

***КЛЕТОЧНО-ТКАНЕВАЯ ДИНАМИКА ОЧАГА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ
НА ФОНЕ СИСТЕМНОГО УДАЛЕНИЯ ТКАНЕВЫХ БАЗОФИЛОВ***

Лупирь М.В., Колочко Л.В.

Харьковский национальный медицинский университет

Харьков, Украина.

***CELLULAR-TISSUE DYNAMICS OF FOCUS IN CHRONIC INFLAMMATION WITH
SYSTEMIC REMOVAL OF TISSUE BASOPHILS***

Lupyr M.V., Kolochko L.V.

Kharkov National Medical University

Kharkov, Ukraine.

Актуальность темы. Медицинская и социальная значимость воспалительных заболеваний с каждым годом возрастает во всем мире, что связано с ухудшением экологической ситуации и изменением общей и иммунологической реактивности организма под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды. Возрастает количество первично хронических воспалительных заболеваний. Острые воспалительные процессы все чаще принимают затяжное течение. Вместе с тем механизмы хронического воспаления изучены недостаточно.

Одним из пусковых эффекторов воспаления служат тканевые базофилы (ТБ) – обязательный клеточный элемент соединительной ткани. Они являются источником большого количества начальных медиаторов воспаления. К ним относятся такие медиаторы, как гистамин, серотонин (у мелких грызунов), цистеиниловые лейкотриены, простагландины (главным образом D₂), фактор, активирующий тромбоциты, многочисленные ферменты и другие. В связи с этим ТБ во многом определяют дальнейшие события в медиаторном каскаде и межклеточные взаимодействия в очаге.

На сегодняшний день значительная роль ТБ в патогенезе острого воспаления не вызывает сомнения. В частности, лабораторией патофизиологии ХНМУ изучены закономерности количественных и морфофункциональных изменений ТБ при разных по этиологии острых воспалительных процессах [1 - 3]. Исследованы взаимодействие ТБ с лейкоцитами (нейтрофилами, эозинофилами, моноцитами) в патогенезе воспаления и его механизмы, зависящие от эффектов основных продуктов ТБ и лейкоцитов: гистамина, серотонина, гепарина, лизосомальных ферментов, активных форм кислорода, эйкозаноидов [4 – 11], показано влияние ТБ на фибробласты [12,13], определена роль ТБ и лейкоцитов и их

взаимодействие в регуляции сосудистой проницаемости очага воспаления [14 - 17]. Установлено значение ТБ в реакциях системы крови при остром воспалении [18].

Роль ТБ в патогенезе хронического воспаления изучена мало. Имеются разрозненные данные об усилении функциональной активности ТБ и их провоспалительной роли в очаге хронического воспаления. Вместе с тем закономерности морфофункционального состояния ТБ при хроническом воспалении исследованы недостаточно. Практически не изучено значение ТБ в клеточных реакциях очага и системы крови в целом – основной эффекторной системы воспаления – при хроническом воспалении.

Цель исследования: Выяснение роли ТБ в клеточных реакциях при хроническом воспалении.

Задачи исследования:

1. Установить закономерности морфофункциональных изменений ТБ очага в подробной динамике хронического воспаления.
2. Определить роль ТБ очага хронического воспаления в местных клеточных реакциях и реакциях системы крови в целом.
3. Установить значение всей тучноклеточной системы в реакциях системы крови при хроническом воспалении.

Объект исследования – механизмы хронического воспаления.

Предмет исследования – роль ТБ в клеточных реакциях при хроническом воспалении.

Методы исследования – патофизиологические, цитоморфологические, гистологические, гистохимические, гематологические, цитохимические, фармакологические, статистические.

При изучении роли всей тучноклеточной системы в реакциях системы крови при хроническом воспалении и исследовании на первом этапе, клеточно-тканевой динамике очага воспаления установлено, что к концу первых суток после подкожного введения воздуха (которое производили за 24 часа до введения карагинена и за 18 часов до последней инъекции вещества 48/80), т.е. в контроле, в мягких тканях подлопаточной области имеет место слабо выраженное серозное воспаление с участием немногочисленных нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, эозинофилов и плазматических клеток (рис.1). Циркуляторные расстройства выражены слабо. БМ сосудов тонкие, эндотелий сосудов – с крупными светлыми ядрами. Дерма, гиподерма и мышечная ткань – с явлениями незначительного отека. Коллагеновые волокна дермы и межмышечной соединительной ткани при окраске по Ван Гизон умеренно фуксинофильны. Через 6 часов после введения карагинена в большей части наблюдений в иссеченных тканях обнаруживается разлитое серозно-гнойное

воспаление, которое распространяется на гиподерму и поперечно-полосатые мышцы. В другой части наблюдений воспаление носит очаговый характер с доминированием нейтрофилов. Преобладающей клеточной популяцией в очаге воспаления являются нейтрофилы, хотя по сравнению с обычным течением воспаления их количество уменьшено. Отмечается снижение популяции макрофагов по сравнению с естественным течением воспаления. Циркуляторные расстройства выражены слабо: наблюдается умеренное полнокровие сосудов.

В конце первых суток в центре очага воспаления определяется некроз, мягкие ткани вокруг очага некроза диффузно инфильтрированы клеточными элементами, среди которых – нейтрофилы, лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги, эозинофилы. Среди клеток преобладают нейтрофилы, однако их, по-прежнему, меньше по сравнению с обычным течением воспаления.

Количество макрофагов также меньше. Среди клеток фибробластического ряда преобладают предсуществующие фиброциты, количество же фибробластов – небольшое. Отмечаются слабо выраженные циркуляторные расстройства в виде умеренного полнокровия МЦР. Грануляционная ткань определяется в виде мелких островков. Для нее характерно небольшое количество сосудов. БМ сосудов набухшие, эндотелий сосудов – с крупными светлыми ядрами.

Как и при локальном удалении ТБ характерно увеличение количества плазматических клеток (рис. 2). На третьи сутки в центре очага повреждения определяется некроз, а ткань, окружающая зону некроза, диффузно инфильтрирована нейтрофилами, при этом количество данных клеточных элементов практически не отличается от такового при естественном течении процесса и при воспалении на фоне локального удаления ТБ в соответствующий срок наблюдений и несколько меньше по сравнению с предыдущим сроком наблюдения в описываемой серии. Очаг воспаления отграничен от окружающих тканей грануляционной тканью.

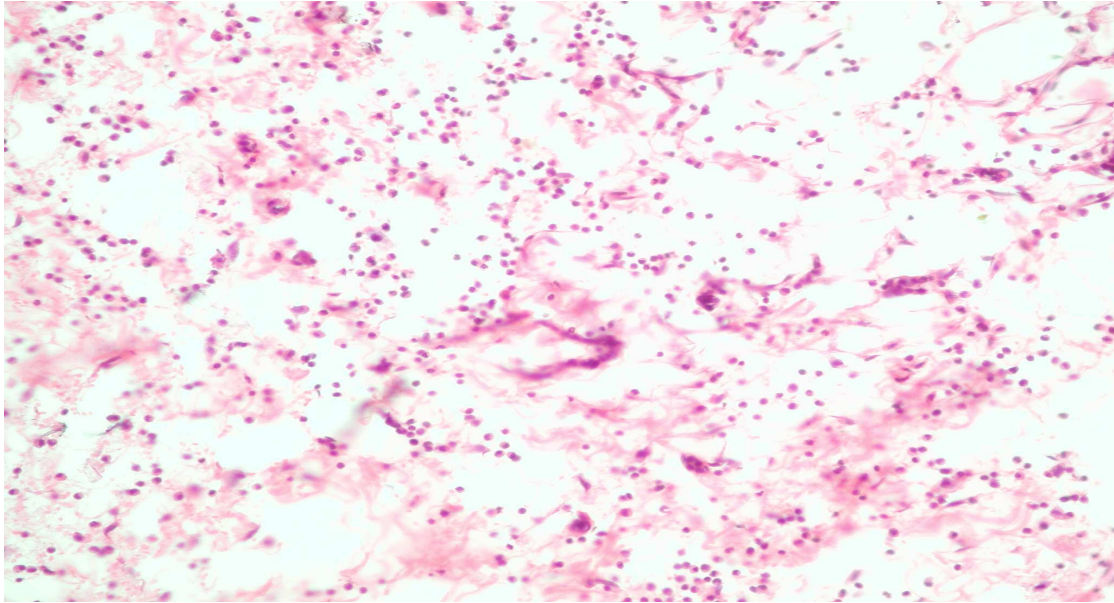


Рис. 1. Картина серозного воспаления с участием немногочисленных нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, эозинофилов и плазматических клеток. Системное удаление ТБ. Контроль. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

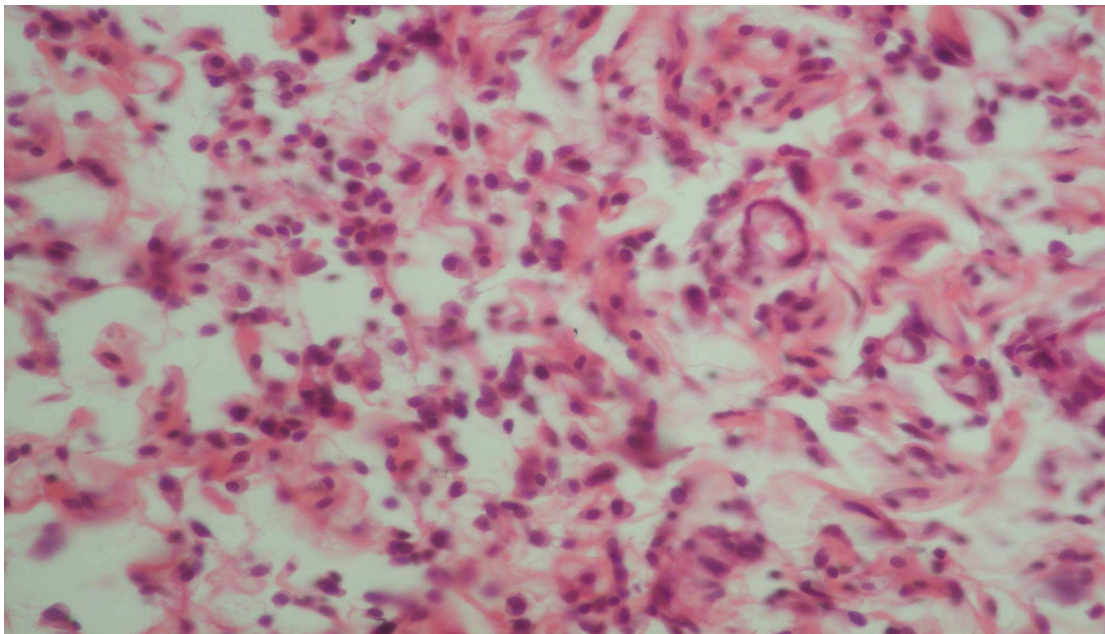


Рис. 2. Грануляционная ткань, среди клеточных элементов много нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов. Отмечается увеличение количества плазматических клеток. Системное удаление ТБ. 1-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$.

Последняя представлена небольшим количеством новообразованных капилляров. БМ новообразованных сосудов тонкие, ШИК-позитивные. Эндотелий – с крупными светлыми ядрами. В грануляционной ткани обнаруживаются немногочисленные разрозненные волокнистые структуры, многочисленные камбиальные элементы, а также фибробласты, лимфоциты, макрофаги, плазматические клетки, нейтрофилы. Количество макрофагов значительно меньше по сравнению с обычным течением воспаления в том же сроке наблюдений (рис.3.).

На седьмые сутки в очаге повреждения определяется продуктивное воспаление, среди клеточных элементов которого – макрофаги, лимфоциты, плазматические клетки, немногочисленные нейтрофилы и эозинофилы. В центральных отделах очага определяется участок некроза (рис. 4.). На периферии зоны воспаления – грануляционная ткань с немногочисленными фибробластами. Количество сосудов грануляционной ткани больше по сравнению с третьими сутками, они умеренно полнокровны. Сосуды, как муфтами, окутаны перипитами и недифференцированными клетками. БМ сосудов утолщены, ярко эозинофильны, эндотелий – с крупными светлыми ядрами (рис. 5). Волокна грануляционной ткани разбросаны хаотично, не формируют пучки, расположены в периваскулярных зонах. В гиподерме и мышечной ткани явления отека и воспалительная инфильтрация отсутствуют.

На четырнадцатые сутки воспаление носит продуктивный характер, среди клеточных элементов воспалительного инфильтрата – фибробласты, фиброциты, плазматические клетки, лимфоциты, нейтрофилы и макрофаги. Фиброциты, макрофаги, лимфоциты и плазматические клетки представлены как и в предыдущем сроке наблюдений. Обнаруживаются немногочисленные эпителиоидные клетки, располагающиеся группами. В грануляционной ткани обнаруживаются хаотично расположенные, волокнистые, слабо фуксинофильные структуры. Сосуды немногочисленные, в их БМ определяются описанные выше изменения. Межуточное вещество грануляционной ткани содержит небольшое количество нейтральных мукополисахаридов, что подтверждает ослабленный процесс коллагеногенеза.

На двадцать первые сутки в большей части наблюдений вокруг очагов некроза обнаруживается продуктивное воспаление с участием макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов, плазматических и эпителиоидных клеток (рис. 6). Заметно увеличивается количество эпителиоидных клеток, которые большей частью располагаются группами. Сосуды немногочисленные, в них сохраняются описанные выше изменения. Фибробласты также немногочисленные и расположены в основном периваскулярно, здесь же находится основная масса волокнистых структур.

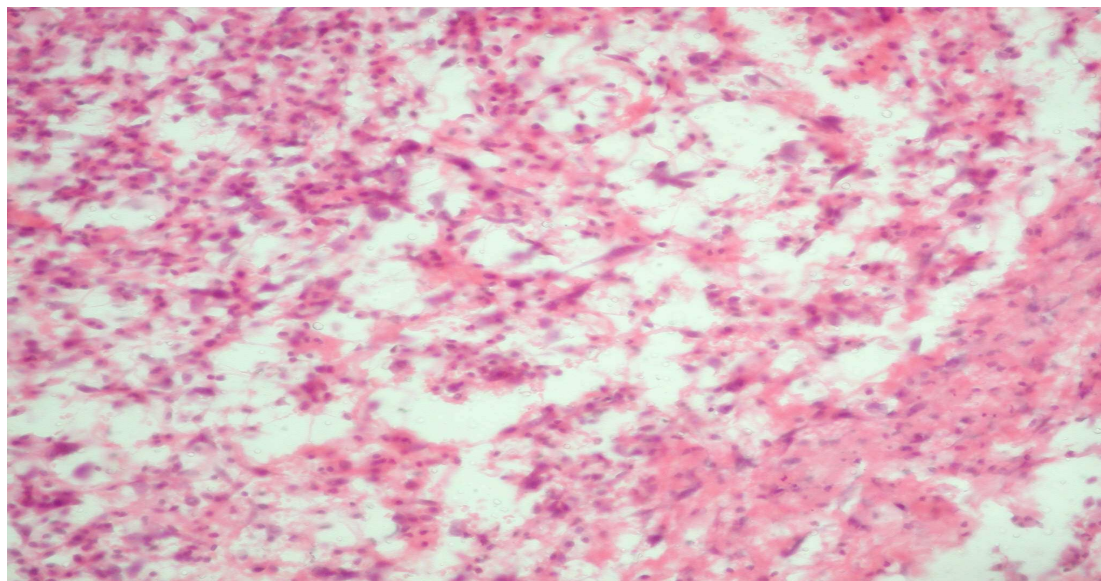


Рис. 3. Окружающие зону некроза ткани диффузно инфильтрированы нейтрофилами. Немногочисленные разрозненные волокнистые структуры, камбиальные элементы, фибробласты, лимфоциты. Количество макрофагов незначительно. Системное удаление ТБ. 3-и сутки. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

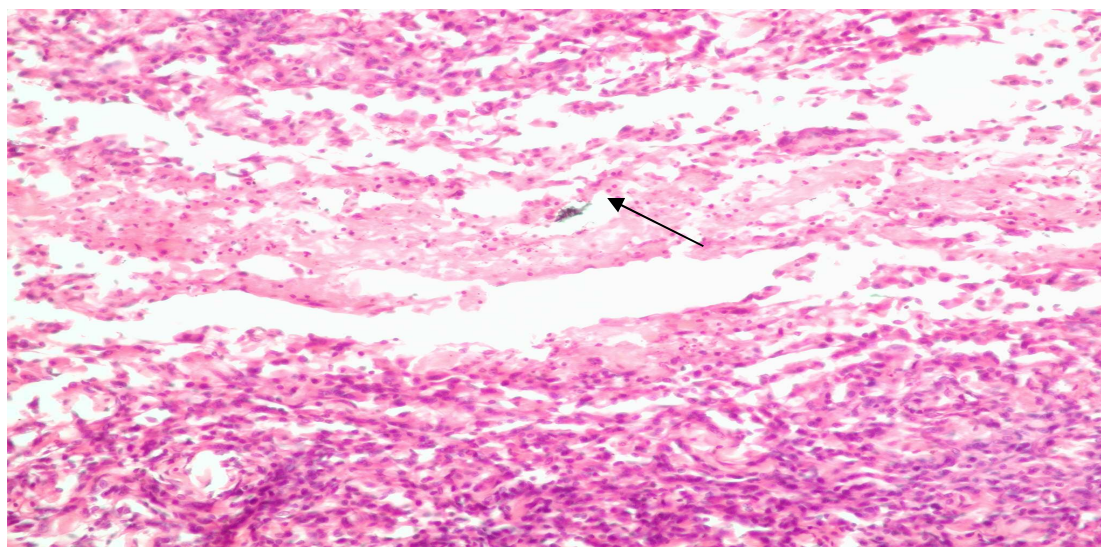


Рис. 4. В центре рисунка определяется участок некроза (стрелка), вокруг которого – продуктивное воспаление, среди клеточных элементов которого – макрофаги, лимфоциты, плазматические клетки, немногочисленные нейтрофилы и эозинофилы. Системное удаление ТБ. 7-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

На двадцать восьмые сутки зона некроза не определяется, имеет место хроническое продуктивное воспаление. В периферических отделах очага воспаления количество волокнистых структур возрастает, однако их расположение не носит упорядоченного (пучкового) характера. Среди клеточных форм преобладают фиброциты, эозинофилы, плазматические клетки, эпителиоидные клетки. Эпителиоидные клетки располагаются группами. Количество сосудов по сравнению с предыдущим сроком увеличивается.

Таким образом, при воспалении на фоне системного удаления ТБ в первые часы и сутки в очаге отмечается слабо выраженная реакция МЦР, а также уменьшение количества нейтрофилов и макрофагов. Грануляционная ткань формируется уже в первые сутки и определяется в виде мелких островков с небольшим количеством сосудов, характеризуется слабо выраженным коллагеногенезом. Уменьшенное количество макрофагов характерно для первых трех суток воспаления, зато на седьмые и четырнадцатые сутки наблюдается возрастание их количества. С двадцать первых суток значительно увеличивается количество эпителиоидных клеток, которые располагаются группами, что отражает формирование эпителиоидной гранулемы. Также характерно увеличенное, по сравнению с естественным течением воспаления, количество лимфоцитов.

При морфометрическом исследовании установлено, что у животных с удалением ТБ еще до вызывания воспаления (контроль) по сравнению с контролем для естественного течения воспаления значительно снижается количество лимфоцитов, а число плазматических клеток значительно увеличивается (соответственно в 2,8 раза и 4,01 раза), возможно, вследствие активации (плазматизации) лимфоцитов (табл. 1, рис. 7).

Достоверно уменьшается содержание макрофагов и возрастает – эозинофилов. Следует заметить, что эти данные в известной мере совпадают с таковыми при локальном удалении ТБ), но выражены меньше, что по-видимому, объясняется тем, что локальное введение вещества 48/80 более эффективно в отношении полноты удаления ТБ.

При воспалении на фоне системного удаления ТБ, как и локального, закономерности изменений количества нейтрофилов в очаге в динамике процесса сохраняются, однако оно значительно меньше на шестой час и первые сутки и не столь выражено, но достоверно, больше на третьи и 28-сут. При этом по отношению к локальному удалению ТБ содержание нейтрофилов во все сроки несколько выше (рис.7), что опять-таки, по-видимому, объясняется меньшей полнотой удаления ТБ из очага при системном воздействии вещества 48/80. Число макрофагов по сравнению с естественным течением воспаления значительно меньше, как и при локальном удалении ТБ, однако пик их содержания сдвигается с третьих суток на седьмые – четырнадцатые.

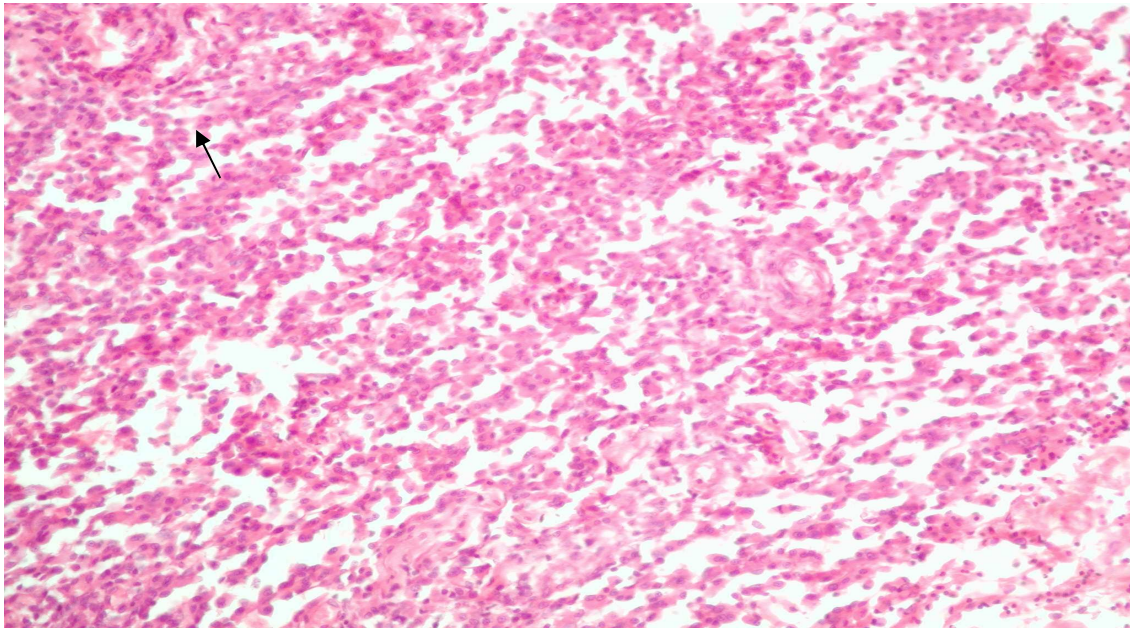


Рис. 5. Сосуды, как муфтами, окутаны перицитами и недифференцированными клетками (стрелки). БМ сосудов утолщенные, ярко эозинофильны, эндотелий – с крупными светлыми ядрами. Системное удаление ТБ. 7-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

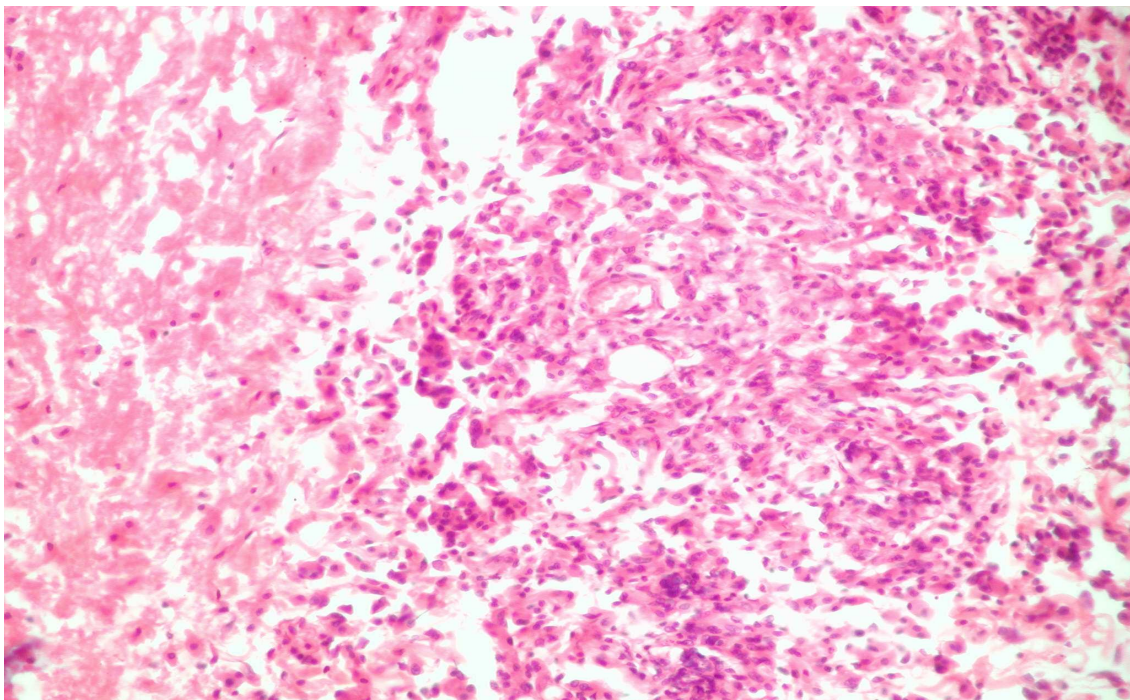


Рис. 6. Вокруг очага некроза – продуктивное воспаление с участием макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов, плазматических клеток, эпителиоидных клеток. Системное удаление ТБ. 21-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

Соответственно оно отстает от такового при локальном удалении ТБ в более ранние сроки (первые и третьи сутки) и превышает в более поздние (с седьмых по двадцать восьмые сутки). Следует отметить, что этому соответствует и динамика эпителиоидных клеток.

Они появляются в тот же срок – на седьмые сутки, однако их намного меньше на седьмые и четырнадцатые сутки, больше на двадцать первые и вновь меньше на двадцать восьмые. При локальном удалении ТБ наблюдаются два пика количества эпителиоидных клеток – на седьмые и двадцать восьмые сутки, при системном – один максимум – на двадцать первые сутки. Таким образом, при системном удалении ТБ количество макрофагов не только уменьшается, как и при локальном устранении ТБ, но и нарушается динамика их количества по сравнению с естественным течением воспаления и местным разрушением ТБ. Это свидетельствует о том, что при локальном удалении ТБ обычная для воспаления динамика макрофагов поддерживается за счет ТБ вне очага воспаления [высвобождения и поступления биологически активных веществ (БАВ) ТБ] и подтверждает, что БАВ ТБ стимулируют макрофаги.

Количество лимфоцитов при системном удалении ТБ в контроле намного меньше, чем без устранения клеток и тем более – чем при локальном разрушении ТБ, поскольку в последнем случае оно, наоборот, увеличивается по сравнению с исходным. Это может объясняться тем, что при системном удалении ТБ уменьшается лимфоцитопоз и соответственно выход клеток в ткани, хотя их активация усилена, о чем свидетельствует увеличение количества плазматических клеток. При локальном же разрушении ТБ усиление миграции и плазматизации лимфоцитов, как указывалось выше, может быть следствием отмены тормозящего действия ТБ на лимфоциты или, напротив, стимулирующего действия на лимфоциты большого количества медиаторов, высвободившихся при массивном разрушении ТБ от действия вещества 48/80, или же компенсаторной реакцией со стороны лимфоцитов на местное удаление ТБ. Вместе с тем в динамике воспаления закономерности изменений количества лимфоцитов в очаге при системном удалении ТБ весьма близки к таковым при локальном устранении ТБ). Происходят фазные изменения содержания лимфоцитов с первым пиком восстановления их числа на первые сутки, который значительно опережает таковой при естественном течении воспаления, наблюдающийся на седьмые сутки, что подтверждает тормозящее действие ТБ на лимфоциты. В то же время при системном удалении ТБ количество лимфоцитов несколько меньше, чем при локальном, на первые и третьи сутки, больше на седьмые и четырнадцатые сутки и намного ниже на двадцать первые и двадцать восьмые сутки, т.е. в целом меньше. Количество плазматических клеток меньше практически во все сроки (табл.1).

Таблица 1

Клеточный состав очага карагиненового хронического воспаления (в %) у крыс при системном удалении ТБ ($M \pm m$, $n=6$)

Срок исследования	Нейтрофилы	Эозинофилы	Макрофаги	Лимфоциты	Фибробласты	Фibroциты	Плазматические клетки	Эпителиальные клетки
контроль	7,3±0,21 ● ●	6,4±0,27 ***	5,6±0,31***	3,5±0,27*** ● ● ●	8,8±0,25*** ● ● ●	59,4±0,50** ● ● ●	8,7±0,30*** ● ● ●	0,0±0,00
6 часов	39,0±0,30*** *** ●	6,7±0,30*** ● ● ●	12,2±0,79*** ***	4,2±0,55*** ● ●	2,2±0,13*** ** ●	30,2±0,66*** ***	5,5±0,17*** *** ● ● ●	0,0±0,00
1 сутки	41,0±0,21*** *** ● ● ●	1,3±0,21* ** ● ● ●	11,4±0,27*** *** ● ● ●	7,8±0,29*** *** ●	4,9±0,18*** *** ● ● ●	26,6±0,27*** *** ●	7,2±0,61*** ● ● ●	0,0±0,00
3 сутки	36,3±0,30*** *** ● ● ●	4,3±0,21 ● ● ● ● ● ● ● ●	16,1±0,28*** *** ● ● ●	3,3±0,15*** ● ●	3,9±0,28*** **	29,9±0,31*** *** ● ● ●	6,2±0,44*** ● ● ●	0,0±0,00
7 сутки	7,4±0,16 ● ● ●	2,7±0,21* *** ●	20,7±0,26*** *** ● ● ●	10,3±0,40*** ● ●	6,8±0,20*** ** ● ● ●	38,5±0,17*** *** ● ●	12,6±0,31*** *** ●	1,0±0,31** ● ● ●
14 сутки	5,8±0,36** ● ● ●	4,3±0,21 ● ● ● ● ● ● ● ●	20,6±0,27*** *** ● ● ●	10,4±0,37*** *** ●	2,6±0,16*** * ●	42,6±0,64*** *** ● ● ●	10,6±0,40** *** ● ●	3,2±0,74** ● ● ●
21 сутки	5,3±0,30*** ● ●	0,8±0,25 ***** ● ● ● ●	12,1±0,35*** *** ● ● ●	4,2±0,20* ● ● ●	1,7±0,21*** * ● ●	40,2±0,49*** ●	12,9±0,23*** ● ● ●	21,8±0,25*** ● ● ●
28 сутки	9,4±0,45** *** ● ● ●	6,2±0,20 *** ● ● ● ●	4,2±0,25** *** ● ● ●	8,8±0,61*** *** ● ● ●	3,0±0,21*** ** ● ● ●	22,2±0,25*** *** ● ● ●	11,7±0,40*** ** ● ● ●	13,6±0,37* ● ● ●

* - $p \leq 0,05$ ** - $p \leq 0,01$ *** - $p \leq 0,001$ достоверное отличие по сравнению с контролем;

* - $p \leq 0,05$ ** - $p \leq 0,01$ *** - $p \leq 0,001$ достоверное отличие от обычного течения воспаления;

● -- $p \leq 0,05$ ● ● - $p \leq 0,01$ ● ● ● - $p \leq 0,001$ достоверное отличие от воспаления при локальном удалении ТБ.

Это указывает на то, что ТБ вне очага воспаления имеют существенное значение в аккумуляции и активации лимфоцитов, ограничивая их, т.е. прогрессирование хронического воспаления.

Количество фибробластов при воспалении на фоне системного удаления ТБ в контроле мало отличалось от такового при естественном течении воспаления (хотя при локальном удалении ТБ снижалось значительно) и в динамике процесса заметно восстанавливалось (после первоначального резкого уменьшения) намного быстрее, достигая первого пика уже к первым суткам вместо седьмых и третьих суток соответственно (рис.7). Это совпадает с отмеченным выше фактом, что грануляционная ткань формируется уже в первые сутки. По сравнению с естественным течением процесса количество фибробластов было намного больше на первые и третьи сутки, не отличалось на седьмые и было несколько меньше с четырнадцатых по двадцать восьмые сутки.

Сравнительно с локальным удалением ТБ содержание фибробластов было больше почти во все сроки исследования, особенно на первые сутки и с седьмых по двадцать восьмые. Таким образом, при локальном удалении ТБ количество фибробластов в очаге резко снижается, что свидетельствует о стимулирующем действии ТБ на репарацию. При этом сдвиг пика числа фибробластов с седьмых на третьи сутки может отражать усиление хронизации процесса. Системное удаление ТБ намного меньше сказывается в отношении уменьшения содержания фибробластов. Более того в ранние сроки (первые и третьи сутки) их количество больше, чем при естественном течении процесса, что может указывать на еще большее усиление хронизации. Следовательно, при хроническом воспалении локальное удаление ТБ приводит к ослаблению и нарушению динамики репарации, ускоряя и, по-видимому, извращая ее, о чем свидетельствует ослабление ангио- и коллагеногенеза в грануляционной ткани, а системное удаление ТБ усугубляет последнее. Таким образом, системная реакция ТБ вносит свой вклад и в репаративные процессы в очаге хронического воспаления, стимулируя их.

Что касается эозинофилов, то их при системном удалении ТБ в целом больше, чем при локальном, что, по-видимому, объясняется не столь полным удалением ТБ в первом случае, а ТБ, как известно, привлекают в очаг эозинофилы [5].

В целом при хроническом воспалении на фоне системного удаления ТБ, по сравнению с локальным их удалением, в очаге наблюдаются менее выраженное снижение содержания нейтрофилов и эозинофилов, запаздывание аккумуляции макрофагов, меньшее накопление и отличие в динамике лимфоцитов, меньшее снижение содержания фибробластов и отличие их динамики, более раннее формирование грануляционной ткани, но снижение в ней ангио- и коллагеногенеза. Причем, если количественные изменения клеток могут быть объяснены

тем, что при системном введении вещества 48/80 происходит не столь полное удаление ТБ, как при локальном, из будущего очага воспаления, то отличия в динамике клеток, формировании и качестве грануляционной ткани, несомненно, связаны с устранением влияний БАВ ТБ вне очага воспаления. Это показывает, что в клеточных реакциях при хроническом воспалении существенное значение имеют ТБ не только очага, но и вне очага, т.е. вся тучноклеточная система.

Костномозговое кроветворение и лейкоцитарная реакция периферической крови при хроническом воспалении на фоне системного удаления тканевых базофилов.

При изучении костномозгового кроветворения и лейкоцитарной реакции периферической крови в динамике хронического воспаления на фоне системного удаления ТБ установлено, что при воспалении на фоне системного удаления ТБ уже в контроле (удаление ТБ и введение воздуха за 18 часов до последней инъекции вещества 48/80, исследование через 24 часа после введения воздуха) ОКК и содержание всех клеточных форм в костном мозге было значительно увеличено по сравнению с контролем для естественного течения воспаления (двадцать четвертый час после введения воздуха) (табл. 1, рис.1, рис. 2, рис. 3) что объясняется активацией гемопоэза и снижением выхода кариоцитов в кровь при удалении ТБ).

Однако по сравнению с контролем для воспаления на фоне локального удаления ТБ (двадцать четвертый час после удаления воздуха и двенадцатый час после однократного местного введения вещества 48/80) оно практически не отличалось, т.е. в отношении ОКК и числа отдельных форм кариоцитов в костном мозге в контроле системное и локальное удаление ТБ (курсовое внутрибрюшинное и однократное подкожное в место введения воздуха и будущего введения карагинена инъектирование вещества 48/80) дают одинаковый эффект. Иными словами, исходные (до вызывания воспаления карагиненом) изменения костномозгового кроветворения и содержания кариоцитов (ОКК и отдельных их видов) не зависели от схемы применения вещества 48/80 – дозы и кратности, (1,2 мг/крысу суммарно в виде 8 инъекций в течение 4-х дней и 300 мкг/крысу однократно), места введения (внутрибрюшинно, подкожно), времени исследования после введения (шестой час после окончания курса и двенадцатый час после однократного введения). Это показывает, что уже при однократном введении вещества 48/80 в дозе 300 мкг и исследовании через 12 часов можно получить такие же изменения в костном мозге, как и при 8- кратном введении в течение 4-х дней в суммарной дозе 1,2 мг и исследовании через 6 ч после последней инъекции. Вместе с тем, показатели ОКК и миеллограмм, полученные в динамике карагиненового воспаления на фоне системного удаления ТБ, существенно отличалась от

таковых не только при естественном течении процесса, но и при воспалении на фоне локального удаления ТБ. Практически во все сроки воспаления как ОКК, так и содержание отдельных форм кариоцитов были значительно больше, чем в контроле и в двух других сериях, с пиками на шестой-двадцать четвертый часы и четырнадцатые – двадцать первые сутки, в то время как в других случаях они сначала снижались к двадцать четвертому часу по отношению к контролю, а затем постепенно восстанавливались или даже увеличивались по сравнению с исходными и с максимумами на третьи и двадцать восьмые сутки при естественном течении воспаления и на четырнадцатые и двадцать восьмые сутки при воспалении на фоне локального удаления ТБ.

Приведенные данные свидетельствуют о более значительном усилении гемопоэза и снижении выхода кариоцитов из костного мозга в кровь при воспалении на фоне системного удаления ТБ, чем при таковом в условиях локального удаления ТБ.

Лейкоцитарная реакция периферической крови в контроле для воспаления на фоне системного удаления ТБ (табл.2, рис.3) была несколько выше, чем в контроле для естественного течения процесса, и намного ниже, чем в контроле для воспаления в условиях локального устранения ТБ. Учитывая, что ОКК и содержание отдельных клеточных форм в случаях системного и локального удаления ТБ практически не отличались, это свидетельствует о более значительном снижении выхода клеток из костного мозга в кровь при системном удалении ТБ по сравнению с локальным.

В динамике воспаления на фоне системного удаления ТБ ОКЛ в крови по отношению к контролю колебалось мало, в основном было несколько меньше. Примечательно, что наиболее оно снижалось к двадцать четвертому часу и двадцать первым суткам, т.е. ко времени пиков ОКК в костном мозге, что подтверждает тот факт, что в увеличении ОКК существенную роль играет снижение выхода клеток из костного мозга в кровь. На шестой час в крови по сравнению с контролем достоверно увеличивалось количество ПЯН и СЯН нейтрофилов; на двадцать первые сутки – содержание эозинофилов, что, по-видимому, отражает присоединение аутоиммунного компонента. Число лимфоцитов и моноцитов колебалось более всего, видимо, поскольку они являются основными эффекторами хронического воспаления [6, 7]. Так, количество лимфоцитов снижалось на шестой – двадцать четвертый час, возрастало на третьи сутки и вновь уменьшалось на седьмые и двадцать первые – двадцать восьмые сутки. Число моноцитов имело сходную динамику.

Костномозговое кроветворение при хроническом воспалении
на фоне системного удаления ТБ ($\times 10^9/\text{л}$), ($M \pm m$, $n=6$)

Сроки исследования	ОКК	Бластные клетки	Нейтрофилы	
			незрелые	зрелые
Контроль	292,67 $\pm$ 27,20***	4,01 $\pm$ 0,55**	19,42 $\pm$ 3,36** ^{ooo}	112,27 $\pm$ 11,64 *** ^{ooo}
6-й час	521,00 $\pm$ 52,15*** ^{ooo}	8,76 $\pm$ 0,99*** ^{ooo}	40,76 $\pm$ 3,37*** ^{ooo}	167,41 $\pm$ 17,05*** ^{ooo}
1-е сутки	647,83 $\pm$ 43,28*** ^{ooo}	11,45 $\pm$ 1,36*** ^{ooo}	34,01 $\pm$ 3,85*** ^{ooo}	242,95 $\pm$ 17,07*** ^{ooo}
3-и сутки	486,67 $\pm$ 14,91*** ^{ooo}	8,19 $\pm$ 1,33*** ^{ooo}	35,45 $\pm$ 2,72*** ^{ooo}	212,13 $\pm$ 10,20*** ^{ooo}
7-е сутки	442,83 $\pm$ 21,00*** ^{ooo}	7,07 $\pm$ 0,90*** ^{ooo}	30,01 $\pm$ 2,22*** ^{ooo}	170,40 $\pm$ 8,12*** ^{ooo}
14-е сутки	550,83 $\pm$ 17,99*** ^{ooo}	9,68 $\pm$ 1,17*** ^{ooo}	40,14 $\pm$ 4,00*** ^{ooo}	214,85 $\pm$ 9,09*** ^{ooo}
21-е сутки	566,50 $\pm$ 43,06*** ^{ooo}	9,38 $\pm$ 0,78*** ^{ooo}	43,88 $\pm$ 4,92*** ^{ooo}	217,16 $\pm$ 13,39*** ^{ooo}
28-е сутки	439,00 $\pm$ 27,07*** ^{ooo}	7,69 $\pm$ 0,73*** ^{ooo}	34,59 $\pm$ 5,77* ^o	178,18 $\pm$ 8,36*** ^{ooo}

Таблица 2. (продолжение)

Эозинофилы	Лимфоциты	Моноциты	Эритроидные клетки	Мега-кариоциты
10,56±1,45***	72,21±5,77***	12,84±1,84 **	61,39±9,78 **	0,01±0,00
34,73±5,08*** ^{ooo}	139,09±10,83*** ^{ooo}	54,28±7,17*** ^{ooo}	75,98±9,10*** ^{ooo}	0,01±0,00
28,60±4,01*** ^{ooo}	179,82±11,21*** ^{ooo}	33,05±2,69*** ^{ooo}	117,95±8,23*** ^{ooo}	0,01±0,00
18,71±1,83*** ^{ooo}	115,51±4,53*** ^{ooo}	21,69±1,71*** ^{ooo}	75,00±3,36*** ^{ooo}	0,02±0,00
18,59±2,06*** ^o	116,12±5,83*** ^{ooo}	24,67±1,33*** ^{ooo}	75,98±4,21*** ^{ooo}	0,02±0,00
22,78±3,47*** ^{oo}	153,65±5,97*** ^{ooo}	20,62±1,28*** ^{ooo}	89,10±2,94*** ^{oo}	0,01±0,00
22,91±2,59*** ^{ooo}	162,94±17,66*** ^{ooo}	20,27±1,31*** ^{ooo}	89,97±6,52*** ^{ooo}	0,02±0,00
17,36±1,74*** ^{oo}	114,65±7,63*** ^{oo}	17,17±1,98*** ^{oo}	69,38±4,03 ^o	0,02±0,00

* – $p \leq 0,05$, ** – $p \leq 0,01$, *** – $p \leq 0,001$ по сравнению с контролем;

^o – $p \leq 0,05$, ^{oo} – $p \leq 0,01$, ^{ooo} – $p \leq 0,001$ - достоверное отличие от обычного течения воспаления;

^{oo} – $p \leq 0,05$, ^{ooo} – $p \leq 0,01$, ^{oooo} – $p \leq 0,001$ - достоверное отличие от воспаления с локальным удалением ТБ.

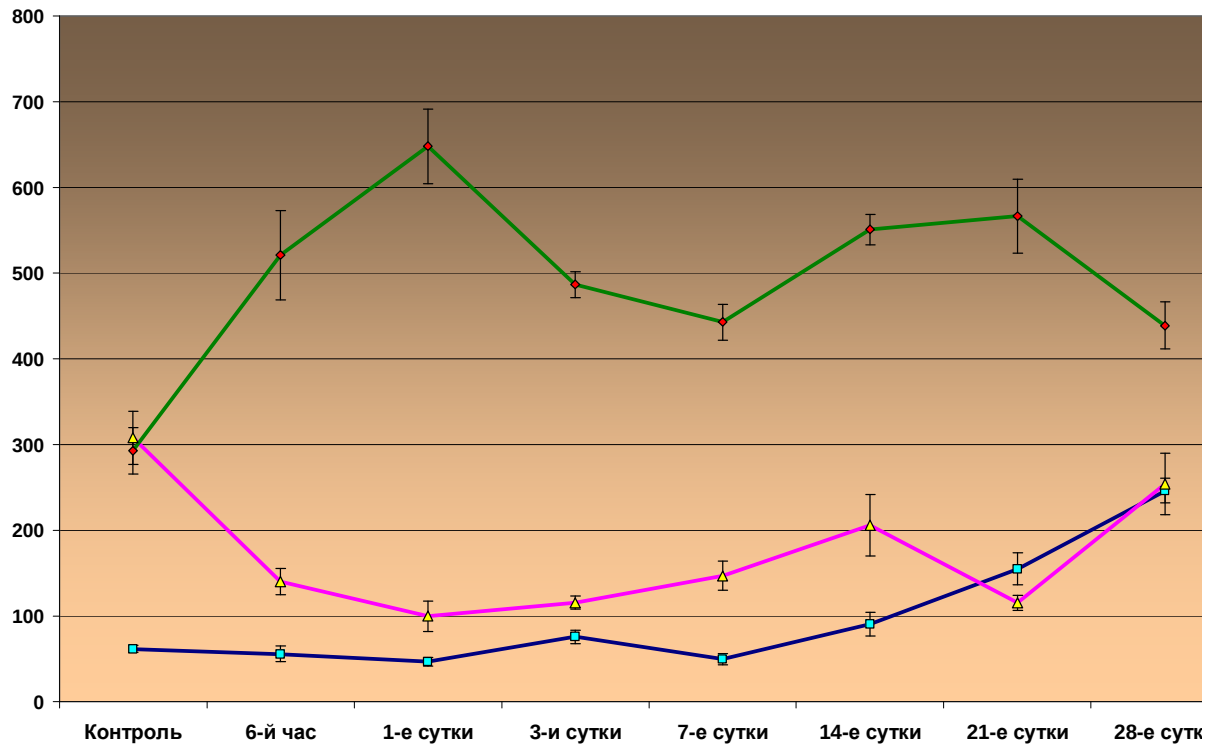


Рис.1.Общее количество кариоцитов в костном мозге бедра ($\times 10^9/\text{л}$) в динамике подкожного карагиненового гранулематозного воспаления у крыс при его обычном течении (—●—) и на фоне локального (—▲—) или системного (—◆—) удаления ТБ.

Лейкоцитарная реакция периферической крови
при хроническом воспалении на фоне системного удаления ТБ ($\times 10^9/\text{л}$), ($M \pm m$, $n=6$)

Сроки исследования	ОКЛ	Нейтрофилы		Эозинофилы	Лимфоциты	Моноциты
		палочкоядерные	сегментоядерные			
Контроль	$8,48 \pm 1,29$ * ^{ooo}	$0,08 \pm 0,01$ * ^{ooo}	$2,05 \pm 0,47$ * ^{oo}	$0,15 \pm 0,03$ ^{oo}	$5,41 \pm 0,92$ ^{oo}	$0,77 \pm 0,14$ * ^{oo}
6 часов	$8,34 \pm 1,40$ _	$0,16 \pm 0,04$ * ^o	$5,68 \pm 0,85$ ** _* ^{ooo}	$0,10 \pm 0,02$ ^{ooo}	$1,87 \pm 0,46$ **	$0,54 \pm 0,13$ _
24 часа	$6,02 \pm 0,53$	$0,06 \pm 0,01$	$2,91 \pm 0,35$ °	$0,12 \pm 0,04$ ^{oo}	$2,38 \pm 0,30$ *	$0,55 \pm 0,13$ _
3 суток	$10,85 \pm 1,11$ ^{oo}	$0,11 \pm 0,01$ * ^o	$1,53 \pm 0,19$	$0,24 \pm 0,11$ °	$7,77 \pm 0,99$ ** _* ^{oo}	$1,16 \pm 0,16$ * ^{oo}
7 суток	$6,08 \pm 1,13$ * ^o	$0,06 \pm 0,01$ _	$1,87 \pm 0,43$	$0,15 \pm 0,06$ °	$3,15 \pm 0,61$ * _* ^{oo}	$0,67 \pm 0,13$ **
14 суток	$6,83 \pm 0,75$	$0,06 \pm 0,01$	$1,68 \pm 0,32$	$0,14 \pm 0,06$ * ^o	$4,33 \pm 0,87$	$0,62 \pm 0,09$ °
21 сутки	$5,08 \pm 0,85$ * _*	$0,05 \pm 0,01$	$0,93 \pm 0,28$ *	$0,35 \pm 0,03$ *** ^o	$3,24 \pm 0,58$ * _*	$0,51 \pm 0,03$ * _* ^o
28 суток	$6,27 \pm 1,14$	$0,06 \pm 0,01$	$1,47 \pm 0,53$	$0,51 \pm 0,23$	$3,49 \pm 0,48$ *	$0,73 \pm 0,13$

* – $p \leq 0,05$, ** – $p \leq 0,01$, *** – $p \leq 0,001$ по сравнению с контролем;

_ – $p \leq 0,05$, ** – $p \leq 0,01$, *** – $p \leq 0,001$ - достоверное отличие от обычного течения воспаления.

° – $p \leq 0,05$, ^{oo} – $p \leq 0,01$, ^{ooo} – $p \leq 0,001$ - достоверное отличие от воспаления с локальным удалением ТБ.

В то же время при естественном течении хронического воспаления ОКЛ в крови было увеличено по сравнению с контролем с первых – до двадцать восьмых суток с максимумами на первые и седьмые сутки, а при воспалении на фоне локального удаления ТБ ОКЛ и содержание в крови лейкоцитов всех видов было снижено по отношению к контролю практически во все сроки в связи с высоким исходным их количеством.

Что касается функционального состояния лейкоцитов крови, то активность маркерных ферментов в лейкоцитах при воспалении на фоне системного удаления ТБ в основном имела тенденцию к повышению к шестому – двадцать четвертому часу и к снижению в остальные сроки (табл. 3, рис. 4, рис.6). Исходя из динамики содержания лейкоцитов в костном мозге и крови можно считать, что эти колебания в основном связаны с изменениями притока клеток из костного мозга в кровь, а преимущественное уменьшение активности ферментов в динамике воспаления, по-видимому, отражает снижение выхода клеток из костного мозга. В то же время при естественном течении воспаления активность ферментов в основном возрастала – в связи с усилением притока костномозговых клеток в кровь, а при воспалении на фоне локального удаления ТБ также в основном повышалась, поскольку, по-видимому, приток костномозговых клеток в кровь при этом ограничивался меньше, чем при системном устранении ТБ.

Таким образом, при хроническом воспалении на фоне системного удаления ТБ наблюдаются значительное возрастание количества кариоцитов в костном мозге с самого начала процесса, умеренное увеличение содержания лейкоцитов в периферической крови и незначительное повышение активности маркерных ферментов в лейкоцитах крови, свидетельствующие об усилении гемопоэза и снижении выхода кариоцитов в кровь по сравнению с таковыми при естественном течении воспаления. Выраженность и динамика указанных параметров также резко отличаются от таковых при хроническом воспалении на фоне локального удаления ТБ из очага, что указывает на то, что в реакциях системы крови при воспалении существенную роль играют не только ТБ очага, но и вся тучноклеточная система.

Активность ферментов в лейкоцитах крови
при хроническом воспалении на фоне системного удаления ТБ (M±m, n=6)

Сроки исследования	Миелопероксидаза, СЦК	Кислая фосфатаза, СЦК		α-Нафтилацетатэстераза	
	нейтрофилы	нейтрофилы	лимфоциты	моноциты, СЦК	Лимфоциты, %
Контроль	$\frac{2,52 \pm 0,15}{100\%}$ _	$\frac{0,56 \pm 0,06}{100\%}$ °°	$\frac{0,41 \pm 0,04}{100\%}$	$\frac{0,50 \pm 0,05}{100\%}$ °	$\frac{15,50 \pm 1,62}{100\%}$ °
6 часов	$\frac{2,53 \pm 0,11}{100,4\%}$	$\frac{0,51 \pm 0,05}{91,1\%}$	$\frac{0,71 \pm 0,07}{173,2\%}$ *°	$\frac{0,58 \pm 0,06}{116\%}$ °	$\frac{17,17 \pm 3,14}{110,8}$
24 часа	$\frac{2,63 \pm 0,14}{104,4\%}$	$\frac{0,41 \pm 0,07}{73,2\%}$	$\frac{0,43 \pm 0,07}{104,9\%}$	$\frac{0,60 \pm 0,06}{120\%}$	$\frac{17,33 \pm 2,93}{111,8\%}$
3 суток	$\frac{2,33 \pm 0,13}{92,5\%}$ _	$\frac{0,33 \pm 0,07}{58,9\%}$ _°°	$\frac{0,33 \pm 0,06}{80,5\%}$ ***°	$\frac{0,41 \pm 0,09}{82\%}$	$\frac{11,67 \pm 2,01}{75,3\%}$
7 суток	$\frac{2,00 \pm 0,12}{79,4\%}$ °	$\frac{0,42 \pm 0,04}{75,0\%}$ °°°	$\frac{0,46 \pm 0,08}{112,2\%}$	$\frac{0,43 \pm 0,06}{86\%}$ *	$\frac{12,17 \pm 1,53}{78,5\%}$ _
14 суток	$\frac{2,45 \pm 0,18}{97,2\%}$	$\frac{0,47 \pm 0,10}{83,9\%}$	$\frac{0,36 \pm 0,09}{87,8\%}$	$\frac{0,38 \pm 0,08}{76\%}$ ***	$\frac{12,00 \pm 1,26}{77,4\%}$ **
21 сутки	$\frac{2,31 \pm 0,04}{91,7\%}$ °	$\frac{0,67 \pm 0,08}{119,6\%}$	$\frac{0,45 \pm 0,04}{109,8\%}$ _	$\frac{0,47 \pm 0,05}{94\%}$	$\frac{13,33 \pm 1,69}{86\%}$
28 суток	$\frac{2,26 \pm 0,03}{89,7\%}$ **	$\frac{0,59 \pm 0,05}{105,4\%}$	$\frac{0,43 \pm 0,04}{104,9\%}$ _	$\frac{0,48 \pm 0,07}{96\%}$	$\frac{14,17 \pm 1,84}{91,4\%}$

* - $p \leq 0,05$, ** - $p \leq 0,01$, *** - $p \leq 0,001$ по сравнению с контролем;

_ - $p \leq 0,05$; ** - $p \leq 0,01$; *** - $p \leq 0,001$ - достоверное отличие от обычного течения воспаления;.

° - $p \leq 0,05$, °° - $p \leq 0,01$, °°° - $p \leq 0,001$ - достоверное отличие от воспаления с локальным удалением ТБ.

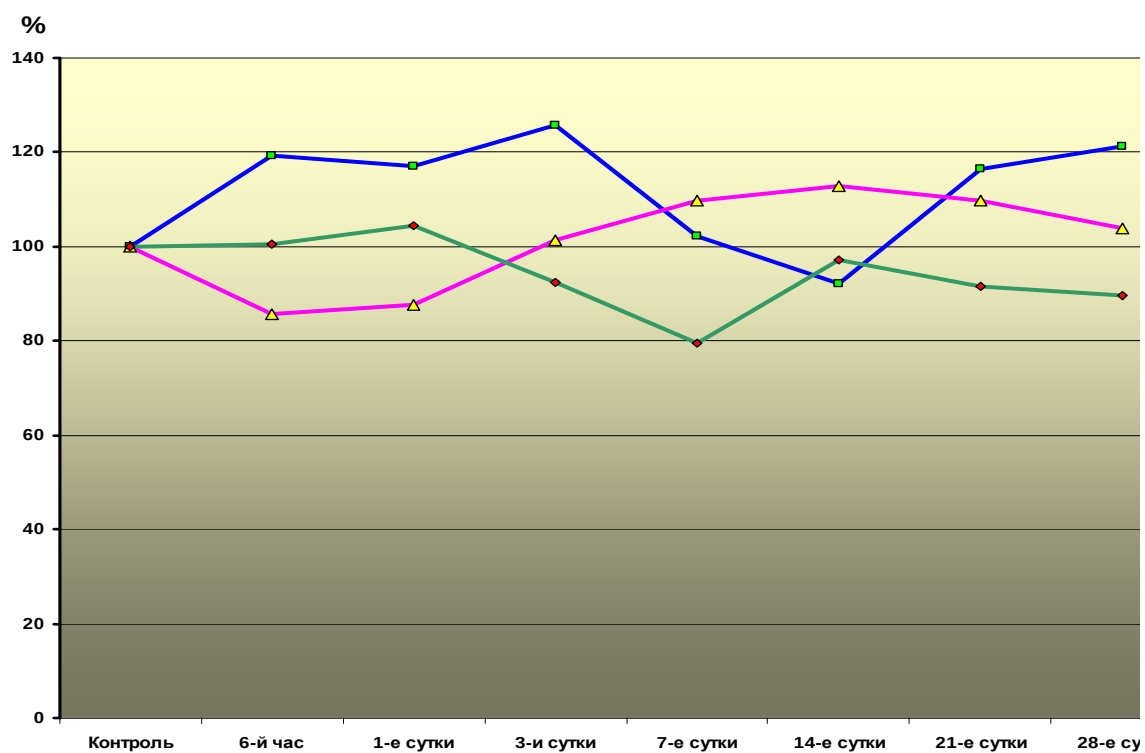


Рис. 4. Активность миелопероксидазы в нейтрофилах крови крыс при естественном течении воспаления (—■—) и при локальном (—▲—) или системном (—◆—) удалении ТБ (в % к контролю)

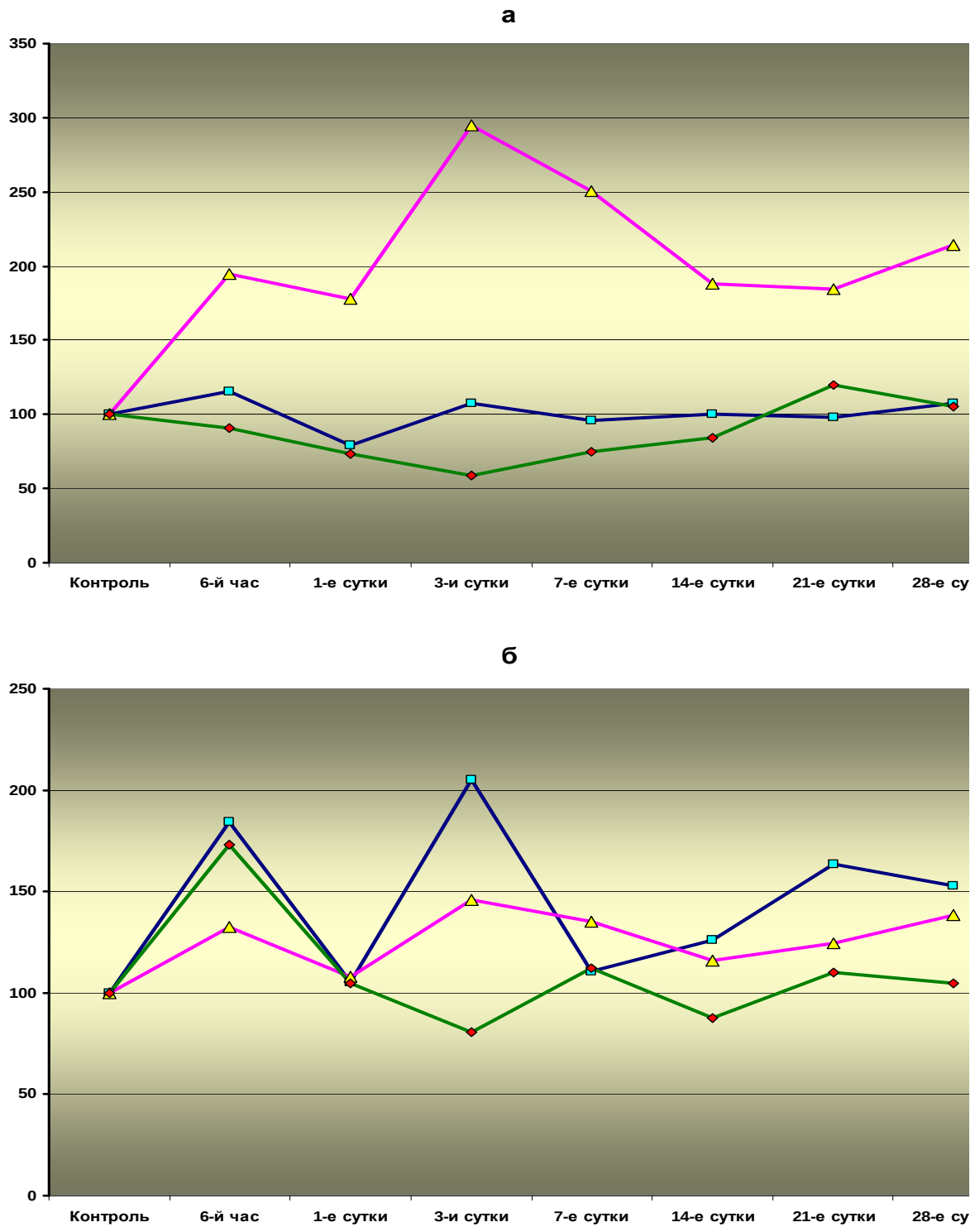


Рис.5. Активность кислой фосфатазы в нейтрофилах(а) и лимфоцитах(б) крови крыс при естественном течении воспаления(■—) и при локальном (▲—)или системном(◆—) удалении ТБ (в % к контролю)

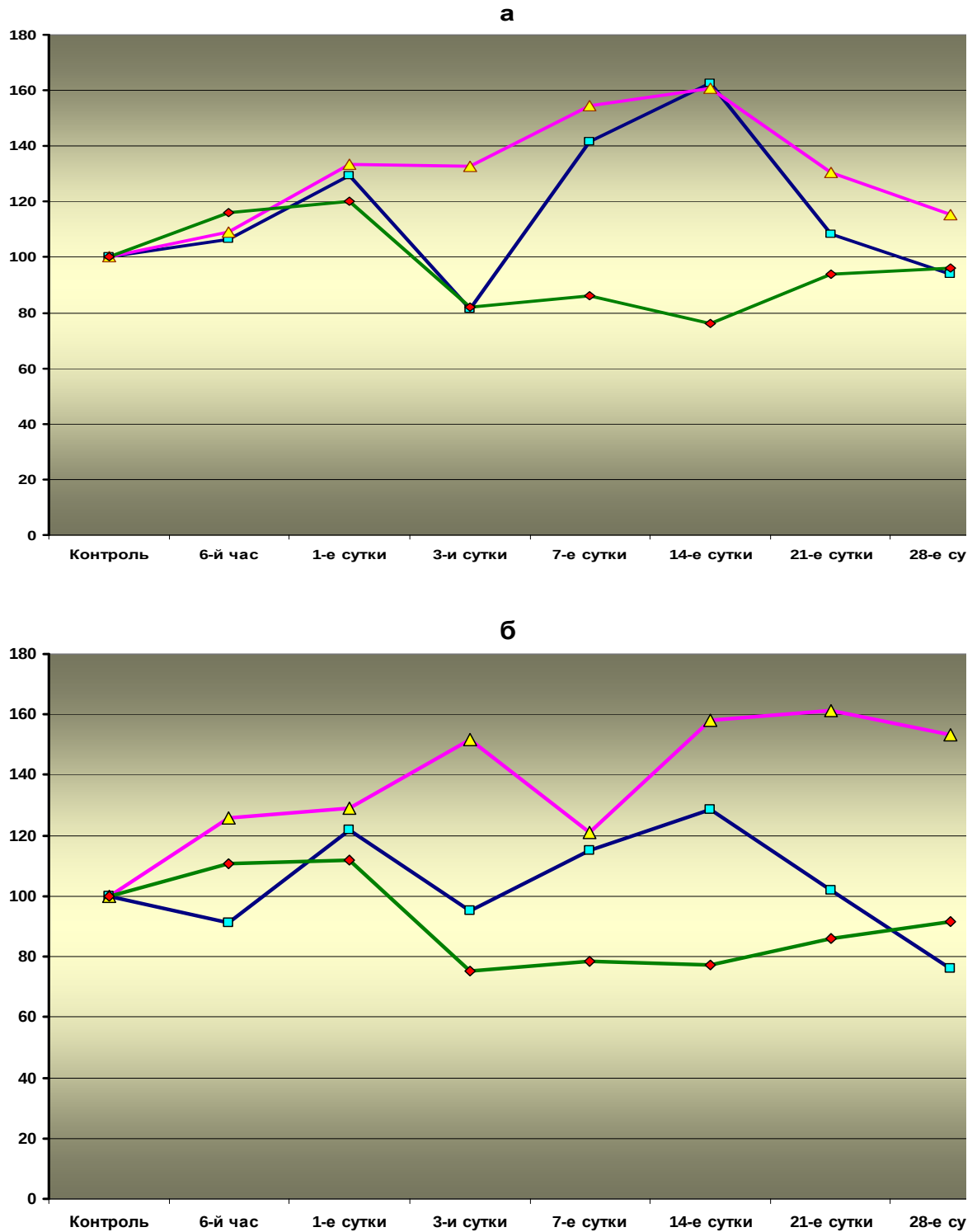


Рис 6. Активность α -нафтилацетат-эстеразы в моноцитах (а) и лимфоцитах (б) крови крыс при естественном течении воспаления (■) и при локальном (▲) или системном (◆) удалении ТБ (в % к контролю).

Выводы. Сравнительно с локальным удалением ТБ содержание фибробластов было больше почти во все сроки исследования, особенно на первые сутки и с седьмых по двадцать восьмые. Таким образом, при локальном удалении ТБ количество фибробластов в очаге резко снижается, что свидетельствует о стимулирующем действии ТБ на репарацию. При этом сдвиг пика числа фибробластов с седьмых на третьи сутки может отражать усиление хронизации процесса. Системное устранение ТБ намного меньше сказывается в отношении уменьшения содержания фибробластов. Более того в ранние сроки (первые и третьи сутки) их количество больше, чем при естественном течении процесса, что может указывать на еще большее усиление хронизации. Следовательно, при хроническом воспалении локальное удаление ТБ приводит к ослаблению и нарушению динамики репарации, ускоряя и, по-видимому, извращая ее, о чем свидетельствует ослабление ангио- и коллагеногенеза в грануляционной ткани, а системное удаление ТБ усугубляет последнее. Таким образом, системная реакция ТБ вносит свой вклад и в репаративные процессы в очаге хронического воспаления, стимулируя их.

Что касается эозинофилов, то их при системном удалении ТБ в целом больше, чем при локальном, что, по-видимому, объясняется не столь полным устранением ТБ в первом случае, а ТБ, как известно, привлекают в очаг эозинофилы [5].

В целом при хроническом воспалении на фоне системного удаления ТБ, по сравнению с локальным их устранением, в очаге наблюдаются менее выраженное снижение содержания нейтрофилов и эозинофилов, запаздывание аккумуляции макрофагов, меньшее накопление и отличие в динамике лимфоцитов, меньшее снижение содержания фибробластов и отличие их динамики, более раннее формирование грануляционной ткани, но снижение в ней ангио- и коллагеногенеза. Причем, если количественные изменения клеток могут быть объяснены тем, что при системном введении вещества 48/80 происходит не столь полное удаление ТБ, как при локальном, из будущего очага воспаления, то отличия в динамике клеток, формировании и качестве грануляционной ткани, несомненно, связаны с устранением влияний БАВ ТБ вне очага воспаления. Это показывает, что в клеточных реакциях при хроническом воспалении существенное значение имеют ТБ не только очага, но и вне очага, т.е. вся тучноклеточная система.

Таким образом, при хроническом воспалении на фоне системного удаления ТБ наблюдаются значительное возрастание количества кариоцитов в костном мозге с самого начала процесса, умеренное увеличение содержания лейкоцитов в периферической крови и незначительное повышение активности маркерных ферментов в лейкоцитах крови, свидетельствующие об усилении гемопоэза и снижении выхода кариоцитов в кровь по сравнению с таковыми при естественном течении воспаления. Выраженность и динамика

указанных параметров также резко отличаются от таковых при хроническом воспалении на фоне локального удаления ТБ из очага, что указывает на то, что в реакциях системы крови при воспалении существенную роль играют не только ТБ очага, но и вся тучноклеточная система.

Список использованных сокращений:

ТБ- тканевые базофилы

БМ- базальная мембрана

МЦР- микроциркуляторное русло

ОКК- общее количество кариоцитов

ОКЛ – общее количество лейкоцитов

ПЯН – палочкоядерные нейтрофилы

СЯН – сегментоядерные нейтрофилы

Список литературы.

1.	Липшиц Р. У. Освобождение гистамина и серотонина и проницаемость сосудов в очаге острого асептического воспаления / Р. У. Липшиц, Н. А. Клименко // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 1977. – Т. 84, №12. С. 660-664.
2.	Клименко М. О. Тучні клітини у вогнищі гострого інфекційного запалення / М. О. Клименко, С. В. Татарко // Фізіол. журн. – 1992. – Т. 38, № 1. – С. 64-68.
3.	Клименко М. О. Тучні клітини у вогнищі карагіненового гострого асептичного запалення / М. О. Клименко, О. О. Павлова // Фізіол. журн. – 1997. – Т.43, № 1-2. – С. 83-88.
4.	Клименко Н. А. Роль лейкоцитов в реакции тучных клеток очага воспаления / Н.А. Клименко // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 1993. - Т.116, № 9. – С.249-253.
5.	Клименко Н. А.. Механизмы модулирующего влияния тучных клеток на лейкоцитарную реакцию при воспалении / Н. А. Клименко, Г. Ю. Пишинов // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 1993. - Т.115, № 1. - С. 29-30.
6.	Клименко М. О. Роль тучних клітин в інфільтративних явищах при запаленні / М. О. Клименко, Г. Ю. Пишинов // Фізіол. журн. - 1997. - Т.44, № 3-4. С. 33-39.
7.	Клименко Н. А. Механизмы регулирующего влияния лейкоцитов на тучные клетки при воспалении. Роль лизосомальных протеиназ / Н. А. Клименко, Г. Ф. Козырева // Эксперим. і клін. мед. – 2001. – № 1. – С. 6-10.
8.	Клименко Н. А. Механизмы регулирующего влияния лейкоцитов на тучные клетки при воспалении. II. Роль активных форм кислорода / Н. А. Клименко, Г. Ф. Козырева // Эксперим. і клін. мед. – 2001. – № 4. – С.11-14.
9.	Клименко Н. А. Механизмы регулирующего влияния лейкоцитов на тучные клетки при воспалении. III. Роль эйкозаноидов / Н. А. Клименко, Г. Ф. Козырева // Эксперим. і клін. мед. – 2002. – № 2. – С.11-18.
10.	Клименко Н. А., Роль тучных клеток в эозинофильной реакции при воспалении / Н. А. Клименко, Н. А. Шутова // Эксперим. і клін. мед. - 2007. - № 2. - С. 18-23.
11.	Клименко Н. А. Роль эозинофилов в реакции тучных клеток при воспалении / Н. А. Клименко, Н. А. Шутова // Медицина сьогодні і завтра. – 2007. - №3. – С. 4-10.
12.	Клименко Н. А. Роль тучных клеток в репаративных явлениях при воспалении / Н. А. Клименко, С. В. Татарко // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 1995. – Т. 119, № 3. - С. 262-265.
13.	Клименко Н. А. Механизмы стимулирующего влияния тканевых базофилов на репаративные процессы при воспалении / Н.А. Клименко, С. В. Татарко //

	Морфология. – 1997. – Т. 111, № 2. – С. 69-72.
14.	Клименко М. О. Роль лейкоцитів у підвищенні проникності судин вогнища інфекційного запалення / М. О. Клименко // Фізіол. журн. - 1992. - Т. 38. - № 1. - С. 68-72.
15.	Клименко Н. А. Взаимодействие тучных клеток с лейкоцитами в повышении проницаемости сосудов очага воспаления / Н. А. Клименко // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1992. – Т. 113, № 1. - С.28-31
16.	Клименко Н. А. Проницаемость сосудов очага воспаления в облученном организме / Н. А. Клименко, Е. А. Павлова // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1997. – Т. 37.вып. 5. – С. 51 – 53
17.	Клименко Н.А. О значении лейкоцитов в повышенной сосудистой проницаемости при воспалении/ Н. А. Клименко, Е. А. Павлова // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1999. – Т. 128, № 8. – С.165-167
18.	Дыгай А.М. Воспаление и гемопоэз / А. М. Дыгай, Н. А. Клименко. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1992. – 276 с.
19.	Маянский Д. Н. Патогенетические принципы диагностики хронического воспаления / Д. Н. Маянский // Вестник АМН СССР. – 1991. – №3. – С. 50–55.
20.	Davidson A. Autoimmune diseases / A. Davidson, B. Diamond // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol.345, № 5. – P.340–350.
21.	Изменения содержания короткоцепочечных летучих жирных кислот и их альдегидов в жидкости и воздухе рта при воспалении тканей ротовой полости / Ю.А. Петрович, А. И. Воложин, Е. С. Филатова [и др.] // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2002. – №3. – С.25–26.
22.	Шубин М. Г. Медиаторные аспекты воспалительного процесса / М. Г. Шубин, М. Г. Авдеева // Арх. пат. – 1997. – №2. – С. 3–8.
23.	Ward P. A. The acute inflammatory response and its regulation / P. A. Ward, A. B. Lentsch // Arch. Surg. – 1999. – Vol. 134, № 6. – P.666–669.
24.	Чернух А.М. Воспаление: Очерки патологии и экспериментальной терапии / А. М. Чернух – М.: Медицина, 1979. – 448 с.
25.	Granulocyte and natural killer activity in the elderly / G. Di Lorenzo, C. R. Balistreri, G. Candore [et al.] // Mech. Ageing Dev. – 1999. – Vol.108. – P.25–38.
26.	Immunological changes in the elderly III. Innate immunity / L. Ginaldi, M. De Martinis, A. D'Ostilio [et al.] // Immunol. Res. – 1999. – Vol.20. – P.113–126.
27.	Meyer K. Variation of bronchoalveolar lymphocyte phenotypes with an physiologically

	normal human lungs / K. Meyer, P. Soergel // Thorax. – 1999. – Vol.54. – P.697–700.
28.	Клименко Н.А. Общие принципы противовоспалительной терапии / Н. А. Клименко // Харьк. мед. журн. – 1997. – №1. – С. 5–11.
29.	Абрамов В.В. Интеграция иммунной и нервной систем / В.В.Абрамов// Иммунология – 1999. – №3. – С. 62–64.
30.	Сибиряк С.В. Цитокины как регуляторы цитохром Р450-зависимых монооксигеназ. Теоретические и прикладные аспекты / С.В.Сибиряк // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, №2. – С. 12–21.
31.	Иммунофизиология / [Черешнев В. А., Юшков Б. Г., Климин В. Г., Лебедева Е. В.]. – Екатеринбург: УроРАН, 2002. – 258 с.
32.	Крыжановский Г.Н. Дизрегуляторная патология/ Г. Н. Крыжановский // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2002. – №3 – С.2–19.
33.	Гольдберг Е. Д. Итоги изучения механизмов регуляции кроветворения в норме и при патологии / Е. Д. Гольдберг, А. М. Дыгай, И. А. Хлусов // Вестник РАМН. – 1997. – №5. – С.56–59.
34.	Медуницын Н.В. Иммунный ответ на сложные антигены и комбинированные вакцины / Н. В. Медуницын // Иммунология. – 2001. – №1. – С.4–6.
35.	Kubes P. Leukocyte recruitment and the acute inflammatory response / P. Kubes, P. A.Ward // Brain Pathol. – 2000. – Vol.10, № 1. – P.127–135.
36.	Клименко Н.А. Дуализм реакций системы крови при воспалении / Н. А. Клименко // Эксперим. і клін. мед. – 2000. – №2. – С. 9–10.
37.	Карсонова М. И. Определение переваривающей способности лейкоцитов периферической крови человека с помощью радиометрического метода / М. И. Карсонова, Д. В. Мазуров // Иммунология. – 2001. – №1. – С. 59–60.
38.	Клименко Н.А. Современные аспекты общей патологии воспаления / Н. А. Клименко //Эксперим. і клін. медицина. – 1998. – №1. – С. 8–14.
39.	Чертков И.Л. Как обеспечивается поддержание кроветворной системы / И. Л. Чертков, Н. И. Дризе // Гематол. и трансфузиол. – 1998. – Т. 43, №4. – С. 3–8.
40.	Levy R. Vitamin C for the treatment of recurrent furunculosis in patients with impaired neutrophil functions / R. Levy, O. Shriker, A. Porath // J. Infect. Dis. – 1996. – Vol.173. – P.1502–1505.
41.	Phagocytosis and oxidative burst by neutrophils in patients with recurrent furunculosis / Z. Demirbay, E. Ekbiolu–Demiralp, T. Ergun [et al.]/ Brit. J. Dermatol. – 1998. – Vol.133, № 6. – P.1036–1038.

42.	Чертков И.Л. Взлеты и падения клеточной гематологии за три четверти века / И. Л. Чертков, Н. И. Дризе // Гематол. и трансфузиол. – 2001. – Т. 46, № 3. – С.10–14.
43.	Крючков А. Н. Физиологический стереотип воспаления (к вопросу о сущности и биологическом значении воспаления) / А. Н. Крючков // Мед. журн. России. – 1998. – №1–2. – С.132–135.
44.	Хаитов Р. М. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2000. – № 5. – С.4–7.
45.	Carlos T. M. Membrane proteins invovled in phagocyte adherence to endothelium / Т. М. Carlos, J. M. Harlan // Immunol Rev. – 1990. – № 114. – P.5–28.
46.	Абелев Г. И. Воспаление / Г. И. Абелев // Сорос. образоват. журн. – 1996. – №10. – С.28–32.
47.	Дамбаева С. В. Некоторые особенности функционирования фагоцитарной системы у больных хронической гранулематозной болезнью / С. В. Дамбаева, Д. В. Мазуров, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2002. – №2. – С.87–93.
48.	Repeated furunculosis in adult male with abnormal neutrophil activity / W. C. N. Forte, A. M.Noyoya, F.Fereira de Carvalho [et al.] // Allergol. Immunopathol. – 2000. – Vol.28, № 6. – P.328–331.
49.	Kodaki S. Selectin on activated platelets enhances neutrophil endothelial adherence in myocardial reperfusion injury / S.Kodaki, Y. Sawa, T. Sano // Circulat. Res. – 1999. – Vol.43. – P.968–973.
50.	Nuclear factor-B and arterial response to balloon injury / B. Cerceka, M. Yamashita, P. Dimayuga [et al.] // Atherosclerosis. – 1997. – Vol. 131, № 1. – P.59–66.
51.	Parry G.C.N. NF-kB mediated transcription in human monocytic cells and endothelian cells / G. C. N. Parry, N. Mackman // Trends Cardiovasc. Med. – 1998. – Vol.8, № 3. – P.138–142.
52.	Arnaout M. A. Leukocyte adhesion molecules deficiency: its structural basis, pathophysiology and implication for modulating the inflammatory response / M. A.Arnaout // Immunol. Rev. – 1990. – № 114. – P.45–180.
53.	Harlan J. M. Leukocyte adhesion deficiency syndrome: insight into the molecular basis of leukocyte emigration / J. M.Harlan // Clin. Immunol. Immunopathol. – 1993. – № 67. – P.516–524.
54.	Complement activation following oxidative stress / C. D. Collard, R. Lekowski, J. E. Jordan [et al.] // Mol. Immunol. – 1999. – Vol.36, №13–14. – P.941–948.
55.	Васильева Г.И. Кооперативное взаимодействие моно- и полинуклеарных фагоцитов,

	опосредованное моно- и нейтрофилокинами / Г. И. Васильева, И. А. Иванова, С. Ю. Тюкавкина // Иммунология. – 2000. – №5. – С.11–17.
56.	Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin / D. Michael, M. D. Kazatchkine, V. Srini [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol.34, № 10. – P.747–755.
57.	Тельнюк Я.И. Изучение особенностей функционирования иммунной системы у больных рецидивирующим фурункулезом / Я. И. Тельнюк, Н. Х. Сетдикова, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2002. – Т.23, № 4. – С.218–220.
58.	Solana R. NK cells in healthy aging / R. Solana, M. C. Alonso, J. Pena // Exp. Gerontol. – 1999. – Vol.34. – P.435–443.
59.	Solana R. NK and NK/T in human senescence / R. Solana, E. Mariani // Exp. Gerontol. – 2000. – Vol.18. – P.1630–1620.
60.	Талалаева Т.В. Механизмы взаимодействия клеток крови и сосудистой стенки в реализации воспалительного и иммунного ответов / Т. В. Талалаева// Укр. ревматол. журн. – 2001. – №3–4. – С.45–52.
61.	Фактор, ингибирующий миграцию макрофагов: цитокин, гормон, иммуномодулятор / Л. В. Ковальчук, М. В. Хорева, Л. В. Ганковская [и др.] // Иммунология. – 2000. – № 4. – С.4–9.