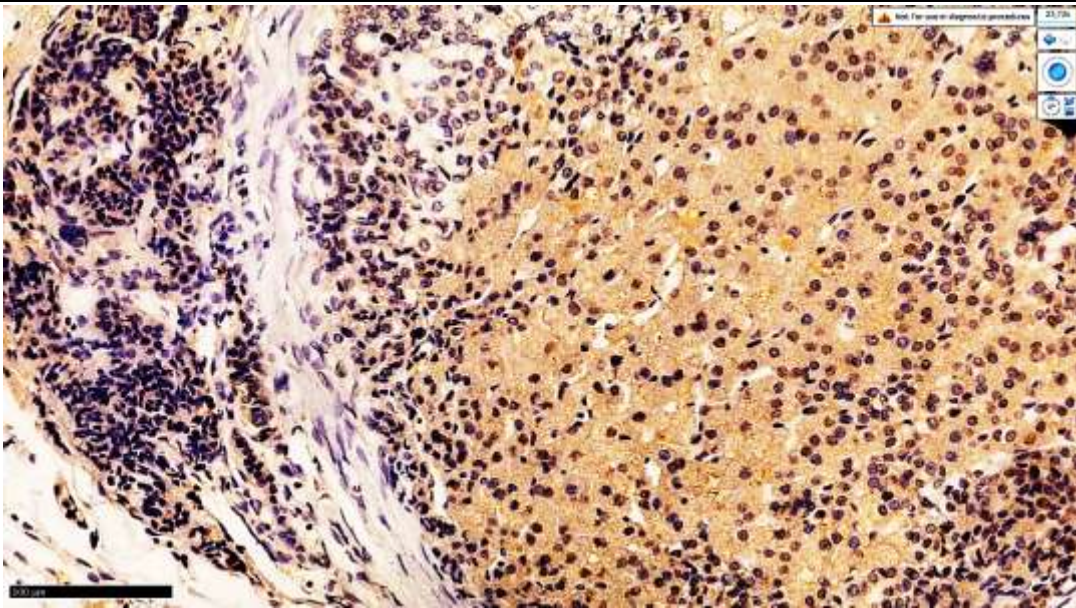
Эклампсияда P53 маркерининг экспрессияланиш даражаси, юқоридаги гуруҳга нисбатан, юқори кўрсаткичда бўлди. Ўрганилаётган материалларимизнинг 71,16% ида юқори позитив экспрессияланиш кўрсаткичи аниқланса, 11,21% ида ўрта позитив экспрессияланиш аниқланди. 17,63% да P 53 маркерининг паст позитив экспрессияланиши аниқланди. Эклампсияда аксарият, буйрак усти беши эпителийлари, цитоплазмасида тўқ тилла сариқ рангда P 53 маркерининг экспрессияланиши ижобий кўринишда намоён бўлиб, жами материалларимизни 68,21% да P 53 маркерининг позитив экспрессияланиши, статистик юқори аҳамиятли кўрсаткичда бўлиб, эклампсияда буйрак усти безининг пўстлоқ қаватида шикастланиш кўрсаткичи юқори даражада ривожланганлигини тасдиқлайди.



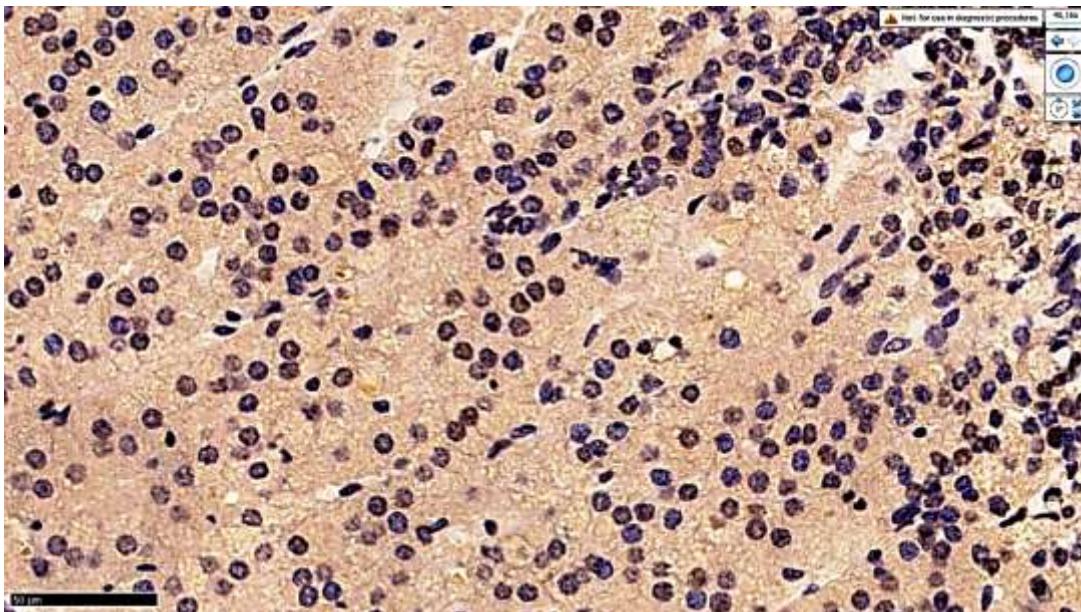
4.4-Расм. Намуна-1. Эклампсияда буйрак усти безининг барча қаватларида P53 маркерининг юқори позитив экспрессияси аниқланади. Хужайра цитоплазмасида кўп миқдорда жигар рангдаги бўялиши. Бўёқ Даб хромоген. Ўлчами 4x10.



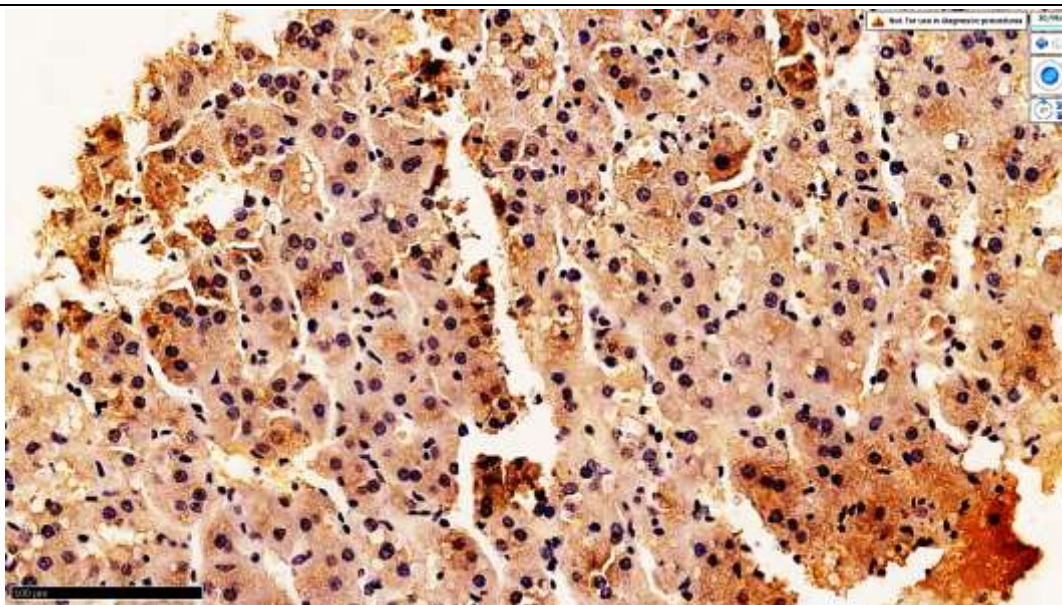
4.5-Расм. Намуна-2. Эклампсияда буйрак усти безининг барча қаватларида P53 маркерининг юқори позитив экспрессияси аниқланади. Хужайра цитоплазмасида кўп миқдорда жигар рангдаги бўялиши. Бўёқ Даб хромоген. Ўлчами 20x10.



4.6-Расм. Намуна -3. Эклампсияда буйрак усти безининг барча қаватларида P53 маркерининг юқори позитив экспрессияси аниқланади. Хужайра цитоплазмасида кўп миқдорда жигар рангдаги бўялиши. Бўёқ Даб хромоген. Ўлчами 4x10.



4.7-Расм. Намуна -4. Эклампсияда буйрак усти безининг барча қаватларида P53 маркерининг юқори позитив экспрессияси аниқланади. Хужайра цитоплазмасида кўп миқдорда жигар рангдаги бўялиши. Бўёқ Даб хромоген. Ўлчами 20x10.



4.8-Расм. Намуна-5. Эклампсияда буйрак усти безининг барча каватларида P53 маркерининг юқори позитив экспрессияси аниқланади. Хужайра цитоплазмасида кўп микдорда жигар рангдаги бўйлиши. Бўёк Даб хромоген. Ўлчами 2x10.

P53 маркерининг паст позитив экспрессияси аниқланган материалларимиз касаллик тарихини клиник анамнестик маълумотлари бўйича, интенсив терапия бўлимида даволанган бўлиб, буйрак усти безини функционал тикловчи терапия амалга оширилганлиги сабабли, буйрак усти без эпителиларида дистрофик ўзгаришларнинг ривожланиши билан кифояланганлиги маълум бўлди.

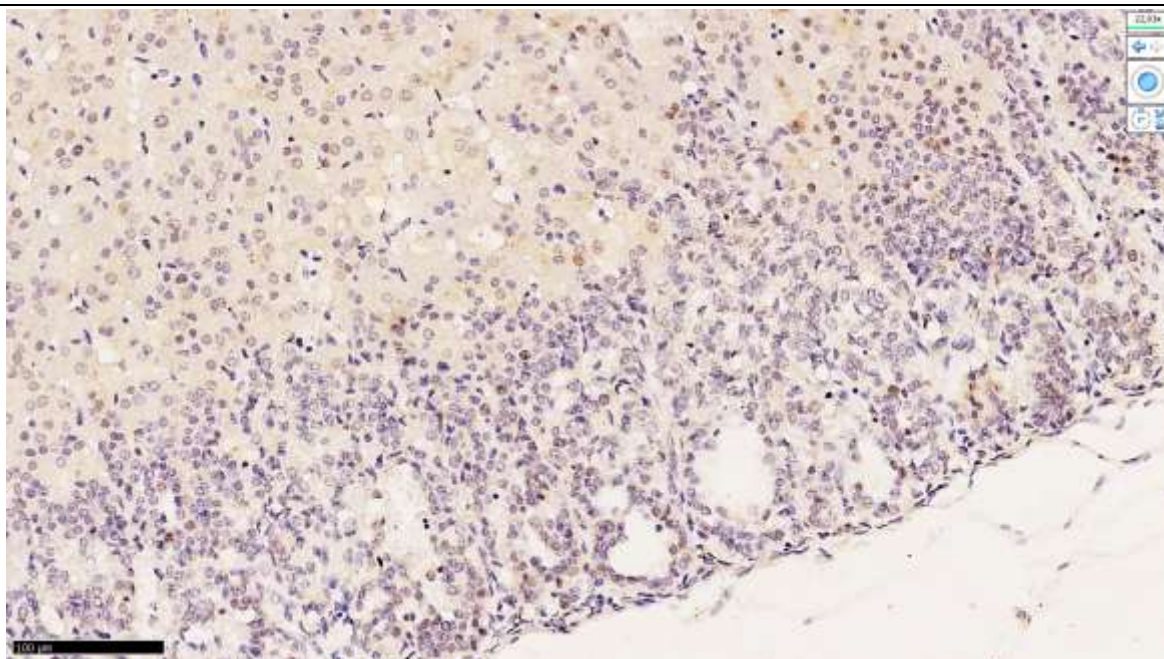
Иммуногистохимёвий текширишда қўлланилган маркерларнинг аҳамияти қуйидагича, Ki67 маркери хужайралар пролиферациясини белгиловчи, маркер бўлиб, хужайранинг барча фаол даврларида G₁, S, G₂, M турлича (оч, ўрта ва кучли жигар рангда) даражада экспрессияланади. Хужайра фаоллашуви дастлабки фазаси G₁дан M фазасигача бу маркер юқори экспрессияланиб, митознинг метафазасида яққол тасвирланади. G₁ дастлабки фазасида Ki-67 маркер сателлит ДНКнинг центрамида ва хромосоманинг теломерида жойлашади. Хужайра фаоллашувининг ўрта фазаларида Ki-67 маркер интрануклеар кўринишда ядрода аниқланса, G₂ фазасига келиб, ядрода ва кариоплазмада экспрессияланади. Хужайра митоздан кейинги G₀га ўтганда Ki-67 маркер протеосомалар ёрдамида деградиацияланиб, тўлиқ катаболизмга учрайди ва интерфазадаги хужайраларда экспрессияланмайди.

Бу эса, айти татқиқот ишмизда, такомил топаётган буйракларнинг постнатал онтогенезида, эпителий хужайраларини шаклланиш даврида, кўпайиш фазасини белгилашда муҳим ҳисобланади. Элатиб ўтамиз, Ki67 маркерининг меъёрида буйрак тўқимасининг постнатал онтогенезида, 10-20% гача 400х майдонидаги позитив экспрессиясини инобатга олган ҳолда, ўсмаланиш жараёни билан таққослаш ва ўсмани истисно қилинади.

Ki-67-оксили хужайра пролиферацияси белгисидир ва иммуногисто-кимёвий текширувда қўлланилади. У хужайра пролиферацияси билан катъий боғлиқ бўлади. Интерфазада Ki-67 антигени фақат хужайра ядросида аниқланиши мумкин, митозда эса оксилнинг катта қисми хромосомалар юзасига кўчади. Ki-67 оксили хужайра циклининг барча фаол фазаларида (G-1, S, G-2 ва митоз) мавжуд, аммо тинч (тинч) хужайраларда (G -0) йўқ. Ki-67 оксили хужайра таркибида хужайра циклининг S-фазаси, хужайра прогрессиясида сезиларли даражада ошади.

Ki-67 маълум бир хужайра популяциясининг ўсиш қисмини аниқлаш учун керакли маркердир. Ki-67-мусбат ўсма хужайраларининг улуши (Ki-67 маркалаш индекси) кўпинча хавфли касаллигининг клиник кечиши билан боғлиқ. Ушбу контекстда энг яхши ўрганилганлари простата, мия ва сут беги карциномалари, шунингдек, нефробластома ва нейроэндокрин ўсмалардир.

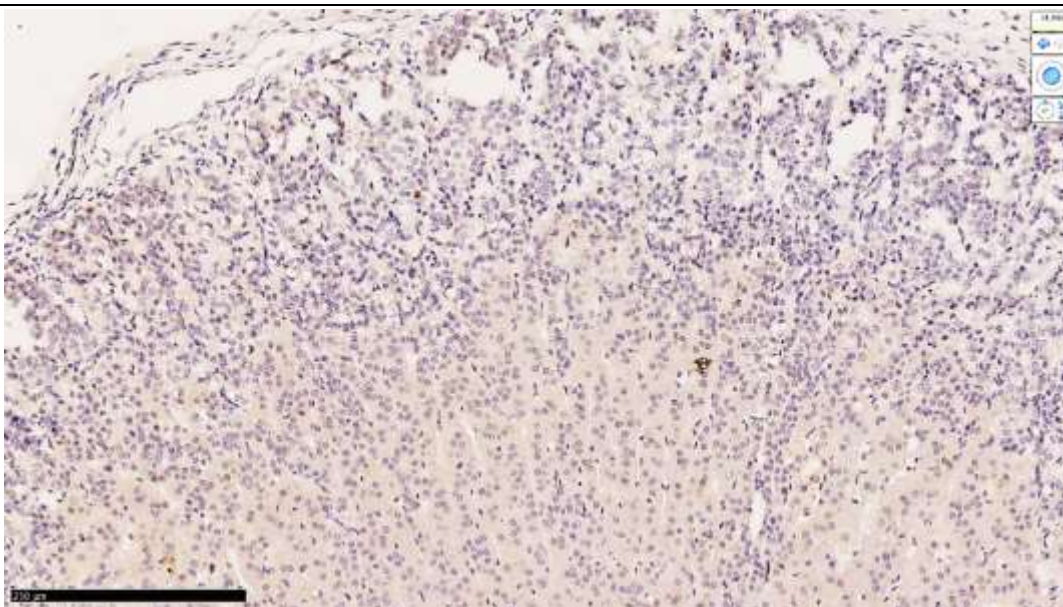
Ki-67-хужайра пролифератив фаоллигини 2та бирламчи хусусий моноклонал антитаначалардан фойдаланган ҳолда билвосита иммуно-пероксидаза усули қўлланилган (бирламчи моноклонал антитаначалар ишлатилган: Ki-67). 4-5 мкм қалинликдаги гистологик кесмалар, сирпанчик микротом ёрдамида парафин блокларидан тайёрланган, махсус ёпиштирувчи (APES-ацетон) билан қопланган буюм шиша ойначаларига жойлаштирилди. Эндоген пероксидазани депарафинланган кесимларда 3% водород пероксид билан блокланди.



4.9-Расм. Намуна-1. Презклампсияда буйрак усти безининг барча қаватларида Ki-67 маркерининг паст позитив экспрессияси аниқланади. Бўёқ Даб хромоген. Ўлчами 20x10.



4.10-Расм. Намуна-2. Презклампсияда буйрак усти безининг барча қаватларида Ki-67 маркерининг паст позитив экспрессияси аниқланади. Бўёқ Даб хромоген. Ўлчами 4x10.



4.11-Расм. Намуна-1. Эклампсияда буйрак усти безининг барча қаватларида Ki-67 маркерининг паст позитив экспрессияси аниқланади. Бўёқ Даб хромоген. Ўлчами 20x10.

Антиген аниқлаш стандарт схема бўйича, 0,1М цитрат буфериди (pH 6,0) 600 Вт қувватда 20 дақиқа давомиди микротўлқинли печда амалга оширилди. Иммунопероксидаза реакциясидан сўнг, гистологик препаратлар гематоксилин билан бўялган, Prima Star (Zeiss, Германия) ёруғлик микроскопи ёрдамида ўрганилди ва суратга олинди. Ki-67 маркери асосида хужайралар пролиферацияланиш индексини ҳисоблаш мумкин. Ҳисоблашда замонавий дастур бўлган QuPath-0.5.0 платформасида махсус буйруқ орқали инсон омилисиз экспрессияланган хужайраларни 200x ва 400x катталиқда 98,5% аниқликда санаш имконини беради. Бу эса, хужайра ядросида мусбат даражада экспрессияланганлиги аниқланиб, барча хужайраларнинг позитив экспрессияланганлигини фоизларда ҳисоблаш орқали амалга оширилди. 1) 10% - паст даражадаги, 2) 10-20% - ўрта даражадаги, 3) 20% кўп бўлса юқори даражадаги экспрессияланиш деб баҳоланади.

Презклампсияда буйрак усти бези эпителий хужайраларида пролифератив кўрсаткичларнинг паст позитив экспрессияланиши аниқланди. Бу эса, шикастланиш кўрсаткичи юқорилиги сабабли, без эпителийларининг G -0 фазада турганлиги, таъсирловчи омиллар бартараф этилмаганлигини англатади. Шу билан бирга, дистрофик ва некробиотик ўзгаришларга учраган без хужайраларида шикастланишнинг юқорилиги ҳам пролиферацияга хужайра кодир эмаслигини тасдиқлайди. Буйрак усти безининг пўстлоқ қаватининг барча соҳаларида Ki-67 маркерининг паст

позитив экспрессияси, асосан барча хужайраларда альтерация даражаси юқорилигини ва хужайралар ядросида гетерохроматинларни камлиги, аксарият микронамуналарда, цитоплазмада дағал киртмалар кўринишидаги тузилмаларнинг бўлиши билан намоён бўлганлиги аниқланди. Демак, преэклампсияда, Ki-67 маркерининг буйрак усти беzi барча соҳаларининг пролифератив кўрсаткичи бўйича позитив экспрессияси 10% дан кам бўлиб, жуда паст ёки негатив экспрессияланган деб қабул қилинади.

Эклампсияда ҳам худди преэклампсия каби Ki-67 маркерининг 10% дан жуда кам бўлган негатив экспрессияси барча шикастланган хужайралар G -0 фазада турганлигини тасдиқлайди. Бу эса, ўз навбатида, буйрак усти безининг эклампсияда шикастланиш кўрсаткичи жуда юқорилиги, пролифератив кўрстакичларини жуда пастлиги, жараёни давомли равишда босилиб турганлигини англатади. Клиник морфологик жиҳатдан, Ki-67 маркери ҳам, буйрак усти безининг функционал потенциалини паст даражада кечаётган-лигини англатиб, йўқотилган қисмлар тикланиш учун тайёргарлик даражаси пастлигини англатади. Бу эса, охир оқибатда, буйрак усти безининг етишмовчилиги билан намоён бўлишини тасдиқлайди.

ФОЙДАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РУЙХАТИ:

1. Айламазян Э. К., Репина М. А. Материнская смертность вследствие эклампсии—чему можно научиться? //Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. 62. – №. 3. – С. 3-8.
2. Афанасьева НВ, Игнатко ИВ. Особенности неврологического и психологического статуса детей первых лет жизни, рожденных с синдромом задержки роста плода. //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2003;2(4):15-9
3. Бабажанова Ш.Д., Любич А.С., Джаббарова Ю.К. Факторы, способствовавшие неблагоприятному исходу при преэклампсии // Фундаментальная и клиническая медицина . 2021. №1. С.27-31.
4. Балущкина А. А. и др. Прогнозирование и лабораторная диагностика гипертензивных расстройств при беременности //РМЖ. Мать и дитя. – 2019. – Т. 2. – №. 2. – С. 89-94.
5. Барановская Е. И., Лосицкая О. А., Войтехович Ю. А. Преэклампсия и преждевременные роды //Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. – 2017. – С. 11.

6. Беженарь В.Ф., Добровольская И.А., Левина Т.А. Исследование тяжелых материнских исходов по материалам судебно-медицинских экспертиз // РМЖ. Мать и дитя. 2018. №1.
7. Беженарь В.Ф., Добровольская И.А., Левина Т.А. Исследование тяжелых материнских исходов по материалам судебно-медицинских экспертиз // РМЖ. Мать и дитя. 2018. №1.
8. Берников С. Ю., Захаров В. Б. Мигрирующие клетки медуллярного зачатка надпочечников как возможный повреждающий агент и пусковой механизм в развитии преэклампсии и эклампсии // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2016. – №. 6. – С. 32-35.
9. Брагина Т. В., Петров Ю. А., Спириденко Г. Ю. Особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у женщин с вирусным гепатитом С // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2021. – Т. 23. – №. 8. – С. 14-20.
10. Веропотвелян П. Н., Веропотвелян Н. П., Смородская Е. П. Современные подходы к диагностике преэклампсии // Здоровье женщины. – 2013. – №. 8. – С. 79-84.
11. Гафурова М. Р. К вопросу об оказании экстренной помощи беременным при развитии эпилептического статуса // министерство здравоохранения республики Узбекистан республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии ассоциация врачей частной практики Узбекистана клиника «MANLIYO-SHIFO» & V «MANLIYO-SHIFO» & V. – С. 34.
12. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патология последа. – СПб.: ГРААЛЬ, 2002. – 448 с.
13. Говсеев Д.А. Клинико-гемостазиологические показатели повторной преэклампсии // Здоровье женщины. -2016. -№ 3(109).- С. 40.
14. Джафарова Г. Г. Влияние пренатальной гипоксии на печень крыс // Бюллетень науки и практики. – 2022. – Т. 8. – №. 9. – С. 93-99.
15. Ержан З.Е., Раева Р.М., Мошкалова Г.Н. Тяжелая преэклампсия – актуальная проблема современного акушерства (Обзор литературы) // Вестник КазНМУ. 2013. №4-1.
16. Зенько Л. И., Сидоренко В. Н. Полиненасыщенные жирные кислоты, витамин д и кальций в патогенезе гипертензивных осложнений беременности // Научные исследования XXI века. – 2021. №. 1. С. 381-386.
17. Зотова А. Б. Морфологические особенности печени доношенных мертворожденных, развивающихся в условиях гипертонической болезни

матери //Український журнал медицини, біології та спорту. – 2018. – №. 3,№ 6. – С. 20-25.

18. Иванов И. И. и др. Преэклампсия беременных: особенности патогенеза, тактики ведения //Таврический медико-биологический вестник. – 2012.

19. Иванова О.Ю., Газазян М.Г., Пономарёва Н.А. Состояние вазорегулирующей функции эндотелия при физиологическом и осложненном течении беременности. //Человек и его здоровье. 2010; 4: 67-72.

20. Игнатко И. В. и др. Декомпенсированная плацентарная недостаточность и критическое состояние плода //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14. – №. 5. – С. 36-46.

21. Калиева Ч. Р. Преэклампсия: современные методы исследования и их клиническое значение В прогнозировании будущей фертильности.(обзор литературы) //Вестник КГМА 2014 №. – 2014.

22. Каспарова А. Э. и др. Современные представления о патогенетических механизмах развития преэклампсии при беременности (обзор литературы) //Вестник СурГУ. Медицина. – 2011. – №. 1 (7). – С. 50-56.

23. Киреева О. В., Емельянчик Е. Ю., Салмина А. Б. Особенности адаптации новорожденных детей, родившихся от матерей с преэклампсией, в раннем неонатальном периоде //Сибирское медицинское обозрение. – 2019. – №. 6 (120). – С. 24-31.

24. Клименченко Н. И. Артериальная гипертензия и беременность //Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2017. – №. 2 (16). – С. 55-65.

25. Куликов А. В., Шифман Е. М., Спирин А. В. Печеночная патология в акушерстве //Российский медицинский журнал. – 2014. – №. 2.С. 37-44.

26. Култоева Р. Патогенетические аспекты нарушения гемостаза при дисфункции эндотелия у женщин с преэклампсией //Журнал вестник врача. – 2013. – Т. 1. – №. 1. – С. 78-82.

27. Куракин Г. Ф., Живова И. Н., Елисеева И. В. Преэклампсия: современные представления о патогенезе и новые подходы к лечению (обзор литературы) //Тверской медицинский журнал. – 2019. – №. 2. – С. 88-99.