

Антинуклеарные антитела у детей с болезнью Вильсона

SCO — краткое сообщение

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-48-52>

Курбатова О. В.¹, Жужула А. А.¹, Лапин С. В.², Сновская М. А.¹, Козлова Д. И.^{3,4}, Петричук С. В.¹, Купцова Д. Г.¹, Кузнецова Д. А.², Мовсисян Г. Б.¹, Комарова А. Д.¹, Радыгина Т. В.¹, Гуслев А. Б.^{2,3}, Холопова И. В.², Семикина Е. Л.^{1,5}, Макарова С. Г.^{1,6}, Потапов А. С.^{1,5}, Фисенко А. П.¹

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, с. 1, Россия

² ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургская клиническая больница №1» Российской академии наук, г. Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» Российской академии наук, г. Санкт-Петербург, Россия

⁵ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский университет), Москва, Россия

⁶ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Ключевые слова: дети, болезнь Вильсона, фиброз печени, Th17-лимфоциты, антинуклеарный фактор, Нер-2, аутоиммунитет, цитокины, молекулярно-генетическое исследование.

Для цитирования: Курбатова ОВ, Жужула АА, Лапин СВ, Сновская МА, Козлова ДИ, Петричук СВ, Купцова ДГ, Кузнецова ДА, Мовсисян ГБ, Комарова АД, Радыгина ТВ, Гуслев АБ, Холопова ИВ, Семикина ЕЛ, Макарова СГ, Потапов АС, Фисенко АП. Антинуклеарные антитела у детей с болезнью Вильсона. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 1: 48-52. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-48-52>

Antinuclear antibodies in children with Wilson's disease

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-48-52>

O. V. Kurbatova¹, A. A. Zhuzhula¹, S. V. Lapin², M. A. Snovskaya¹, D. I. Kozlova^{3,4}, S. V. Petrichuk¹, D. G. Kuptsova¹, D. A. Kuznetsova², G. B. Movsisyan¹, A. D. Komarova¹, T. V. Radygina¹, A. B. Guslev^{2,3}, I. V. Kholopova², E. L. Semikina^{1,5}, S. G. Makarova^{1,6}, A. S. Potapov^{1,5}, A. P. Fisenko¹

¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation, 119991, Lomonosovsky Prospekt, 2, p. 1, Moscow, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education PSPbSMU named after acad. I. P. Pavlova Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia

³ Federal State Budgetary Healthcare Institution St. Petersburg Clinical Hospital 1 of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

⁴ Federal State Budgetary Institution of Science Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry named after I. M. Sechenov Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

⁵ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

⁶ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Keywords: children, Wilson's disease, liver fibrosis, Th17 lymphocytes, antinuclear factor, Hep-2, autoimmunity, cytokines, molecular genetic study.

For citation: Kurbatova OV, Zhuzhula AA, Lapin SV, Snovskaya MA, Kozlova DI, Petrichuk SV, Kuptsova DG, Kuznetsova DA, Movsisyan GB, Komarova AD, Radygina TV, Guslev AB, Kholopova IV, Semikina EL, Makarova SG, Potapov AS, Fisenko AP. Antinuclear antibodies in children with Wilson's disease. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2024; 1: 48-52. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-1-48-52>

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Вильсона — Коновалова (БВ) — наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу, связанное с нарушением экскреции меди из организма. Избыточное накопление меди приводит к сочетанному пора-

жению паренхиматозных органов (прежде всего печени) и головного мозга [1, 2]. Описано около 700 мутаций белка *ATP7B* (Cu^{++} transporting beta polypeptide; бета-полипептид медь-переносящей АТФ-азы), которые могут приводить к нарушению метаболизма меди [1, 2, 3]. Наиболее рас-

пространственным патогенным вариантом является миссенс-вариант, приводящий к замене гистидина на глутамин в положении 1069 кодируемого белка *c.3207C>A (p.H1069Q)* [4]. Также установлено, что этот вариант *H1069Q* ассоциирован с поздними неврологическими проявлениями [5].

Клиническая картина болезни Вильсона отличается полиморфизмом: в 40–45 % случаев заболевание дебютирует с поражения печени, развивающимся в возрасте 5–18 лет; реже (в 30 %) — с развития неврологических и психических расстройств [6]. Симптомы заболевания включают в себя: желтуху, отеки голеней, увеличение живота в объеме, варикозно расширенные вены пищевода, склонность к образованию кровоподтеков и увеличению длительности кровотечений. Некоторые пациенты с БВ могут иметь лишь незначительные отклонения в биохимических показателях функции печени, не имея никаких иных симптомов на протяжении многих лет. У других пациентов с БВ отмечается быстрое прогрессирование воспаления печени в виде хронического гепатита с высокой активностью, выраженной желтухой, некрозом гепатоцитов и быстрой трансформацией в цирроз печени [6]. Учитывая разнообразие клинических симптомов, существуют трудности дифференциальной диагностики болезни Вильсона с другими болезнями печени [7].

На ранних стадиях печеночно-клеточного повреждения вовлечение в процесс эндоплазматического ретикулума, митохондрий, пероксисом и ядрышек в сочетании со снижением активности митохондриальных ферментов ведет к перекисному окислению липидов, накоплению триглицеридов, а далее — к некрозу гепатоцитов. Образующийся в результате перекисного окисления липидов малоновый диальдегид стимулирует синтез коллагена, способствуя фиброгенезу [8].

Описаны нарушения в иммунной системе у пациентов с БВ, прогрессирующие с увеличением стадии фиброза печени и возрастом пациентов [9]. Субпопуляционный состав лимфоцитов у детей с БВ изменяется и характеризуется вовлеченностью Т-клеточного звена иммунитета в процесс фиброза печени, причем изменения схожи с таковыми при других заболеваниях печени [10]. Например, различные стадии фиброза при неалкогольной жировой печени сопровождаются накоплением в тканях печени субпопуляций Т-клеток и NK-клеток с различными функциями и феноти-

пами, что обычно приводит к провоспалительным эффектам [11].

Процесс фиброобразования печени сопровождается изменениями в профиле циркулирующих цитокинов при хронических заболеваниях печени, по концентрации которых можно проводить дифференциальную диагностику между стадиями фиброза [12, 13].

Клиническая картина хронического воспаления печени при БВ мало отличима от поражения печени другого генеза и без патогенетической терапии приводит к формированию цирроза печени. Данный факт диктует необходимость выявления БВ у всех пациентов с хроническим поражением печеночной паренхимы [14].

Характерной чертой хронического гепатита при БВ является умеренное повышение биохимических маркеров цитолиза, холестаза и билирубинового обмена с высоким уровнем структурных изменений печеночной паренхимы по результатам морфологического исследования биоптатов печени [15].

БВ может клинически протекать по типу аутоиммунного гепатита, с выявлением повышенного уровня сывороточных иммуноглобулинов и неспецифических аутоантител. Следовательно, необходимо исключать болезнь Вильсона и у пациентов с аутоиммунным гепатитом при неэффективности кортикостероидной терапии [15]. Тем не менее частота выявления аутоантител при БВ не исследована, описаны единичные случаи их выявления, что довольно часто позволяет ложноположительно поставить диагноз «аутоиммунный гепатит» [16].

Цель исследования: оценить наличие антинуклеарных антител, показателей клеточного иммунитета и содержание циркулирующих цитокинов у детей с БВ.

Материалы и методы. В рамках диагностических мероприятий по обследованию детей с болезнями печени, находившихся на лечении в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, обследовано 46 детей с клиническими признаками аутоиммунного гепатита. Всем детям была проведена оценка стадии фиброза печени методом транзIENTной эластографии печени на аппарате FibroScan F502 (EchoSence, Франция). Для диагностики степени ФП использовали шкалу METAVIR [17]. Общий анализ крови (гематологический автоматический Sysmex XN 550, Япония), биохимический анализ крови (AU680, США), иммунофенотипирование лимфоцитов перифериче-

ской крови (CYTOMICS FC500, Beckman Coulter, США), определение антинуклеарного фактора (АНА) на клеточной линии HEp-2 с помощью реакции непрямой флюоресценции (РНИФ, Immco Diagnostics, Inc, США). Определение уровня циркулирующих цитокинов проводили с помощью иммуноферментного анализа MILLIPLEX Human Cytokine на основе технологии Luminex (Merck Millipore, Германия). Для подтверждения болезни Вильсона проводилось молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования по Сэнгеру на генетическом анализаторе 3500xL Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США). Все изменения референсной последовательности гена *ATP7B* были описаны согласно номенклатуре HGVS с учетом принятых рекомендаций [18]. Статистические расчеты проводили с использованием программы Statistica 10.0 (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 46 обследованных детей диагноз «болезнь Вильсона» по результатам молекулярно-генетического тестирования был поставлен 11 детям (24%). Были выявлены следующие патогенные варианты гена *ATP7B*, приводящие к развитию БВ: *c.2304dup (p.M769HfsTer26)*, *c.2998G>A (p.G1000R)*, *c.3002T>G (p.V1001G)*, *c.3036dup (p.K1013QfsTer15)*, *c.3472_3482del (p.G1158FfsTer2)* и *c.3207C>A (p.H1069Q)*. Чаще в представленной выборке пациентов встречался вариант *c.3207>A (H1069Q)* в составе компаунд-гетерозиготной мутации, только у двоих детей в составе гомозиготной мутации. У 35 детей (76%) был верифицирован диагноз «аутоиммунный гепатит».

У 4 из 11 детей с диагнозом БВ с помощью РНИФ были обнаружены АНА на клеточной линии HEp-2, причем у 3 детей титр АНА был низким (1/160), а у одного пациента титр был высоким (1/2560). Ранее сообщалось только о фактах наличия низкого титра АНА у пациентов с БВ [15]. Тип свечения у всех детей с БВ был одинаковый — ядерный гранулярный (АС-2,4). Интересно отметить, что только у одного ребенка с выявленными АНА, патогенный вариант *c.3207>A (H1069Q)* находился в гомозиготном состоянии. Мутация *H1069Q* в гомозиготном состоянии приводит к развитию тяжелой печеночной недостаточности, депрессии, дизартрии и тремору в более раннем возрасте, чем мутация в компаунд-гетерозиготном состоянии [5, 19].

У ребенка с высоким титром АНА (1/2560) по данным транзистентной эластографии печени фиброз печени отсутствовал стадии F0. Возможно, такой высокий титр АНА у данного ребенка связан с наличием сенсибилизации к белку коровьего молока (3-й класс), яйцу (2-й класс), пшенице (3-й класс), общий gE=3043 МЕ/мл. У детей с низким титром АНА фиброз печени варьировал от стадии F0 до F2. Следовательно, наличие АНА у детей с БВ не зависело от стадии фиброза печени на данной выборке пациентов.

Сравнение лабораторных показателей детей с БВ с наличием АНА и без антител выявило, что у первых концентрация альбумина в сыворотке была достоверно ниже, чем у вторых: Me=65,3 [63,55; 66,85] г/л против Me=68 [67; 69,3] г/л ($p=0,042$).

Для детей с БВ характерно повышение содержания Т-клеток за счет популяции Т-хелперов при снижении цитотоксических Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и NK-клеток на фоне повышения Thact, Th17-лимфоцитов и Treg [20]. Содержание Treg, Th17-лимфоцитов, активированных Т-хелперов в группах детей с наличием АНА и без АНА статистически значимо не отличалось и характеризовалось большим разбросом данных, особенно в группе детей без АНА. Тем не менее можно отметить тенденцию к снижению относительного количества Treg и тенденцию к повышению относительного количества Th17-лимфоцитов в группе детей с АНА. Возможно, большой разброс показателей клеточного иммунитета связан с тем, что в группе детей без АНА были дети на разных стадиях фиброза, включая стадию F3-4, при которых содержание Th17-лимфоцитов значимо выше, чем на ранних стадиях фиброза печени у детей с БВ [9].

При оценке уровня циркулирующих цитокинов выявлено, что в группе детей с наличием АНА, уровень IL27 был значимо выше, чем в группе детей без АНА: Me=12097 [11028; 13299] пг/мл против Me=8338 [8,8; 10559] пг/мл ($p=0,024$). При этом IL22 и TNF α были достоверно ниже, чем в группе без АНА и составляли: TNF α — Me=60 [53,55; 64,86] пг/мл против Me=130 [66,6; 164,5] пг/мл ($p=0,024$); IL22 — Me=20,3 [16,4; 22,4] пг/мл против Me=41,9 [34,8; 592,9] пг/мл ($p=0,012$). Помимо этого была отмечена тенденция к более высокому содержанию IL4 и IL9 у детей с наличием АНА. Стоит отметить большой разброс показателей уровней циркулирующих цитокинов, что также может быть связано с тем, что у детей с БВ в данной выборке были разные стадии фиброза печени, а изменение цитокино-

вого профиля пациентов связано со стадией фиброза печени [12, 13].

Выявление антинуклеарных антител у пациентов с болезнями накопления обосновано с точки зрения патофизиологии: повреждение ткани организма, в том числе связанное с реакциями на накапливающийся токсический компонент, способно индуцировать иммунный ответ на повреждение ткани. Поражение печени, в том числе при болезни Вильсона, может быть ярким примером таких реакций за счет того, что в ткани печени имеется значительное количество лимфоцитов и макрофагов, которые являются основными продуцентами цитокинов. Следовательно, оценка и мониторинг иммунных реакций при БВ является перспективным маркером тяжести

состояния и эффективности проводимой терапии. Перспективным направлением исследований является расширение методов лекарственной терапии, с включением иммуномодуляторов, метаболитов и антиоксидантов, оптимизирующих иммунные реакции и цитокиновый профиль пациентов [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие АНА у детей с болезнью Вильсона может свидетельствовать о присоединении к врожденному генетическому заболеванию аутоиммунного компонента. Требуется более масштабное исследование частоты выявления АНА у детей с БВ, связи АНА с фиброзом печени и наличием специфических патогенных вариантов в гене *ATP7B*.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Фисенко АП, Сурков АН, Потапов АС. Болезнь Вильсона у детей. М: НМИЦ здоровья детей, 2019. — С. 84 [Fisenko AP, Surkov AN, Potapov AS. Wilson's disease in children. M: National Medical Research Center for Children's Health, 2019. — P. 84. (In Russ.)]
2. Lucena-Valera A, Ruz-Zafra P, Ampuero J. Wilson's disease: overview. *Enfermedad de Wilson. Med Clin (Barc)*. 2023; 160 (6): 261–267. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2022.12.016>.
3. Lu ZK et al. Phenotypes and ATP7B gene variants in 316 children with Wilson disease. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2022; 60 (4): 317–322. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112140-20210827-00708>.
4. Баязутдинова ГМ, Щагина ОА, Поляков АВ. Мутация с.3207С>А гена ATP7B — наиболее частая причина гепатолен-тикулярной дегенерации в России: частота и причина распространения. *Медицинская генетика*. 2018; 17 (4): 25–30. [Baiazutdinova GM, Shchagina OA, Poliakov AV. The study of common mutation p.H1069Q in ATP7B gene in Russian WD-patients. *Medical Genetics*. 2018; 17 (4): 25–30. (In Russ.)] <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2018.04.25-30>.
5. Постригань АЕ, Жалсанова ИЖ, Фонова ЕА, Скрябин НА. Гены-модификаторы как причина клинического полиморфизма болезни Вильсона — Коновалова. *Генетика*. 2021; 57 (5): 516–527. [Postrigan AE, Zhalsanova IZh, Fonova EA, Skryabin NA. Modifier genes as the cause of clinical polymorphism of Wilson — Konovalov disease. *Genetics*. 2021; 57 (5): 516–527. (In Russ.)] <https://doi.org/10.31857/S001667582105009X>.
6. Циммерман ЯС. Болезнь Вильсона — гепатocerebralная дистрофия. *Клиническая медицина*. 2017; 4: 310–315. [Zimmerman JS. Wilson's disease — hepatocerebral dystrophy. *Clinical medicine*. 2017; 4: 310–315. (In Russ.)] <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-4-310-315>.
7. Идрисова СШ, Шаймарданова ГМ, Тулеева АИ, Абдраимова СО, Кузембаева КУ. Трудности диагностики болезни Коно-валова — Вильсона. *Клиническая медицина Казахстана*. 2014; 4 (34): 70–74. [Idrisova SSH, Shaimardanova GM, Tuleeva AI, Abdraimova SO, Kuzembaeva KU. Difficulties in diagnosing Konovalov — Wilson disease. *Clinical Medicine of Kazakhstan*. 2014; 4 (34): 70–74. (In Russ.)] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trudnosti-dagnostiki-bolezni-konovalova-vilsona>.
8. Scheiber IF, Brůha R, Dušek P. Pathogenesis of Wilson disease. *Handb Clin Neurol*. 2017; 142: 43–55. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63625-6.00005-7>.
9. Курбатова ОВ, Купцова ДГ, Безрукавникова ЛМ, Радыгина ТВ, Мовсисян ГБ, Анушенко АО, Комарова АД, Потапов АС, Петричук СВ, Фисенко АП. Особенности иммунного статуса у детей с болезнью Вильсона — Коновалова при раз-ных стадиях фиброза печени. *Российский иммунологический журнал*. 2022; 25 (4): 453–460. [Kurbatova OV, Kuptsova DG, Bezrukavnikova LM, Radygina TV, Movsisyan GB, Anushenko AO, Komarova AD, Potapov AS, Petrichuk SV, Fisenko AP. Features of the immune status in children with Wilson — Konovalov disease at different stages of liver fibrosis. *Russian Immunological Journal*. 2022; 25 (4): 453–460. (In Russ.)] <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1193-FOI,KMKV, вып. 2, с. 5–11>.
10. Курбатова ОВ, Петричук СВ, Мовсисян ГБ, Купцова ДГ, Радыгина ТВ, Анушенко АО, Семикина ЕЛ, Потапов АС. Роль ма-лых популяций лимфоцитов при формировании фиброза печени у детей с гликогеновой болезнью. *Российский иммуноло-*

- гический журнал. 2023; 26 (3): 337–344. [Kurbatova OV, Petrichuk SV, Movsisyan GB, Kuptsova DG, Radygina TV, Anushenko AO, Semikina EL, Potapov AS. The role of small populations of lymphocytes in the formation of liver fibrosis in children with glycogen storage disease. Russian Immunological Journal. 2023; 26 (3): 337–344. (In Russ.)] <https://doi.org/10.46235/1028-7221-10013-ROM>.
11. Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver fibrosis: mechanistic concepts and therapeutic perspectives. *Cells*. 2020; 9 (4): 875. <https://doi.org/10.3390/cells9040875>.
 12. Курбатова О, Закиров Р, Сурков А, Никитин А, Самохина И, Фрейдлин Е, Потапов А, Петричук С. Уровень сывороточных цитокинов при разных стадиях фиброза печени у детей с печеночными формами гликогеновой болезни. Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61 (9): 537. [Kurbatova O, Zakirov R, Surkov A, Nikitin A, Samokhina I, Freidlin E, Potapov A, Petrichuk S, Level of serum cytokines at different stages of liver fibrosis in children with hepatic forms of glycogen storage disease. Clinical laboratory diagnostics. 2016; 61 (9): 537. (In Russ.)]
 13. Kirchmeyer M, Gaigneaux A, Servais FA, Arslanow A, Casper M, Krawczyk M, Lammert F, Behrmann I. Altered profiles of circulating cytokines in chronic liver diseases (NAFLD/HCC): Impact of the PNPLA3I148M risk allele. *Hepatol Commun*. 2023 Nov 22; 7 (12): e0306. <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000306>. PMID: 38015590; PMCID: PMC10667005.
 14. Socha P, Janczyk W, Dhawan A et al. Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Feb; 66 (2): 334–344. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001787>.
 15. Клинические рекомендации. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/376_2. [Clinical recommendations, URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/376_2. (In Russ.)]
 16. Ерёмкина ЕЮ. Болезнь Вильсона — Коновалова. Вестник современной клинической медицины. 2011; 1: 38–46. [Eremina EYu. Wilson — Kononov disease. Bulletin of modern clinical medicine. 2011; 1: 38–46. (In Russ.)]
 17. Кулебина ЕА, Сурков АН, Куликов КА, Потапов АС, Бессонов ЕЕ. Валидация показателей транзистентной эластографии для оценки стадии фиброза печени у детей. Лечащий Врач. 2020; 8: 57–60. [Kulebina EA, Surkov AN, Kulikov KA, Potapov AS, Bessonov EE. Validation of transient elastography indicators for assessing the stage of liver fibrosis in children. Treating Doctor. 2020; 8: 57–60. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.26.84.00>.
 18. den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, Hart RK, Greenblatt MS, McGowan-Jordan J, Roux AF, Smith T, Antonarakis SE, Taschner PE. HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. *Hum Mutat*. 2016 Jun; 37 (6): 564–569. <https://doi.org/10.1002/humu.22981>.
 19. Członkowska A, Gromadzka G, Chabik G. Monozygotic female twins discordant for phenotype of Wilson's disease. *Mov Disord*. 2009 May 15; 24 (7): 1066–1069. <https://doi.org/10.1002/mds.22474>.
 20. Курбатова ОВ, Петричук СВ, Купцова ДГ, Радыгина ТВ, Семикина ЕЛ, Потапов АС. Возрастные особенности субпопуляционного состава и метаболизма лимфоцитов у детей с болезнью Вильсона — Коновалова. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023 Июнь; 2: 5–11. [Kurbatova OV, Petrichuk SV, Kuptsova DG, Radygina TV, Semikina EL, Potapov AS. Age-related features of the subpopulation composition and metabolism of lymphocytes in children with Wilson — Kononov disease. Kremlin Medicine Clinical Bulletin. 2023 Jun; 2: 5–11. (In Russ.)] <https://doi.org/10.48612/cgma/a5rx-evxd-xkk9>.
 21. Сандлер ЮГ, Матвеева ЮА, Винницкая ЕВ, Гендриксон ЛН, Кейян ВА. Возможности применения антигипоксанта и антиоксидантной терапии при неалкогольной болезни печени, РМЖ. Медицинское обозрение. 2016; 24 (26): 1815–1818. [Sandler YuG, Matveeva YuA, Vinnitskaya EV, Gendrikson LN, Keyan VA. Possibilities of using antihypoxic and antioxidant therapy for non-alcoholic liver disease, Breast Cancer. Medical Review. 2016; 24 (26): 1815–1818. (In Russ.)] https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Vozmoghnosti_primeneniya_antigipoksantnoy_i_antioksidantnoy_terapii_pri_nealkogolnoy_bolezni_pecheni/#ixzz8L5e5zMkT.