

Н.Н.Тарадий, И.В.Багдасарова, З.Х.Узденова, Ф.Х.Бичекуева, Л.Б.Доломан,
А.В.Коцюруба, Л.Д.Кривохатская, О.В.Каменецкая, Я.П. Мандзюк, Л.Н.Волкова,
Р.В.Багдасарова

Экспрессия маркеров иммунокомпетентных клеток, уровень цитокинов и метаболизм L-аргинина при комплексной крайневысокочастотной и интерферонотерапии воспалительных заболеваний у женщин в высокогорье

У женщин, проживающих в высокогорье (2100-2200 м, п. Терскол), хронические воспалительные гинекологические заболевания (ХВГЗ) сопровождаются следующими изменениями иммунорегуляторных показателей: усилением экспрессии $CD3^+$ (TCR), $CD4^+$ (Т-хелперы), $CD16^+$ (NK-клетки), $CD25^+$ (активированные IL-2R), повышением соотношения $CD4^+/CD8^+$ (Т-супрессоры) и уровня циркулирующих цитокинов – α -, β -, γ -интерферона (ИФН) и α -, β -опухолонекротизирующего фактора (ОНФ), усилением иммунного прилипания (ИП) тромбоцитов, а также ингибированием окислительного пути распада L-аргинина на фоне перераспределения образования основных продуктов неокислительного пути распада. Применение комплексной крайневысокочастотной (КВЧ) и интерферонотерапии (препаратом “лаферон”) при ХВГЗ способствует нормализации экспрессии дифференцировочных и функциональных CD-маркеров иммунокомпетентных клеток (ИКК), увеличению экспрессии $CD8^+$, нормализации соотношения $CD4^+/CD8^+$, снижению ИП и уровня циркулирующих цитокинов (ИФН, ОНФ), активации окислительного NO-синтазного пути распада L- аргинина. Полноценность популяционных признаков иммунной стабилизации в результате лечения дополняет увеличение функциональных характеристик ИКК – маркеров митохондриальной, лизосомальной и митотической активности. Впервые показана высокая эффективность комплексного применения КВЧ и лаферона, как иммунокорректирующего лечения ХВГЗ в условиях высокогорья.

ВВЕДЕНИЕ

Традиционные методы лечения, применяемые при воспалительных гинекологических заболеваниях, без учёта индивидуальных особенностей этиопатогенеза не дают ожидаемых благоприятных результатов. В условиях высокогорья при длительном воздействии гипоксии воспалительные заболевания чаще принимают ха-

рактер хронического течения, что диктует необходимость применения препаратов иммуномодулирующей направленности. В течение последних десяти лет ИФН используется в комплексном лечении многих воспалительных заболеваний, однако возможность его клинического применения при различных болезнях недостаточно обоснована [5]. Существуют общие рекомендации использования ИФН без

учета индивидуальных особенностей организма, состояния иммунной системы и активности заболевания. Установлено, что ИФН, являясь цитокинами и циркулируя в пикамолярных концентрациях, изменяют клеточную поверхность, продукцию и секрецию внутриклеточных белков, функциональную активность (ИКК), стимулируя или ингибируя функции эффекторных клеток [5,23]. ИФН влияет на многие реакции инфекционного и противоопухолевого иммунитета, а направленность его модулирующего эффекта зависит от исходного состояния иммунной системы, дозы и кратности введения [25], поскольку длительная интерферонотерапия высокими дозами резко снижает фагоцитарную активность моноцитов [14,15,29].

Эффективным методом лечения в настоящее время признана миллиметровая терапия крайне высокими частотами низкой интенсивности, позволяющая в ряде случаев осуществлять лечение без использования фармакологических препаратов. Безопасные электромагнитные волны миллиметрового диапазона по многочисленным научным данным отвечают основному требованию в медицине “не навредить”, не вызывают побочных эффектов и отдалённых неблагоприятных последствий, прекрасно сочетаются с лекарственными, фитотерапевтическими методами воздействия, обладают антистрессовым эффектом, повышают и нормализуют иммунный статус организма, купируют болевой синдром, оказывают седативное действие, снижают повышенное артериальное давление, улучшают реологические свойства крови, обладают кумулятивным эффектом [3,4,8,11,17,21,24]. В настоящее время исследуются вопросы взаимодействия биологических объектов с электромагнитными полями всего миллиметрового и субмиллиметрового диапазонов. При классической КВЧ-терапии электромагнитное воздействие осуществляется

при частотах 42,2 и 53,5 ГГц. Молекулярные спектры излучения и поглощения многих биологически активных веществ (оксида азота, оксида углерода, молекулярного кислорода и его активных форм) находятся в КВЧ диапазоне. Воздействие КВЧ на частотах молекулярных спектров поглощения и излучения монооксида азота (NO) (150,176 – 150,644 ГГц) оказывает значительное ингибирующее влияние на физиологическую активность тромбоцитов, снижая их способность к агрегации [6,7]. NO постоянно синтезируется в организме из L-аргинина под действием NO-синтаз (эндотелиальной eNOS, конститутивной cNOS и индуцибельной i-NOS). Конечными продуктами метаболизма L-аргинина являются мочевины, полиамины, нитриты (NO_2^-) и нитраты (NO_3^-). cNOS экспрессируется в клетках нервной и сосудистой систем, а iNOS синтезируется в гепатоцитах, клетках нейроглии и кишечного эпителия, гладких мышцах, лимфоцитах, тромбоцитах и моноцитарно-макрофагальной системе. Причем, iNOS синтезирует NO непрерывно в большем количестве, чем cNOS, и только после ее индукции липополисахаридами (ЛПС) или цитокинами – γ -ИФН и α ОНФ. NO легко проходит через мембрану клеток-мишеней, не нуждаясь в рецепторах, оказывая прямое цитотоксическое или цитостатическое действие [21]. Важной внутриклеточной мишенью NO являются ферменты дыхательной цепи в митохондриях, ингибирование активности которых приводит к нарушению их аэробного обмена. NO способен разрушать непосредственно молекулу ДНК или ингибировать ее синтез, блокируя репликацию вирусов, размножение как внеклеточных, так и внутриклеточных микроорганизмов. Бактерицидное действие NO из-за нестабильности молекулы распространяется только на клетки-мишени, расположенные вблизи от синтезирующих его клеток. При воспа-

лительных заболеваниях особый интерес вызывает изучение iNOS, поскольку активация макрофагов начинается с экспрессии гена iNOS и синтеза NO [1,21, 32, 33]. Наши экспериментальные исследования показали, что при перитонеальном сепсисе у мышей комплексное воздействие КВЧ и ИФН оказывает более выраженный иммунокорректирующий эффект [37]. Несмотря на значительное число публикаций, посвященных использованию КВЧ- и ИФН-терапии при лечении различных воспалительных заболеваний, в литературе отсутствуют сведения, касающиеся влияния сочетанной КВЧ- и ИФН-терапии на экспрессию функциональных и дифференцировочных маркеров ИКК, уровень цитокинов и метаболизм L-аргинина при ХВГЗ у женщин, длительно проживающих в условиях высокогорной гипоксии, изучение которого и явилось целью настоящего исследования.

МЕТОДИКА

Влияние КВЧ- и ИФН-терапии изучали у 25 женщин с хроническими воспалительными гинекологическими заболеваниями (ХВГЗ): аднексит, эндометрит и др., длительно проживающих в условиях высокогорья (хронической гипоксии, п.Терскол, высота над уровнем моря 2100-2200 м). Возраст больных составлял от 20 до 45 лет. Гинекологический диагноз верифицировался на основании жалоб больных, результатов ультразвукового и бимануального исследования органов малого таза, микробиологического исследования мазков и гормонального статуса по кольпоцитогамме. Контрольную группу составили практически здоровые женщины (17 человек) того же возраста, длительно (не менее 20 лет) проживающие в тех же условиях.

В качестве препарата с широким модулирующим действием на иммунную систему использовали рекомбинантный α -2 β -

ИФН (коммерческое название “лаферон”), технология получения которого разработана в Институте молекулярной биологии и генетики НАН Украины. Лаферон получают в максимально приближенном к природному ИФН виде по фагозависимой генноинженерной биотехнологии в клетках *Escherichia Coli* (содержит 165 аминокислот с молекулярной массой около 18 кДа). Лаферон вводили по 100 тыс. МЕ после сеанса КВЧ-терапии, которую проводили с помощью аппарата “РАМЕД КВЧ-МК” (частота 42 ГГц, длина волны 7,1 мм) в течение 10 сут по 30 мин ежедневно на следующие биологически активные точки (БАТ): E36, RP6, J3, J18, VB28. Особенностью проводимой нами КВЧ-терапии является воздействие миллиметрового излучения на определенные БАТ [11,23]. В местах расположения БАТ сосредоточены скопления дендритных клеток (ДК) [28], которые, являясь антигенпредставляющими клетками, лишены линейных маркеров Т-, В-, НК - клеток, моноцитов и способны предоставлять Т-клеткам антиген-специфический и костимулирующий сигналы, запуская и регулируя адаптивный иммунный ответ. Объясняется это тем, что эффекторы врожденной иммунной системы – гранулоциты, макрофаги и НК-клетки – располагают ограниченным набором рецепторов, которые не могут обеспечить эффективный ответ против разнообразных инфекционных возбудителей. Основные эффекторы иммунной системы Т- и В-клетки способны распознавать и элиминировать практически любой антиген. ДК играют роль связующего звена между врожденным и адаптивным иммунным ответом, сосредотачивая и представляя антигены на своей поверхности (в комплексе с гистосовместимыми лимфоцитарным антигеном (HLA), обеспечивая необходимые костимуляторные сигналы, продуцируя цитокины [12,27].

Объектом иммунологических исследе-

дований служили моноклеары, выделенные из венозной крови с добавлением ЭДТА (50 ммоль/5мл) при центрифугировании на слое фиколла-верографина ("Loba Feinchemie", Австрия) плотностью 1,077. Клетки дважды отмывали и суспендировали в фосфатносолевом буфере (рН 7,2; "Flow Labs", Великобритания). Жизнеспособность клеток составляла 95 – 98 %. Мазки (из расчета $1 \cdot 10^6$ /мл) фиксировали на маркированных предметных стеклах в парах нейтрального 10%-го формалина. Экспрессию рецепторов ИКК оценивали методом иммунолюминесценции [31] с использованием моноклональных антител, меченных ФИТЦ ("МедБиоСпектр", Москва). Для выявления CD3⁺ (TCR), CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD25⁺ использовали микроскоп 250SF ("Carl Zeiss", Германия). Маркеры митохондриальной (сукцинатдегидрогеназа, СДГ), лизосомальной (кислая фосфатаза, КФ) и митотической (дезоксирибонуклеиновая кислота, ДНК) активности определяли по их внутриклеточному содержанию в ИКК [16].

Циркулирующие цитокины (α -, β -, γ -ИФН и α -, β -ОНФ) исследовали в плазме гепаринизированной крови цитотоксическим методом [17].

Интенсивность окислительного (НО-синтазного) и неокислительного (аргиназного) пути обмена L-аргинина оценивали в плазме крови и эритроцитах по содержанию основных продуктов каждой реакции – стабильных метаболитов оксида азота: нитрит-аниона (NO_2^-) и нитрат-аниона (NO_3^-), а также мочевины и полиаминов, с помощью колориметрического и спектрофотометрического метода [9, 10, 35, 36]. Влияние КВЧ- и ИФН-терапии на иммунологические показатели у женщин с ХВГЗ, проживающих в условиях высокогорья, изучали до лечения, сразу после лечения и через 3 мес. Для уточнения влияния КВЧ на содержание цитокинов и продуктов метаболизма L-аргинина прово-

дили один 30-минутный сеанс КВЧ-терапии через 3 мес после окончания комплексной терапии (КВЧ и ИФН). Результаты исследования обрабатывали статистически с учетом доверительного интервала, который использовался при оценке степени достоверности различий с помощью критерия t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После проведенного лечения наблюдалась выраженная тенденция к активации функциональных внутриклеточных маркеров СДГ, КФ, ДНК, исходные значения которых статистически не отличались от контроля (табл.1). Возрастала активность СДГ во всех популяциях, КФ - в Т-лимфоцитах, а ДНК - только в Т-хелперах. Снижение иммунного прилипания лимфоцитов, наблюдаемое у наших пациенток (в 4 раза) под влиянием КВЧ-терапии, подтверждает мнение других авторов о способности КВЧ миллиметрового диапазона влиять на адгезию и агрегацию тромбоцитов [6,7,19].

При идентификации CD-маркеров у женщин с ХВГЗ, длительно проживающих в высокогорье, выявлена высокая экспрессия CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD25⁺, что указывает на напряженность клеточных иммунных реакций (табл. 2). Через 10 сут отмечается некоторое снижение экспрессии CD-рецепторов. При этом изменяется и соотношение CD4⁺/CD8⁺, которое в результате лечения снизилось на 29 %.

Предполагая, что при воздействии КВЧ на БАТ усиливается активация ДК [4], которая повлечет за собой экспрессию цитокинов, мы исследовали на этапах лечения содержание циркулирующего ИФН и ОНФ (табл.3). Десятисуточное лечение приводило к достоверному снижению содержания ИФН и ОНФ ($P < 0,01$) до контрольных значений, а спустя 3 мес содержание ИФН составило $(10,8 \pm 2,14)$ МЕ/мл,

Таблица 1. Состояние функциональных маркеров на этапах крайневысокочастотной и интерферонотерапии при хронических воспалительных гинекологических заболеваниях в условиях высокогорья

Показатель	Контроль (n=17)	До лечения (n=25)	После лечения (n=21)
Иммунное прилипание	10,5±0,5	27,3±3,2**	6,7±0,12*
Сукцинатдегидрогеназа в			
Т-лимфоцитах	7,78±0,15	6,09±0,32	9,2±0,14*
В-лимфоцитах	7,23±0,23	5,33±0,36	8,3±0,25*
0-лимфоцитах	6,48±0,09	5,66±0,32	8,8±0,3*
Т-хелперах	7,03±0,56	5,36±0,28	9,4±0,31*
Т-супрессорах	7,06±0,33	5,86±0,34	9,5±0,23*
Кислая фосфатаза в			
Т-лимфоцитах	1,97±0,06	2,2±0,0,3	2,3±0,03*
0-лимфоцитах	1,94±0,03	1,78±0,07	1,72±0,08
Дезоксирибонуклеиновая кислота в			
Т-лимфоцитах	1,96±0,07	2,06±0,04	1,78±0,07*
В-лимфоцитах	1,97±0,13	2,07±0,07	1,94±0,02
0-лимфоцитах	2,03±0,02	2,01±0,05	1,9±0,05
Т-хелперах	1,94±0,19	2,04±0,04	2,3±0,03*
Т-супрессорах	2,08±0,07	2,17±0,1	2±0,05

* достоверность различия с показателями до лечения ($P < 0,05$), ** достоверность различия с контролем ($P < 0,05$)

что выше исходного уровня ($P < 0,01$) и выше результатов, полученных после лечения, при этом активность ОНФ не отличалась от исходных значений. Это, вероятно, объясняется кумулятивным эффектом и пролонгированностью стимулирующего действия лаферона и КВЧ [29]. Через 3 мес после проведенного лечения

один 30-минутный сеанс КВЧ-терапии способствовал выбросу в плазму крови в 3 раза большего количества ИФН ($P < 0,001$) и снижению уровня циркулирующего ОНФ до контрольных значений. Представленные результаты подтверждают литературные данные о возможности цитокинов выступать в качестве синергистов, уси-

Таблица 2. Экспрессия CD-маркеров иммунокомпетентных клеток при хронических воспалительных гинекологических заболеваниях на этапах лечения в условиях высокогорья

Показатели	Контроль (n=17)	До лечения (n=25)	После лечения (n=21)
CD3	47,2±3,8	56,3±1,6*	42,5±4,1**
CD4	29,4±2,9	40,7±1,3*	32,7±0,9**
CD8	15,2±0,8	16,4±0,5	19,5±0,5*, **
CD16	10,2±0,9	23,7±1,4*	18,5±0,4**
CD25	32,0±3,5	49,5±1,2*	34,6±1,6**
CD4/CD8	1,93±0,19	2,34±0,12*	1,67±0,09**

* достоверность различия с контролем ($P < 0,025$)

** достоверность различия с показателями до лечения ($P < 0,025$)

Таблица 3. Содержание цитокинов в плазме крови при хронических воспалительных гинекологических заболеваниях у женщин, длительно проживающих в условиях высокогорья

Показатель	Контроль	До лечения	После 10 сеансов	Через 3 мес	После одного сеанса
Интерферон, МЕ/мл	5,08±0,4	8,18±0,59**	6,12±0,65*	10,8±2,14*	32±0,6*
log ₂	1,65±0,12	2,0±0,1	1,74±0,11	2,19±0,17	3,36±0,18
ОНФ, %	7,25±0,42	10,6±1,04**	6,3±0,8*	10,9±1,04	8,0±0,95*

* достоверность различия с показателями до лечения (P < 0,01)

** достоверность различия с контролем (P < 0,01)

ливая эффекты друг друга, либо антагонистов, ингибируя или нивелируя эффекты между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, которые регулируются по аутокринному и паракринному принципу таким образом, что в конечном итоге достигается их равновесная концентрация в межклеточной среде [28]. Так, α-ИФН так же как и γ-ИФН при сочетанном действии с ОНФα нивелирует его стимулирующее влияние на секрецию хемокина IL-8 [24, 34].

При сравнении биохимических показателей, характеризующих активность NO-синтазного и аргиназного пути распада L-аргинина на этапах лечения (табл. 4, рис. 1) был выявлен целый ряд статистически достоверных различий. В резуль-

тате лечения происходило заметное перераспределение образования продуктов неокислительного аргиназного пути обмена L-аргинина со снижением уровня мочевины и значительным повышением содержания полиаминов как в плазме крови, так и в эритроцитах. Одновременно с этим отмечалась значительная активация окислительного NO-синтазного метаболического пути с достоверным увеличением содержания стабильного метаболита оксида азота – NO₃⁻, особенно в эритроцитах, на фоне незначительного (статистически недостоверного) снижения концентрации NO₂⁻. Следует отметить, что до лечения у наших пациенток было значительно снижено содержание NO₃⁻ в плазме и эритроцитах по сравнению с уровнем это-

Таблица 4. Содержание основных продуктов метаболизма L-аргинина в крови при хронических воспалительных гинекологических заболеваниях в условиях высокогорья на этапах крайневысокочастотной и интерферонотерапии

Показатель	До лечения	После лечения	Через 3 мес	После 1 сеанса
Плазма				
Мочевина, нмоль/мл	6635±929,7	4522±804,7*	9631±554*. **	9291±403*
NO ₂ ⁻ , нмоль/мл	19,47±1,51	13,77±3,56	14,53±0,66	17,6±1,36
NO ₃ ⁻ , нмоль/мл	533 ± 22	817 ± 45*	491,7±56,7*. **	881±84*
Полиамины, нмоль/мл	317 ± 27	564 ± 64*	266,7±13,7*. **	373±54
Эритроциты				
Мочевина, нмоль/мл	9164 ± 1067	4852 ± 863*	7643,4±857*. **	9486±839
NO ₂ ⁻ , нмоль/мл	41,87 ± 16,2	17,48±4,55	12,6±1,6*	20,9±1,7*
NO ₃ ⁻ , нмоль/мл	436 ± 22	779 ± 35*	340,7±29*. **	449±61
Полиамины, нмоль/мл	473 ± 75	1033 ± 91*	358,4±41*. **	436±34

* достоверность различия с показателями до лечения (P < 0,01),

** достоверность различия после лечения (P < 0,01).

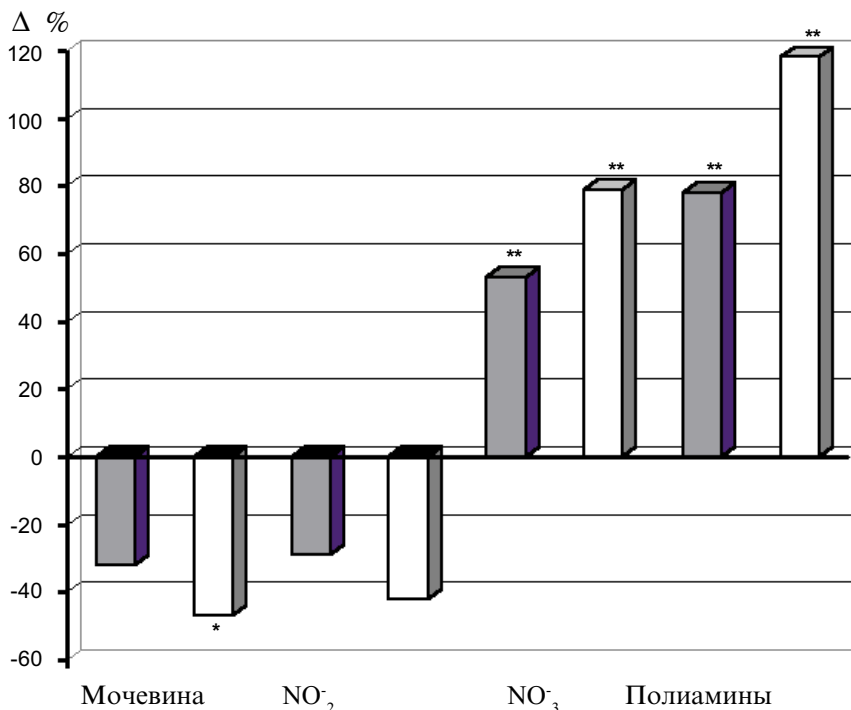


Рис. 1. Относительные изменения содержания основных продуктов метаболизма L-аргинина в плазме (темные столбики) и эритроцитах (светлые столбики) после лечения по сравнению с их концентрацией до лечения (0-уровень). * P < 0,05; ** P < 0,001.

го метаболита у обследованных ними ранее здоровых жителей высокогорья [22].

Через 3 мес после лечения происходило ингибирование NOS пути, проявляющееся в значительном снижении концентрации NO₃⁻ в плазме. При этом концентрация мочевины в плазме и эритроцитах увеличивалась, а уровень полиаминов снижался. Воздействие одного сеанса КВЧ-терапии приводило к активации NOS метаболического пути с увеличением концентрации NO₂⁻, особенно в эритроцитах, и выраженным повышением уровня NO₃⁻ в плазме.

Таким образом, комплексное лечение ХВГЗ в условиях высокогорья сопровождается выраженной активацией окислительного пути распада L-аргинина и перераспределением образования основных метаболитов неокислительного пути со снижением уровня мочевины и увеличением концентрации полиаминов в плазме и эритроцитах. Полиамины играют существен-

ную роль в инициации образования полипептидов путем изменения конформации рибосом, в организации структуры мембран и их функционировании, препятствуя лизису и набуханию при действии различных агентов, а также играют центральную роль в регуляции потока Ca²⁺ через мембраны и проявляют выраженную антипролиферативную активность [30], что имеет большое значение при иммунокоррекции воспалительных состояний. Изменение метаболизма L-аргинина, особенно активация его окислительного NO-синтазного пути, является дополнительным доказательством купирования воспалительного процесса в результате лечения.

ВЫВОДЫ

1. При ХВГЗ у женщин, длительно проживающих в условиях высокогорья, в отличие от здоровых женщин в высокогорье

происходит усиление экспрессии функциональных и дифференцировочных CD-маркеров, увеличение соотношения CD4+/CD8+ за счет превалирования CD4+, повышение содержания циркулирующих цитокинов (ИФН и ОНФ), усиление иммунного прилипания тромбоцитов.

2. Комплексная КВЧ- и ИФН-терапия способствует снижению экспрессии CD3⁺ (TCR), CD4⁺, NK/CD16⁺, CD25⁺; увеличению экспрессии CD8⁺, нормализации соотношения CD4+/CD8+ и концентрации циркулирующих цитокинов (ИФН и ОНФ), снижению адгезии тромбоцитов, а также увеличению митохондриальной, лизосомальной и митотической активности ИКК.

3. В динамике проводимого комплексного лечения наблюдается перераспределение образования основных продуктов неокислительного пути распада L-аргинина и выраженная активация его окислительного NO-синтазного пути, что является дополнительным доказательством купирования воспалительного процесса.

4. Установлено, что один 30-минутный сеанс КВЧ-терапии изменяет уровень циркулирующих цитокинов и продуктов распада L-аргинина, повышает концентрацию циркулирующего ИФН и снижает уровень ОНФ.

5. Впервые показана высокая эффективность комплексного применения КВЧ и рекомбинантного α -2 β -ИФН (лаферона) для иммунокорректирующего лечения больных с ХВГЗ в условиях высокогорья.

N.N.Taradij¹, I.V.Bagdasarova¹, Z.H.Uzdenova², F.H.Bichkueva¹, L.B.Doloman¹, A.V.Kotsuruba³, L.D.Krivokhatskaia⁴, O.V.Kamenetskaia¹, Y.P.Mandziuk¹, R.V.Bagdasarova¹

EXPRESSION OF MARKERS OF IMMUNOCOMPETENT CELLS, CYTOKINE LEVELS AND L-ARGININE METABOLISM IN COMPLEX EHF-INTERFERON THERAPY OF INFLAMMATORY DISEASES IN WOMEN-HIGHLANDERS

Chronic inflammatory gynecological diseases (CIGD) in highlanders (2,100-2,200 m a.s.l.) are accompanied with the fol-

lowing changes in immunoregulatory parameters: strengthening in the expression of CD3⁺ (TCR), CD4⁺ (T-helpers), CD16⁺ (NK-cells), CD25⁺ (activated IL-2R), increase in CD4⁺/CD8⁺ ratio, levels of circulating cytokines – α -, β -, γ -interferon (IFN) and α -, β -tumor necrotizing factor (TNF), strengthening in immune adhesion of thrombocytes (IAT), and inhibition of the oxidative metabolic way of L-arginine with redistribution of the main metabolites formed via its non-oxidative way. Complex extremely high frequency (EHF) therapy and interferon (with Laferon) therapy of CIGD normalized expression of the differentiated and functional CD-markers of immunocompetent cells (ICC), CD4⁺/CD8⁺ ratio, increased expression of CD8⁺, decreased IAT and levels of circulating cytokines (IFN, TNF), changed L-arginine metabolism with activation of the oxidative way. Full-value of the population signs of immune stabilization due to the treatment was complemented with increase in the ICC functional parameters – markers of mitochondrial, lysosomal and mitotic activity. We first demonstrated a high effectiveness of complex use of EHF and Laferon as an immunocorrective therapy of CIGD in highlanders.

¹International Centre for Astronomical, Medical and Ecological Research NASU, RAS; Russia

²Kabardino-Balkar State University, Nalchik, Russia;

³A.V.Palladin Institute of Biochemistry NASU, Kiev, Ukraine;

⁴O.S. Kolomijchenko Institute of Otolaryngology AMS, Kiev, Ukraine

ias@i.kiev.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Виноградов Н.А. Многоликая окись азота//Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.–1997.– №2.– С. 6–11.
2. Григорьева Т.Ю., Никонова М.Ф., Ярилин А.А. Различная чувствительность к индукции апоптоза Т-лимфоцитов субклассов CD4⁺ и CD8⁺//Иммунология.– 2002.– 23, №4.– С.200–205.
3. Запорожан В.Н., Беспоясная В.В., Соболев Р.В. Влияние электромагнитного излучения крайне высокой частоты на состояние эндокринной, иммунной и протеолитической систем у больных после хирургического удаления доброкачественных опухолей яичников.– В кн: Миллиметровые волны в медицине и биологии – М., 1997.– С.36-39.
4. Ильина С.А., Бецкий О.В. Кожа и проблема взаимодействия миллиметровых волн с биологическими объектами. – В кн.: Миллиметровые волны в медицине и биологии. – М., 1989.– С.296–301.
5. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. – М.: Медицина, 1996.– 240 с.
6. Киричук В.Ф., Мойбородин А.В., Волин М.В. и др. Информационное КВЧ-взаимодействие в сис-

- теме живых объектов (тромбоцитов человека) // Цитология.- 2001.- **43**, № 12.- С.1115-1122.
7. Киричук В.Ф., Майбородина А.В., Волин М.В. и др. Изменение функциональной активности тромбоцитов под влиянием электромагнитных КВЧ - колебаний на частотах молекулярных спектров излучения и поглощения оксида азота. - В кн.: Вопросы медико-биологических наук. Межвуз. сб. науч. работ. - Саранск.- 2000.- Вып.5. - С.13-21.
 8. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета //Иммунология.-2002.- **23**, № 2.- С.77-79.
 9. Колб В.Г., Калашникова В.С. Определение мочевины в сыворотке крови и моче по цветной реакции с диацетилмонооксином. - В кн.: Клиническая биохимия. - Минск: Беларусь, 1976.- 311с.
 10. Коцюруба А.В., Сумикопна Т.В., Викторов О.П. та ін. Деклараційний патент на винахід 31600А. 15. 12. 2000.- Бюл. №7-11. Спосіб кількісного визначення нітрит-аніона в біологічній рідині.
 11. Лувсан К. Традиционные и современные аспекты восточной рефлексотерапии.- М.: Наука, 1990.- 240с.
 12. Макаренкова В.П., Кост Н.В., Щурин М.Р. Система дендритных клеток: роль в индукции иммунитета и в патогенезе инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваний//Иммунология.- 2002.- **23**, № 2.- С.68-76.
 13. Матусис Л.И., Никулин Н.К., Ратушная С.В. и др. Некоторые биохимические механизмы рецепции мм-волн и патология кожи.- В кн.: Миллиметровые волны в медицине и биологии.- М., 1997.- С.16-18.
 14. Мезенцев М.В., Наровлянский А.Н., Оспельникова Т.П. и др. Прогнозирование эффективности интерферонотерапии при различных формах патологии//Иммунология.- 2001.- № 4.- С.41-44.
 15. Наровлянский А.Н., Амченкова А.М., Мезецева М.В., Ершов Ф.И. Клеточная чувствительность к действию интерферона при различных формах вирусной патологии//Вопросы вирусологии.- 2000.- №3.- С. 20-24.
 16. Нарциссов Р.П. Применение п-нитротетразолия фиолетового для количественной цитохимии дегидрогеназ лимфоцитов человека//Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии.- 1969.- 4, №5.-С.85-91.
 17. Определение клеточной чувствительности к интерферонам в цельной крови (расширение показателей ИФН - статуса): Метод. рекомендации /Мезенцева М.В., Наровлянский А.Н., Амченкова А.М. и др. - М., 1997.
 18. Пашенков М.В., Пинегин Б.В. Основные свойства дендритных клеток //Иммунология 2001.- № 4.-С.7-16.
 19. Пославский М.В., Зданович О.Ф. Индивидуальная чувствительность больных к миллиметровому излучению. Повышение эффективности КВЧ-терапии. - В кн.: Миллиметровые волны в медицине и биологии.- М., 1997.- С.45-48.
 20. Потапнев М.П. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами //Иммунология.- 2002.- **23**, №4.- С.237-243.
 21. Проскуряков С.Я., Бикетов С.И., Иванников А.И., Скворцов В.Г. Оксид азота в механизмах патогенеза внутриклеточных инфекций //Там же. - 2000.- № 4.- С.4 -20.
 22. Сагач В.Ф., Доломан Л.Б., Коцюруба А.В. та ін. Збільшений вміст стабільних метаболітів оксиду азоту в крові мешканців високогір'я // Фізіол. журн.-2002.- **48**, № 5.- С.3-8.
 23. Сборник методических рекомендаций и нормативных актов микроволновой резонансной терапии (МРТ) /Биняшевский Э.В., Грубник Б.П., Дерендяев С.А. и др. - К.: Оберег, 1992.- 127 с.
 24. Соколов Д.И., Котов А.Ю., Симбирцев А.С., Фрейдлин И.С. Сравнение цитокинов по способности влиять на уровень секреции интерлейкина-8 эндотелиальными клетками //Иммунология.- 2002.- **23**, № 1.- С.32-37.
 25. Тазулахова Э.Б., Сорокин А.М. Взаимосвязь и взаимоотношения между системами интерферона и иммунитета. - В кн.: Система интерферона в норме и при патологии.- 1996.- С.88-117.
 26. Термурьянц Н.А., Чуян Е.Н., Туманянц Е.Н. и др. Зависимость антистрессового действия ЭМИ миллиметрового диапазона от локализации воздействия у крыс с различными типологическими особенностями // Миллиметровые волны в биологии и медицине. - 1993.- №2,-С.51-57.
 27. Труфакин В.А., Шурлыгин А.В. Проблемы гистофизиологии иммунной системы // Иммунология.- 2002.- **23**, № 1.- С.4-8.
 28. Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции // Иммунология.- 2001.- № 5.- С. 4-7.
 29. Чекнев С.Б. Индексы реактивности крови в диагностике и характеристике недостаточности системы интерферона //Там же.- 2001.- № 2.- С.33-36.
 30. Чуприков А., Свиначев В. и др. Шизофрения и полиамины. - Киев: Эксоб, 1999. - 173 с.
 31. А. С. 4808926/14-36428. Способ определения популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови // Яновская А.С., Тарадий Н.Н. Опубл. 7.08.93. Бюл. № 29.
 32. Carta L., Pastorino S., Millillo G. Et al. Engineering of macrophages to produce INF-gamma in response to hypoxia //J. Immunol.-2001.- May1;**166**(9).- P 5374-5380.
 33. Cernanec J., Guilak F., Weinberg J., B. e al. Influence of hypoxia and reoxygenation on cytokin-induced production of proinflammatory mediators in articular cartilage / /Arthritis Rheum .-2002.- Apr; **46** (4).- P. 968-75.
 34. Galindo M., Santiago B., Alcamí J. et al. Hypoxia induces expression of the chemokines monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and IL-8 in human dermal fibroblasts //Clin.Exp.Immunol.- 2001.- Jan;**123**(1).- P. 36-41.

35. Green L.C., David A.W., Glogovski J. Analysis of nitrate, nitrite and [¹⁵N] nitrate in biological fluids // Anal. Biochem.- 1982.- **126**, №1.- P.131-138.
36. Garganta C.L., Bond J.S. Assay and kinetics of arginase / /Anal. Biochim. – 1982. – **126**, №1. -P. 131-138.
37. Sitko S., Taradiy N., Yanovskaya A. Physics of Alive in Medico-Biological Aspect //Physics Alive. - 1993. - 1.- №1.-P.110-137.

Международ. центр астроном. и медико-экол. исследований

НАН Украины и РАН, Терскол, КБР, Россия;

Кабардино-Балкарский ун-т, Россия;

Ин-т биохимии им. А.В. Палладина НАН Украины, Киев;

Ин-т отоларингологии им. А.С. Коломийченко АМН Украины, Киев