

УДК 616.24-002-07:615.851:615.4

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КЛЕТОК ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ СВЧ-ИЗЛУЧЕНИЕМ

¹Терехов И.В., ¹Хадарцев А.А., ²Никифоров В.С., ¹Бондарь С.С.

¹ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», Тула, e-mail: medins@tsu.tula.ru;

²ФГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Цель исследования – изучение у реконвалесцентов внебольничной бактериальной пневмонии функционального состояния мононуклеаров и влияние на него однократного низкоинтенсивного СВЧ-излучения на частотах резонансной прозрачности молекул воды (1000 МГц). Материалы и методы. У реконвалесцентов внебольничной пневмонии в культуре клеток цельной крови методом иммуноферментного анализа изучалось функциональное состояние мононуклеаров, в частности активность сигнальных путей JAK/STAT и MAPK. В результате исследования выявлены биологические эффекты излучения, проявляющиеся увеличением продукции культурой клеток цельной крови ИЛ-12 на 6,1% (p = 0,44), 12,8% (p = 0,21) и 18,9% (p = 0,047) при значениях мощности воздействия 0,05 мВт/см², 0,1 мВт/см² и 0,15 мВт/см². Под влиянием облучения также отмечено повышение продукции ИЛ-22 на 8,0% (p = 0,049), 16,0% (p = 0,018) и 23,0% (p = 0,001). Указанные изменения регистрировались на фоне увеличения внутриклеточной концентрации MAPK38 на 12,1% (p = 0,092), 29,3% (p = 0,0015) и 48,3% (p = 0,00001), JAK2 на 2,2% (p = 0,23), 4,6% (p = 0,09) и 7,2% (p = 0,04), NF-kB на 1,98 (p = 0,71), 4,1 (p = 0,29) и 6,6% (p = 0,07). При этом облучение сопровождалось снижением внутриклеточного уровня STAT6 на 1,6% (p = 0,81), 3,5% (p = 0,63) и 5,6% (p = 0,18) соответственно. Таким образом, изученное физиотерапевтическое воздействие низкоинтенсивным СВЧ-излучением способствует активации клеточного звена иммунитета, усиливает сопряжение специфического и неспецифического иммунного ответа, а также способствует восстановлению у реконвалесцентов продукции цитокинов до нормальных значений.

Ключевые слова: пневмония, JAK/STAT, NF-kB, MAPK/SAPK

THE FUNCTIONAL STATE OF THE WHOLE BLOOD CELLS AT COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA AND ITS CORRECTION BY MEANS OF MICROWAVE RADIATION

¹Terekhov I.V., ¹Khadartsev A.A., ²Nikiforov V.S., ¹Bondar S.S.

¹Tula State University, Tula, e-mail: medins@tsu.tula.ru;

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov under the Ministry of Public Health and Social Affairs of the Russian Federation, St. Petersburg

The purpose of the research is the study at the re-convalescents of community-acquired bacterial pneumonia (CABP) of the functional state of mononuclear cells and the influence on it a single low-intensity microwave radiation at frequencies of resonance transparency of water molecules (1000 MHz). Materials and methods. For the convalescents CABP in the culture of cells of whole blood the functional state of mononuclear cells, in particular the activity of signaling pathways JAK/STAT and MAPK by ELISA method was studied. The study revealed the biological effects of radiation, which is manifested by the increase of production culture of cells of whole blood IL-12 by 6,1% (p = 0,44); 12,8% (p = 0,21) and 18,9% (p = 0,047) when the power values of the impact of 0,05 mW/cm², of 0,1 mW/cm² and 0,15 mW/cm². These changes were registered on the background of increasing the intracellular concentration MAPK38 by 12,1% (p = 0,092), 29,3% (p = 0,0015) and 48,3% (p = 0,00001), JAK2 by 2,2% (R = 0,23), 4,6% (p = 0,09) and 7,2% (p = 0,04), NF-kB by 1,98 (p = 0,71), 4,1 (p = 0,29) and 6,6% (p = 0,07). This exposure was accompanied by a decrease in intracellular level STAT6 by 1,6% (p = 0,81), 3,5% (p = 0,63) and 5,6% (p = 0,18), respectively. Thus, studied physiotherapeutic influence of low-intensity microwave radiation contributes to the activation of cellular immunity, increases the pairing of specific and nonspecific immune response, as well as contributes to the restoration for the re-convalescents production of cytokines to normal value.

Keywords: pneumonia, JAK/STAT, NF-kB, MAPK/SAPK

Воздействие неблагоприятных экологических факторов на организм человека зачастую сопровождается нарушением согласованного функционирования внутриклеточных молекулярных процессов, что является фоном для развития разнообразной хронической патологии [5]. Экологические факторы существенным образом влияют на клеточные взаимодействия в иммунной

системе, нарушая работу как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа [2, 5].

Широкое применение в повседневной деятельности человека средств бытовой и пищевой химии, а также использование химии в сельском хозяйстве является мощным источником поступления во внутреннюю среду организма ксенобиотиков, способных оказывать прямое

иммунодепрессивное действие путем нарушения межклеточной кооперации Т-хелперов [2, 5, 8].

В условиях воздействия на организм неблагоприятных факторов внешней среды и развития патологических изменений, сопровождающихся снижением механизмов естественной защиты организма, особую значимость приобретает задача повышения неспецифической резистентности клеток. Кроме того, выздоровление требует восстановления нормального уровня реактивности внутриклеточных молекулярных систем, а также активации процессов сано-генеза [5, 7, 8].

Особую значимость имеют возможности коррекции патофизиологических нарушений при *внебольничной пневмонии* (ВП).

Результаты биофизических исследований свидетельствуют о том, что модификация физических параметров водной среды низкоинтенсивным *электромагнитным излучением* (ЭМИ) сопровождается заметным биологическим эффектом, реализующимся на уровне трансдукции рецепторных сигналов, транскрипции и др. процессов [1, 6].

Цель исследования – изучение последствий кратковременного облучения цельной крови больных ВП ЭМИ.

Материалы и методы исследования

Обследовано 30 пациентов мужского пола с ВП нетяжелого течения в стадии реконвалесценции (15–17 сутки) в возрасте 20–35 лет. Материалом для исследования служила венозная кровь. Путем разделения пробы крови на четыре части, формировали

четыре подгруппы. Первая (1) подгруппа включала необлученные образцы крови ($n = 30$), 2-я – образцы, подвергнутые СВЧ-облучению при мощности 0,05 мкВт/см², 3-я – 0,1 мкВт/см², 4-я – 0,15 мкВт/см². Контрольная группа (К) включала необлученные образцы цельной крови здоровых добровольцев.

Исследование проводили с использованием наборов «Цитокин-Стимул-Бест» (ЗАО «Вектор Бест», г. Новосибирск). При этом 1 мл цельной крови вносили во флакон, содержащий 4 мл среды DMEM, с последующим облучением в течение 45 минут аппаратом микроволновой терапии «Акватор-02» (ООО «ТЕЛЕМАК», г. Саратов) на частоте $1000 \pm 0,01$ МГц с плотностью потока мощности (ППМ) излучения 0,05–0,15 мкВт/см². После облучения флаконы помещались на 24 часа в термостат ($t = 37^\circ\text{C}$) с последующим выделением на градиенте фиколл-верографин ($\rho = 1,077$) мононуклеаров и забором клеточного супернатанта. Оценка функционального состояния клеток проводилась методом ИФА и включала определение в клеточном супернатанте концентрации *интерлейкинов* (ИЛ): ИЛ-4, ИЛ-12, ИЛ-22, *интерферона* (ИНФ) ИНФ- γ . В лизате мононуклеаров определяли концентрацию факторов без учета характера их фосфорилирования: JNK1/2, MAPK38, ERK1/2, JAK2 и STAT6. Иммуноферментный анализ проводился на анализаторе Personal LAB (Adaltis Italia S.p.A., Италия) с использованием реактивов CUSABIO BIOTECH (Китай).

Статистическую обработку проводили в программе Statistica 7.0. Статистическую значимость (p) межгрупповых различий оценивали с помощью критерия Вилкоксона [3].

Результаты исследования и их обсуждение

Внутриклеточная концентрация протеинкиназ в группах исследования представлена в табл. 1.

Таблица 1

Влияние низкоинтенсивного СВЧ-облучения культуры клеток цельной крови на внутриклеточное содержание SAPK/MAPK протеинкиназ (нг/мл)

Группа	JNK1/2		ERK1/2		MAPK38	
	x	σ	x	σ	x	σ
1	2,03	0,012	4,65	0,011	0,58	0,03
2	2,1	0,018	4,74	0,012	0,65	0,02
3	2,2	0,021	4,84	0,02	0,75	0,02
4	2,3	0,018	4,93	0,014	0,86	0,03
К	1,59	0,017	2,32	0,012	0,27	0,01

Развитие воспаления характеризуется повышением внутриклеточной концентрации киназ JNK, ERK и MAPK в лизате мононуклеаров в сравнении со здоровыми лицами в 1,28 ($p = 0,11$), 2,0 ($p = 0,024$) и 2,15 ($p = 0,0031$) раз соответственно. Таким образом, у обследованных пациентов из числа практически здоровых лиц соотношение внутриклеточных концентраций протеинкиназ ERK/JNK составляло $0,68 \pm 0,012$, ERK/MAPK38 и JNK/MAPK38 – $8,6 \pm 0,09$ и $5,8 \pm 0,1$.

Результаты исследования свидетельствуют об увеличении средних значений внутриклеточной концентрации MAPK38 на 12,1 % ($p = 0,092$), 29,3 % ($p = 0,0015$) и 48,3 % ($p = 0,00001$) под влиянием соответствующего увеличения ППМ излучения от 0,05 до 0,15 мкВт/см². В указанном диапазоне мощностей облучения динамика средних значений внутриклеточной концентрации ERK1/2 составила 1,9 % ($p = 0,86$), 4,6 % ($p = 0,74$) и 6,0 % ($p = 0,32$), JNK1/2 –

3,4% ($p = 0,84$), 8,4% ($p = 0,37$) и 13,3% ($p = 0,057$) соответственно.

Проведенный анализ результатов облучения цельной крови больных ВП свидетельствует, что соотношение внутриклеточной концентрации киназы ERK/JNK составляет $0,4 \pm 0,01$, соотношение ERK/MAPK и JNK/MAPK – $8,0 \pm 0,03$ и $3,5 \pm 0,018$ соответственно. Под влиянием облучения отмечалось увеличение соотношения ERK/JNK на 6,2% ($p = 0,38$)

и снижение на 23,6% ($p = 0,044$) и 28,5% ($p = 0,041$) ERK/MAPK и JNK/MAPK.

Таким образом, проведенный анализ показал, что под влиянием облучения «классический» MAPK сигнальный путь трансдукции, терминальной киназой которого является ERK, наименее подвержен СВЧ-воздействию.

Внутриклеточная концентрация общих форм JAK/STAT киназ в агранулоцитах больных ВП в группах исследования представлена в табл. 2.

Таблица 2

Влияние низкоинтенсивного СВЧ-облучения культуры клеток цельной крови на внутриклеточное содержание исследуемых факторов (нг/мл)

Группа	JAK2		STAT6		NF-kB	
	<i>x</i>	σ	<i>x</i>	σ	<i>x</i>	σ
1	4,6	0,37	5,98	0,5	2,58	0,27
2	4,7	0,33	5,89	0,5	2,63	0,27
3	4,81	0,3	5,82	0,44	2,68	0,23
4	4,93	0,28	5,74	0,4	2,75	0,23
К	2,1	0,21	1,3	0,17	2,8	0,19

Результаты исследования указывают на увеличение у больных ВП, в сравнении со здоровыми лицами, внутриклеточной концентрации белков JAK2 и STAT6 в 2,2 ($p = 0,013$) и 4,6 ($p = 0,007$) раза соответственно. На этом фоне отмечено снижение концентрации фактора транскрипции NF-kB на 7,9% ($p = 0,11$).

Облучение культуры клеток при ППМ $0,05$ мкВт/см² сопровождалось ростом внутриклеточной концентрации протеинкиназы JAK2 на 2,2% ($p = 0,23$). При дальнейшем повышении мощности воздействия концентрация указанного фактора повышалась на 4,6 ($p = 0,09$) и 7,2% ($p = 0,04$). На этом фоне отмечалась отрицательная динамика концентрации сигнального белка-трансдуктора

и активатора транскрипции STAT6, проявлявшаяся уменьшением его внутриклеточной концентрации на 1,6% ($p = 0,81$), 3,5% ($p = 0,63$) и 5,6% ($p = 0,18$). В то же время внутриклеточная концентрация фактора транскрипции NF-kB под влиянием облучения увеличивалась на 1,98 ($p = 0,71$), 4,11 ($p = 0,29$) и 6,62% ($p = 0,07$) соответственно.

Таким образом, однократное СВЧ-облучение оказывает значимое влияние на состояние JAK/STAT и MAPK сигнальных путей, определяющих реактивность клетки на различные внешние воздействия, включая чувствительность к молекулам межклеточных взаимодействий. Влияние облучения на продукцию исследуемых цитокинов представлено в табл. 3.

Таблица 3

Концентрация цитокинов в исследуемых группах (пг/мл)

Группа	ИЛ-22		ИЛ-12		ИЛ-4		ИНФ- γ	
	<i>x</i>	σ	<i>x</i>	σ	<i>x</i>	σ	<i>x</i>	σ
1	1,38	0,011	1,48	0,012	1,77	0,01	3,38	0,012
2	1,49	0,012	1,57	0,012	1,87	0,02	3,5	0,011
3	1,59	0,01	1,67	0,01	1,87	0,012	3,62	0,01
4	1,69	0,09	1,76	0,011	1,86	0,01	3,73	0,01
К	1,07	0,07	0,56	0,04	1,0	0,06	4,02	0,03

Проведенный анализ показал, что продукция цитокинов у реконвалесцентов ВП в сравнении со здоровыми лицами характеризуется повышением уровня ИЛ-12 в 2,64 раза ($p = 0,011$), ИЛ-4 в 1,77 раза

($p = 0,03$), ИЛ-22 на 29,0% ($p = 0,046$) на фоне снижения продукции ИНФ- γ на 15,9% ($p = 0,055$). Соотношение ИЛ-4/ИНФ- γ , характеризующее баланс клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа,

остается повышенным у реконвалесцентов в сравнении со здоровыми лицами в 2,1 раза ($p = 0,018$), что является следствием высокой активности гуморального иммунного ответа у обследованных.

Влияние облучения при используемых режимах воздействия на продукцию ИЛ-12, являющегося активатором цитотоксических клеток, характеризовалось увеличением последней на 6,1 ($p = 0,44$), 12,8 ($p = 0,21$) и 18,9% ($p = 0,047$). Продукция ИНФ- γ клетками цельной крови в этих же условиях возрастала на 3,6 ($p = 0,74$), 7,1 ($p = 0,21$) и 10,4% ($p = 0,04$). На этом фоне рост концентрации ИЛ-4 в культуре составил 5,6 ($p = 0,88$), 5,6 ($p = 0,18$) и 5,1% ($p = 0,22$). Уровень ИЛ-22, продуцируемого активированными дендритными клетками и Т-лимфоцитами, обеспечивающего сопряжение врожденного и приобретенного иммунного ответа, под влиянием облучения возрастал на 8,0 ($p = 0,049$), 16,0 ($p = 0,018$) и 23,0% ($p = 0,001$).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют об усилении под влиянием СВЧ-облучения активности клеточного звена иммунного ответа, в частности реализующегося с участием Т-хелперов 1-го типа.

Анализ состояния молекулярных механизмов регуляции метаболических функций мононуклеаров цельной крови реконвалесцентов ВП свидетельствует о сохранении в фазу реконвалесценции ряда патологических изменений. Так, результаты исследования указывают на сохранение у них высокой активности MAPK сигнальных путей, в особенности реализующихся посредством ERK-киназ, на фоне нормализации уровня NF- κ B. Таким образом, реконвалесценция ВП сопровождается сохранением в агранулоцитах активации программ пролиферации и дифференцировки, что связано, с одной стороны, с элиминацией возбудителя и завершением острой фазы воспаления, а с другой, с незавершенностью процессов репарации и формирования адаптивного иммунитета [4, 9, 10]. Высокая внутриклеточная концентрация фактора транскрипции STAT6 и продукция ИЛ-4, очевидно, является условием сохранения баланса иммунного ответа в направлении Th2-типа [4, 10].

Исследование продукции цитокинов под влиянием облучения указывает на стимуляцию клеточного иммунного ответа под влиянием низкоинтенсивного СВЧ-излучения, сопровождающуюся увеличением концентрации в супернатанте ИЛ-12. Проводимое воздействие способствует повышению продукции ИНФ- γ , концентрация которого

у реконвалесцентов находится ниже соответствующих значений контрольной группы и свидетельствует об угнетении клеточного звена иммунитета у больных ВП. При этом биологический эффект СВЧ-облучения в отношении ИЛ-12 и ИНФ- γ пропорционален мощности воздействия, в отличие от продукции ИЛ-4. Положительная динамика концентрации ИЛ-22 под влиянием облучения также может рассматриваться как адаптивная реакция, направленная на усиление взаимосвязей местной неспецифической защиты и специфического иммунного ответа [4, 11].

Влияние СВЧ-излучения на фактор транскрипции STAT6, обеспечивающий поляризацию «наивных» Т-хелперов в Th2-типа, проявляющееся понижением его внутриклеточной концентрации, указывает на угнетение молекулярных механизмов формирования иммунного ответа в направлении Th2-типа, что можно считать проявлением адаптивного эффекта облучения, учитывая исходно высокую его внутриклеточную концентрацию [4].

Проведенный анализ также показал, что при максимальной мощности облучения имеет место нормализация внутриклеточной концентрации JAK2-киназы и фактора транскрипции NF- κ B. Указанные изменения свидетельствуют о приближении клеточной реактивности у реконвалесцентов к ее уровню у здоровых лиц.

Анализ результатов исследования свидетельствует об активации под влиянием облучения MAPK сигнального пути. При этом в наибольшей степени облучение способствует повышению активности MAPK38, принимающей участие в формировании ответа на цитокины и развитии воспаления [4, 9]. Под влиянием облучения также наблюдается повышение продукции клетками цельной крови ИЛ-23 и ИЛ-12, активирующих и сопрягающих эффекторные механизмы врожденного и адаптивного иммунного ответа [4].

Таким образом, полученные результаты указывают, что низкоинтенсивное СВЧ-излучение на частотах резонансной прозрачности водных сред оказывает выраженный регуляторный эффект в отношении функциональной активности клеток иммунной системы у больных ВП.

Список литературы

1. Бриль Г.Е., Егорова А.В., Бугаева И.О., Дубовицкий С.А., Власкин С.В., Постнов Д.Э. Влияние низкоинтенсивного электромагнитного излучения на процесс дегидратационной самоорганизации гистона H1 // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 3 (часть 1). – С. 27–31.
2. Забродский П.Ф., Гришин В.А., Бородавко В.К. Механизм снижения фагоцитарно-метаболической активности

нейтрофилов и продукции провоспалительных цитокинов под влиянием хронической интоксикации фосфорорганическими веществами // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 155, № 4. – С. 457–460.

3. Информационные технологии в медицине: монография / А.А. Хадарцев и др.; под науч. ред. А.А. Хадарцева. – Тула, 2006. – 272 с.

4. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: ООО Изд-во «Фолиант», 2008. – 552 с.

5. Свистунов А.А., Забродский П.Ф., Лим В.Г., Гришин В.А. Изменение функции ТН1- и ТН2- лимфоцитов и цитокинового профиля при хронической интоксикации этанолом // Саратовский научно-медицинский журнал, 2010. – т.6, № 2. – С. 307–309.

6. Терехов И.В., Солодухин К.А., Никифоров В.С. Исследование возможности использования нетеплового СВЧ-излучения в реабилитационном периоде у больных внебольничной пневмонией // Физиотерапевт. – 2011. – № 4. – С. 12–17.

7. Хадарцев А.А., Еськов В.М., Хадарцев В.А., Иванов Д.В. Клеточные технологии с позиций синергетики // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – № 4. – С. 7–9.

8. Хадарцев А.А., Хрупачев А.Г., Ганюков С.П. Трансформация техногенных загрязнителей в атмосферном воздухе // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 12. – С. 158–154.

9. Francis Dodeller, Hendrik Schulze-Koops. The p38 mitogen-activated protein kinase signaling cascade in CD4 T cells // Arthritis Research & Therapy. – 2006, 8: 205 doi:10.1186/ar1905.

10. Quinton L.J., Jones M.R., Simms B.T., Kogan M.S., Robson B.E., Skerrett S.J., Mizgerd J.P. Functions and regulation of nf-kappab rela during pneumococcal pneumonia // J. Immunol. – 2007. – Vol. 178. – № 3. – P. 1896–1903.

11. Ivanov S., Renneson J., Trottein F., et al. Interleukin-22 reduces lung inflammation during influenza A virus infection and protects against secondary bacterial infection // J. Virol. June 2013; 87:12 6911-6924.

References

1. Brill' G.E., Egorova A.V., Bugaeva I.O., Dubovickij S.A., Vlaskin S.V., Post-nov D.Je. Vlijanie nizkointensivnogo jelektromagnitnogo izluchenija na process degidratacionnoj samoorganizacii gistona N1 // Fundamental'nye issledovanija. 2013. no. 3 (chast' 1). pp. 27–31.

2. Zabrodskij P.F., Grishin V.A., Borodavko V.K. Mehanizm snizhenija fagocitar-no-metabolicheskoy aktivnosti nejtrofilov i produkcii provospalitel'nyh citokinov pod vlijaniem

hronicheskoy intoksikacii fosfororganicheskimii veshhestvami // Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny, 2013. T.155, no. 4. pp. 457–460.

3. Informacionnye tehnologii v medicine: Monografija / Hadarcev A.A. [i dr.] [nauch. Red. A.A. Hadarceva] Tula, 2006. 272 p.

4. Ketlinskij S.A., Simbircev A.S. Citokiny.– SPb: OOO «Izdatel'stvo Foli-ant», 2008. 552 p.

5. Svistunov A.A., Zabrodskij P.F., Lim V.G., Grishin V.A. Izmenenie funkcii TH1- i TH2- limfocitov i citokinovogo profilja pri hronicheskoy intoksikacii jetano-lom// Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal, 2010.-t.6, no. 2. pp. 307–309.

6. Terehov I.V., Soloduhin K.A., Nikiforov V.S. Issledovanie vozmozhnosti is-pol'zovanija neteplovogo SVCh-izluchenija v rehabilitacionnom periode u bol'nyh vnebol'ничной пневмонией // Физиотерапевт. 2011. no. 4. pp. 12–17.

7. Hadarcev A.A., Es'kov V.M., Hadarcev V.A., Ivanov D.V. Kletochnye tehnologii s pozicij sinergetiki // Vestnik novykh medicinskih tehnologij. 2009. no. 4. pp. 7–9.

8. Hadarcev A.A., Hrupachev A.G., Ganjukov S.P. Transformacija tehnogennyh za-grjaznitelej v atmosferном vozduhe // Fundamental'nye issledovanija. 2010. no. 12. pp. 158–154.

9. Francis Dodeller, Hendrik Schulze-Koops. The p38 mitogen-activated protein kinase signaling cascade in CD4 T cells // Arthritis Research & Therapy 2006, 8:205 doi:10.1186/ar1905.

10. Quinton L.J., Jones M.R., Simms B.T., Kogan M.S., Robson B.E., Skerrett S.J., Mizgerd J.P. Functions and regulation of nf-kappab rela during pneumococcal pneumonia // J. Immunol. 2007, Vol. 178. no. 3. pp. 1896–1903.

11. Ivanov S., Renneson J., Trottein F., et al. Interleukin-22 reduces lung inflammation during influenza A virus infection and protects against secondary bacterial infection // J. Virol. June 2013; 87:12 6911-6924.

Рецензенты:

Киреев С.С., д.м.н., профессор, вице-президент Тульского регионального отделения межрегиональной общественной организации «Академия медико-технических наук», г. Тула;

Хрупачев А.Г., д.т.н., лауреат государственной премии РФ, лауреат премии правительства РФ в области науки и техники, академик АМТН, г. Тула.

Работа поступила в редакцию 02.10.2014.