

УДК 616.921.5:616.24-005.98

ВНУТРИ- И ВНЕКЛЕТОЧНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ МЕДИАТОРОВ НЕЙТРОФИЛОВ И HSP-70 ПРИ РАЗВИТИИ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА, ОСЛОЖНЯЮЩЕГО ТЕЧЕНИЕ ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИИ

Пруткина Е.В., Цыбиков Н.Н., Исакова Н.В., Сепп А.В.

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия», Чита, e-mail: lenap75@mail.ru

У 52 больных различными формами гриппа А/Н1N1: неосложненным трахеобронхитом, пневмонией средней степени тяжести и тяжелой пневмонией, приведшей к развитию острого респираторного дистресс-синдрома, методом иммуноферментного анализа определяли содержание α -дефензинов, эластазы, миелопероксидазы, белка теплового шока 70 в плазме крови и в нейтрофилах. Показано, что при неосложненном гриппе в плазме крови уровень всех веществ нарастал. При пневмонии в плазме крови концентрация α -дефензинов, эластазы, миелопероксидазы увеличивалась, а HSP-70 оставался таким же, как при неосложненном гриппе. Кроме того, при развитии пневмонии в нейтрофилах, по сравнению со здоровыми, количество эластазы снижалось, а остальных веществ нарастало. При развитии острого респираторного дистресс-синдрома в плазме крови дополнительного прироста уровня медиаторов не происходило, а в нейтрофилах содержание эластазы уменьшалось, HSP-70 – не изменялось, дефензинов и миелопероксидазы – увеличивалось.

Ключевые слова: медиаторы нейтрофилов, HSP-70, острый респираторный дистресс-синдром, грипп А/Н1N1

INTRA- AND EXTRACELLULAR CONCENTRATION OF NEUTROPHILE MEDIATORS AND HSP-70 IN RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME, COMPLICATING THE COURSE OF VIRAL PNEUMONIA

Prutkina E.V., Tsybikov N.N., Isakova N.V., Sepp A.V.

Chita State Medical Academy, Chita, e-mail: lenap75@mail.ru

In 52 patients with different forms of influenza A/H1N1: uncomplicated influenza, pneumonia of moderate severity and in the development of acute respiratory distress syndrome α -defensins content, elastase, myeloperoxidase, heat shock protein 70 in plasma and in neutrophils were determined by ELISA. It is shown that in uncomplicated influenza the level of all substances was growing in the blood plasma. In pneumonia concentration of α -defensins, elastase, myeloperoxidase increased, and HSP-70 remained the same as in uncomplicated influenza in the blood plasma. In addition, in the development of pneumonia the amount of elastase was reduced in neutrophils compared with healthy ones while the amount of other substances increased. With the development of acute respiratory distress syndrome further increase of the levels of mediators did not occur in plasma, and in neutrophils – the content of elastase decreased, HSP-70 did not change, defensins and myeloperoxidase increased. Conclusions: the development of pneumonia and acute respiratory distress syndrome stage I-II associated with the A/H1N1 flu is accompanied by increased cytotoxic capacity of neutrophils through the synthesis of α -defensins and myeloperoxidase, and in acute respiratory distress syndrome these processes are more evident. With the development of acute respiratory distress syndrome in the blood plasma concentration of neurotransmitters azurophilic granules of neutrophils is the same as in pneumonia of moderate severity. One of the mechanisms of pneumonia development associated with influenza is a decrease of α -defensins in the plasma, with simultaneous increase of neutrophil elastase and myeloperoxidase.

Keywords: mediators of neutrophils, HSP-70, acute respiratory distress syndrome, influenza A/H1N1

Одной из особенностей эпидемии гриппа А/Н1N1 в 2009–2010 гг. был большой удельный вес поражения нижних дыхательных путей. В свою очередь, отличительной чертой вирусной пневмонии при пандемическом гриппе стало частое развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), в том числе у молодых пациентов, без выраженной сопутствующей патологии [6].

Несмотря на активное изучение ОРДС в последние годы, не решены многие вопросы этиологии и патогенеза синдрома, что приводит к разногласиям в классификации, трудностям в диагностике и лечении. Пневмонии различного генеза являются наиболее частой «прямой легочной» причиной развития ОРДС. Остается неясным, почему в одних случаях воздействие инфекционного агента ограничивается разви-

тием пневмонии, в других – сопровождается повреждением альвеолярно-капиллярной мембраны [5]. Основным звеном развития ОРДС является выраженная адгезия нейтрофилов к эндотелию сосудов малого круга кровообращения, их аккумуляция в капиллярах и ткани легких на фоне развития синдрома системной воспалительной реакции. В то же время существуют наблюдения развития дистресс-синдрома и у больных с нейтропенией [5, 6].

В свою очередь, именно с адгезией связан феномен гиперактивации полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ), при которой происходит нерегулируемое высвобождение микробицидных соединений не в фагосому, а в экстраклеточное пространство. При этом мобилизуются как кислородзависимые бактерицидные системы нейтрофила, так и агрессивные медиаторы

азурофильных гранул (эластаза, миелопероксидаза, катионные белки и др.) [2].

Особый интерес представляют катионные пептиды – дефензины (HNP-3) – ключевые молекулы врожденного иммунитета: они проявляют микробицидную активность против широкого спектра вирусов и бактерий. Кроме того, дефензины обладают рядом неоднозначных дополнительных эффектов: являются модуляторами воспаления, а также оказывают токсическое действие в отношении как трансформированных, так и неизмененных собственных клеток [3, 10].

В очаге воспаления различные клетки легких, ПМЯЛ и другие форменные элементы крови активируют аутопротективный стресс-ответ, значимым механизмом которого является накопление индуцибельного белка теплового шока HSP-70. Ранее HSP-70 считался типичным внутриклеточным протеином, однако в последнее время доказано его существование в экстрацеллюлярной среде, где помимо своих протективных свойств он может стимулировать синтез провоспалительных цитокинов [4, 9].

Учитывая, что ПМЯЛ обладают неоднозначными эффектами, выяснить вклад этих клеток в развитие дистресс-синдрома может детальное изучение взаимоотношений их биологически активных веществ как основы повреждения легких. Во время прошлой эпидемии гриппа А/Н1N1 появилась уникальная возможность последовательно проследить взаимодействия медиаторов нейтрофилов на всех этапах развития процесса: от неосложненного гриппа к пневмонии, вплоть до ОРДС, что явилось целью нашей работы.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 52 больных, находившихся на лечении в стационарах г. Читы во время эпидемии гриппа 2009–2010 гг., обоего пола, в возрасте от 19 до 40 лет. Работа проводилась с одобрения локального этического комитета, после получения информированного согласия пациентов. Диагноз гриппа А/Н1N1 был верифицирован путем обнаружения вируса в назофарингиальных мазках (методом ПЦР) либо в случае нарастания в сыворотке крови титра антител к его антигенам. Для сравнения исследовались три группы: 1-я – больные гриппом тяжелого течения в форме трахеобронхита без осложнений ($n = 16$); 2-я – больные гриппом, осложненным внебольничной полисегментарной пневмонией средней степени тяжести ($n = 20$); 3-ю группу составили больные гриппом, осложненным тяжелой пневмонией, приведшей к развитию ОРДС I–II стадий ($n = 16$). ОРДС диагностировали в соответствии с критериями, рекомендованными Американско-Европейской Согласительной Конференцией, его стадии выделяли по методике J.F. Murray [5]. У 14 из 16 больных последней группы наступил летальный исход от нарастаю-

щей острой дыхательной недостаточности, у всех погибших диагноз был подтвержден морфологическим исследованием. По результатам аутопсий вирусная пневмония выявлялась у 75% умерших, вирусно-бактериальная – у 24,5%, наиболее частой причиной ко-инфекции был *Staphylococcus aureus*. В качестве контроля использовалась кровь доноров соответствующего возраста ($n = 16$).

Объектом исследования служила плазма крови, которая забиралась на 2–5 сутки болезни. У части здоровых и пациентов дополнительно определялось внутриклеточное содержание медиаторов. Для этого из крови испытуемых нейтрофильные гранулоциты выделялись на двойном градиенте плотности фикоколл-верографина: 1,077/1,097 г/мл; чистота фракции составляла 92–94%. Выделенные нейтрофилы разделяли на аликвоты по 10 ± 5 тысяч клеток в 0,2 мл физиологического раствора и путем замораживания-оттаивания из них получали лизаты, в которых определяли искомые вещества. Получение клеток и плазмы проводились параллельно из одной порции крови. Концентрации исследуемых веществ определяли методом иммуноферментного анализа фирменными наборами по протоколам производителей: HNP-3, эластазы и миелопероксидазы (MPO) – «Nucult biotech», Нидерланды; индуцибельного HSP-70 – «Assay Designs», США.

Статистическая обработка проведена с использованием пакета программ BIOSTAT. При сравнении групп использовался критерий Манна-Уитни, различия считали значимыми при $p \leq 0,05$. Данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного (25-й и 75-й перцентили) интервала – указан в скобках.

Результаты исследования и их обсуждение

На этапах развития воспалительного процесса, вызванного гриппозной инфекцией, динамика содержания медиаторов нейтрофилов в плазме крови отличалась: изменения HNP-3 имели не линейный характер, уровень эластазы и MPO нарастал (табл. 1). Развитие тяжелого несложненного гриппа сопровождалось более чем вдвое увеличением содержания в крови α -дефензинов ($p = 0,000$). При присоединении пневмонии концентрация HNP-3 уменьшалась ($p = 0,045$), но оставалась выше, чем у здоровых ($p = 0,006$). В случае развития ОРДС количество HNP-3 было таким же, как у пациентов с пневмонией ($p = 0,85$).

Концентрация нейтрофильной эластазы уже при неосложненном гриппе была почти вдвое выше, чем у здоровых лиц ($p = 0,002$), а при развитии пневмонии она увеличивалась в 4 раза ($p = 0,000$). При этом формирование на фоне тяжелой пневмонии ОРДС I–II стадий не сопровождалось дополнительным ростом уровня фермента ($p = 0,81$). Содержание MPO в плазме крови также увеличивалось в ряду: здоровые – больные неосложненным гриппом ($p = 0,004$) – пациенты с пневмонией ($p = 0,01$), при раз-

витии ОРДС оно оставалось таким же, как и у больных пневмонией средней степени тяжести ($p = 0,68$). При этом степень прироста концентрации МРО была меньшей, чем эластазы: не превышала 50% от содер-

жания медиатора у здоровых. Уровень индуцибельного HSP-70 в крови больных был значительно выше (в 6–7 раз), чем у здоровых, но между собой группы по количеству протеина не различались.

Таблица 1

Концентрация медиаторов нейтрофилов и HSP-70 в плазме крови на этапах развития заболевания (Ме (25-й 75-й))

Медиатор	Здоровые ($n = 16$)	Неосложненный грипп ($n = 16$)	Пневмония ($n = 20$)	ОРДС ($n = 16$)
HNP-3, мкг/мл	1,4 (0,5; 2,2)	3,5 (3,2; 9,9) $p = 0,000^*$	2,4 (1,8; 3,5) $p = 0,006^*$ $p_1 = 0,045^*$	2,3 (1,9; 3,8) $p = 0,013^*$ $p_1 = 0,023^*$ $p_2 = 0,85$
Эластаза, нг/мл	57,8 (16; 66,5)	99,9 (79,2; 134,9) $p = 0,002^*$	206,1 (119,3; 265,4) $p = 0,000^*$ $p_1 = 0,008^*$	199,4 (137,7; 271,9) $p = 0,000^*$ $p_1 = 0,004^*$ $p_2 = 0,81$
МПО, нг/мл	71,1 (66,7; 80,3)	84,8 (79,8; 92,9) $p = 0,004^*$	102,7 (92,2; 142,3) $p = 0,000^*$ $p_1 = 0,01^*$	111,9 (78,4; 122,6) $p = 0,002^*$ $p_1 = 0,05^*$ $p_2 = 0,68$
HSP-70 индуцибельный, нг/мл	0,13 (0,1; 0,5)	0,85 (0,4; 0,9) $p = 0,004^*$	0,88 (0,7; 0,9) $p = 0,000^*$ $p_1 = 0,75$	0,82 (0,5; 1,3) $p = 0,004^*$ $p_1 = 0,21$ $p_2 = 0,60$

Примечание:

p – значение различий по сравнению со здоровыми;

p_1 – значение различий по сравнению с больными неосложненным гриппом;

p_2 – значение различий по сравнению с больными пневмонией средней степени тяжести;

* – значимые различия.

Полученные результаты, на наш взгляд, свидетельствуют о следующих процессах. Как известно, нейтрофильные лейкоциты являются первым эшелонном защиты организма от инфекции, трансформированных и поврежденных клеток. Интенсивная адгезия и гиперактивация нейтрофилов приводит к активному высвобождению медиаторов во внеклеточное пространство [2], поэтому возможен зафиксированный нами рост их концентрации в системном кровотоке.

Учитывая отсутствие различий в концентрации медиаторов в плазме крови между пациентами с неосложненной пневмонией и больными ОРДС, возникло предположение о возможных различиях их внутриклеточного содержания. Для подтверждения гипотезы в этих группах параллельно с исследованием плазмы определялся уровень медиаторов в лизатах ПМЯЛ. Динамика внутриклеточных соотношений исследуемых веществ в процессе развития заболевания отличалась от таковой в плазме крови: концентрация HNP-3 и МРО

увеличивалась; эластазы, напротив, резко снижалась. Продукция индуцибельного HSP-70 в нейтрофилах больных пневмонией, по сравнению со здоровыми, нарастала ($p = 0,04$), но при развитии ОРДС оставалась на уровне пациентов с неосложненной пневмонией ($p = 0,90$) (табл. 2).

Зарегистрированные нами изменения внутриклеточного содержания биологически активных веществ, вероятно, доказывают участие в развитии пневмонии и дистресс-синдрома следующих механизмов. Прежде всего, вызывает вопрос сама возможность повышения интрацеллюлярной концентрации медиаторов в нейтрофильных гранулоцитах, так как они поступают в кровеносное русло предельно дифференцированными клетками. Известно, что азурофильные гранулы образуются первыми в процессе созревания ПМЯЛ, еще на стадии промиелоцита, но в ряде работ показано, что способность к синтезу дефензинов у зрелых нейтрофилов сохраняется [11]. В доступной нам литературе мы не обна-

ружили данных о синтезе МРО в сегментоядерном нейтрофиле, но зафиксированный прирост внутриклеточной концентрации этого фермента доказывает такую возможность. С другой стороны, при развитии системного воспалительного ответа описано усиление синтеза противомикробных пеп-

тидов в макрофагах посредством активации провоспалительными цитокинами транскрипционного фактора NF-κB [5, 8]. NF-κB универсален, он присутствует и в ПМЯЛ [11], поэтому схожий механизм активации синтетических процессов, вероятно, возможен и в них.

Таблица 2

Концентрация медиаторов в лизатах нейтрофилов (Ме (25-й; 75-й))

Медиатор	Здоровые (n = 12)	Пневмония (n = 14)	ОРДС (n = 10)
HNP-3, мкг/мл	2,5 (2,3; 2,95)	3,4 (3,1; 4,1) <i>p</i> = 0,001*	5,3 (4,5; 6,0) <i>p</i> = 0,000* <i>p</i> ₁ = 0,009*
Эластаза, нг/мл	35,9 (31,0; 98,7)	6,3 (4,7; 37,0) <i>p</i> = 0,09	2,3 (0; 3,08) <i>p</i> = 0,000* <i>p</i> ₁ = 0,001*
МРО (нг/мл)	88,1 (85,3; 91,1)	97,4 (90,0; 98,1) <i>p</i> = 0,013*	106,7 (102,6; 118,5) <i>p</i> = 0,002* <i>p</i> ₁ = 0,015*
HSP-70 индуцибельный, нг/мл	1,5 (1,0; 1,8)	2,1 (1,1; 2,3) <i>p</i> = 0,04*	1,7 (1,6; 2,0) <i>p</i> = 0,02* <i>p</i> ₁ = 0,90

Примечания:

p – значение различий по сравнению со здоровыми;

*p*₁ – значение различий по сравнению с больными пневмонией средней степени тяжести;

* – значимые различия.

При высокопатогенном гриппе А/Н1N1 даже в случаях относительно локального процесса (неосложненный грипп в форме трахеобронхита) мы наблюдали повышение общего микробицидного потенциала плазмы крови: нарастал уровень всех исследуемых медиаторов, причем самым значительным было увеличение дефензинов (в 2,5 раза). Можно предположить, что при этой форме заболевания уничтожение вируса гриппа совершалось за счет синергического действия, в том числе исследуемых веществ [1–3]. Безусловно, при указанных процессах происходило воздействие медиаторов ПМЯЛ и на собственные структуры, но, учитывая, что у этих пациентов не было осложнений, оно уравнивалось, в том числе активацией синтеза различными клетками индуцибельного HSP-70.

Легочная гемодинамика уникальна, так как здесь сосредоточен основной пул маргинальных нейтрофилов, и их эмиграция идет преимущественно из капилляров [2], что происходило при неосложненной пневмонии и в большей степени при ОРДС. Одним из механизмов повреждения ткани легких при пневмонии являлся дополнительный, по сравнению с неосложненным гриппом, прирост в плазме крови концентраций эластазы и МРО, причем последний фермент в нейтрофилах продолжал синтезироваться, увеличивая их «аутоагрессивные возможности». Резкое снижение внутриклеточной

эластазы (почти в шесть раз) при одновременном самом выраженном росте ее концентрации в плазме, скорее всего, связано с активным выходом фермента из клеток. При развитии пневмонии уменьшение HNP-3 в плазме с параллельным ростом их внутриклеточного содержания, вероятно, запускало следующие звенья патогенеза. С одной стороны, уничтожение возбудителя нейтрофилами путем фагоцитоза, скорее всего, не страдало, но при такой динамике плазменной концентрации дефензинов ослабевал общий микробицидный потенциал, что приводило к активному размножению вируса. С другой стороны, действие HNP-3 не ограничивается только противомикробными свойствами. Дефензины являются мощными хемоаттрактантами для моноцитов, а также обеспечивают эффекторную фазу адаптивного иммунитета посредством рекрутирования Т-лимфоцитов [3, 10]. Эластаза и МРО, напротив, разрушая собственные структуры, фрагментируя при взаимодействии α₁-антитрипсин [1], увеличивают в очаге концентрацию низкомолекулярных пептидов, привлекающих сюда новые генерации ПМЯЛ. В итоге уменьшение содержания в крови HNP-3 на фоне прироста эластазы и МРО, возможно, приводило к нарушению смены клеточных субпопуляций в очаге воспаления легочной паренхимы, увеличению степени ее нейтрофильной инфильтрации. В свою очередь, причина уменьшения плазменной концентрации

дефензинов с одновременным увеличением их внутри нейтрофилов при развитии пневмонии не ясна и требует дальнейшего исследования.

Избыточная аккумуляция ПМЯЛ в легочных капиллярах и паренхиме приводит не только к уничтожению возбудителей инфекции, но и повреждению компонентов сурфактанта, базальной мембраны альвеол, эндотелиоцитов. Нарушение целостности альвеолярно-капиллярной мембраны на ранних этапах ОРДС происходило при отсутствии роста в крови концентрации медиаторов азурофильных гранул (их дополнительного увеличения не было). С другой стороны, «агрессивный потенциал» нейтрофилов продолжал повышаться (в большей степени за счет HNP-3), поэтому полностью исключить участие этого механизма в нарушении целостности аэрогематического барьера в последующем невозможно. Скорее всего, этот феномен объясняет случаи развития ОРДС при нормальном уровне лейкоцитов и даже нейтропении [5]. Вероятно, при инициации ОРДС возникал дефицит как локальных легочных, так и общих механизмов, защищающих от избыточной вторичной альтерации медиаторами нейтрофилов, что требует дополнительного изучения.

Отсутствие прироста уровня индуцибельного HSP-70 (как в крови, так и в ПМЯЛ) также вносило свой вклад в развитие дистресс-синдрома. На экспериментальной модели сепсис-индуцированного ОРДС показано: дополнительное введение животным HSP-70 приводит к уменьшению выработки провоспалительных цитокинов, препятствует активации ПМЯЛ и подавляет их миграцию в легочную ткань [7]. Наше наблюдение демонстрирует, что при развитии на фоне пневмонии дистресс-синдрома «желаемого» увеличения синтеза HSP-70 и его протективных эффектов не развивается.

Выводы

1. Развитие пневмонии и ОРДС I-II стадий на фоне гриппа А/Н1N1 сопровождается ростом цитотоксических возможностей нейтрофилов за счет синтеза HNP-3 и МРО, причем при ОРДС эти процессы более выражены.

2. Одним из механизмов формирования пневмонии на фоне гриппа является уменьшение содержания в плазме крови HNP-3 при одновременном повышении нейтрофильной эластазы и МРО.

3. При развитии ОРДС в плазме крови концентрация медиаторов азурофильных гранул нейтрофилов остается такой же, как и при пневмонии средней степени тяжести.

4. При формировании ОРДС уровень индуцибельного HSP-70 и в плазме крови, и в нейтрофилах остается таким же, как и при среднетяжелой пневмонии.

Список литературы

1. Аверьянов А.В. Нейтрофильная эластаза и болезни органов дыхания / А.В. Аверьянов, А.Э. Поливанова // Пульмонология. – 2006. – №5. – С. 74–79.

2. Галкин А.А. Роль адгезии в активации нейтрофилов и цитотоксическом взаимодействии нейтрофилов с эндотелием / А.А. Галкин, В.С. Демидова // Успехи современной биологии. – 2011. – Т. 131, №1. – С. 62–78.

3. Катионные противомикробные пептиды как молекулярные факторы иммунитета / В.Н. Кокряков и др. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2006. – №2. – С. 98–105.

4. Маргулис Б.А. Двойная роль шаперонов в ответе клетки и всего организма на стресс / Б.А. Маргулис, И.В. Гужова // Цитология. – 2009. – Т.51, №3. – С. 219–228.

5. Острый респираторный дистресс-синдром: практическое руководство / под ред. Б.Р. Гельфанда, В.Л. Кассиля. – М.: Литтера, 2007. – 232 с.

6. Повреждение эндотелия у больных пневмонией во время эпидемии гриппа А(Н1N1) и возможность ее коррекции [Электронный ресурс] / В.В. Горбунов и др. // Забайкальский медицинский вестник. – 2011. – №2. – С. 104–111. – Режим доступа: <http://medacadem.chita.ru/zmv> (дата обращения 13.12.2011).

7. Enhanced expression of 70-kilodalton heat shock protein limits cell division in a sepsis-induced model of acute respiratory distress syndrome / Z. Bromberg et al. // Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 36(1). – P. 246–255.

8. Hoffman A. Circuitry of nuclear factor kB signaling / A. Hoffman, D. Baltimore // Immunological Rev. – 2006. – Vol. 210. – P. 171–186.

9. HSP-70 stimulates cytokine production through a CD14-dependant pathway, demonstrating its dual role as a chaperone and cytokine / A. Asea et al. // Nat. Med. – 2000. – Vol. 6. – P. 435–442.

10. Human defensins / J.J. Schneider et al. // J. Mol. Med. – 2005. – Vol. 83, №8. – P. 587–595.

11. Prodefensins are matrix proteins of specific granules in human neutrophils / F. Mikkil et al. // J. Leucos. Bilol. – 2005. – Vol. 78. – P. 785–793.

References

1. Aver'janov A.V., Polivanova A.Je. *Pul'monologija*, 2006, no. 5, pp. 74–79.

2. Galkin A.A., Demidova V.S. *Uspekhi sovremennoi biologii i Zhurnal obshchei biologii*, 2011, Vol.131, no. 1, pp. 62–78.

3. Kokrjakov V.N., Koval'chuk L.V., Aleshina G.M., Shamova O.V. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii*, 2006, no. 2, pp. 98–105.

4. Margulis B.A. Guzhova I.V. *Tsitologiya*, 2009, Vol. 51 (3), pp. 219–228.

5. Gel'fand B.R., Kassil' V.L. *Ostryj respiratornyj distress-sindrom* [Acute respiratory distress syndrome] Moscow, Littera, 2007. 232 p.

6. Gorbunov V.V., Luk'janov S.A., Govorin A.V., Romanova E.N., Gergesova E.E., Gorbunova T.V. *Journal of Computer – Zabajkalskij medicinskij vestnik*, 2011, no. 2, pp. 104–111, available at: <http://medacadem.chita.ru/zmv>.

7. Bromberg Z., Raj N., Goloubinoff P., Deuschman C.S., Weiss Y.G. *Crit. Care Med.*, 2008, Vol. 36(1), pp. 246–255.

8. Hoffman A., Baltimore D. *Immunol. Rev.*, 2006, no. 210, pp. 171–186.

9. Asea A., Kraeft S.K., Kurt-Jones E.A., Stevenson M.A., Chen L.B., Finberg R.W., Koo J.C., Calderwood S.K. *Nat. Med.*, 2000, no.6, pp. 435–442.

10. Schneider J.J., Unholzer A., Schaller M., Schäfer-Korting M., Korting H.C. *J. Mol. Med. (Berl.)*, 2005, Vol.83, no. 8, pp. 587–595.

11. Mikkil F., Kamp S., Cowland J.B. *J. Leucos. Bilol.*, 2005, no. 78, pp. 785–793.

Рецензенты:

Бишарова Г.И., д.м.н., профессор, директор Читинского филиала ГУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН», г. Чита;

Патеев А.В. д.м.н., профессор кафедры основ медицины ФГБОУ ВПО «Забайкальский государственный университет», г. Чита.
Работа поступила в редакцию 27.12.2011.