

**СПЕЦИФИКА ВЛИЯНИЯ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО СВЧ ИЗЛУЧЕНИЯ НА
ПРОДУКЦИЮ ЦИТОКИНОВ КЛЕТОК ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ ПРИ
ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ**

Терехов И.В., Бондарь С.С., Лищенко О.А., Парфенюк В.К.

Саратовский военно-медицинский институт (начальник профессор Громов М.С.).

Аннотация

В исследовании обсуждается влияние низкоинтенсивного СВЧ излучения на спонтанную и стимулированную продукцию цитокинов клетками цельной крови у больных в острой фазе и реконвалесцентов внебольничной пневмонии. Установлена способность однократного 20-ти минутного низкоинтенсивного СВЧ воздействия повышать в острую фазу воспаления продукцию РАИЛ-1 на 38,7% ($p=0,03$), снижать стимулированную продукцию ИЛ-1 β 26,3% ($p=0,037$), стимулированную продукцию ИЛ-8 на 56,2% ($p=0,022$), повышать угнетенную стимулированную продукцию ИЛ-10 на 27,8% ($p=0,041$). У реконвалесцентов СВЧ воздействие сопровождается увеличением угнетенной стимулированной продукции ИЛ-10 на 51,5% ($p=0,039$), которая достигает значений здоровых лиц, а так же увеличением продукции ИНФ на 12,7% и РАИЛ-1 на 20,6%, что вплотную приближает минимальную продукцию в культуре клеток больных к границам здоровых лиц.

Ключевые слова: пневмония, цитокиновый профиль, СВЧ излучение.

**FEATURES OF BIOLOGICAL EFFECT OF NONTHERMAL MICROWAVE RADIATION
ON PRODUCTION CYTOKINES BY COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA**

Terekhov I.V., Bondar S.S., Lishenjuk O.A., Parfenjuk V.K.

Saratov Military-Medical Institute, Russia

The summary

In study influence low-intensity the microwave radiation on spontaneous and stimulated production cytokines by cells of whole blood at patients in an acute phase and recover of community-acquired pneumonias is discussed. By means of twenty minutes non-thermal the microwave radiation possibility to increase in a sharp phase of an inflammation production IL-1RA on 38,7 % ($p=0,03$), to reduce stimulated production IL-1 β on 26,3 % ($p=0,037$), stimulated production IL-8 on 56,2 % ($p=0,022$), to increase depressed of stimulated production IL-10 on 27,8 % ($p=0,041$). At реконвалесцентов the microwave radiation is accompanied by increase

depressed of stimulated production IL-10 on 51,5 % ($p=0,039$) which reaches values of healthy persons and as increase in production INF γ at 12,7 % and IL-1RA on 20,6 %, that closely approaches minimal production in culture of cells of patients to borders of healthy persons.

Keywords: pneumonia, cytokines profile, microwave radiation

Введение. Заболеваемость внебольничной пневмонией является актуальной медико-социальной проблемой, важность которой определяется с одной стороны высокой заболеваемостью населения, а с другой, высокой частотой осложнений, несмотря на применение в клинике новых химиотерапевтических средств. Одним из путей улучшения исходов указанного заболевания и снижения осложнений является активация саногенного потенциала организма, который в ряде случаев оказывается недостаточным для эффективного преодоления патологического процесса.

Одним из факторов, способных активировать механизмы саногенеза организма человека, является крайневысокочастотное (КВЧ) излучение в диапазоне 42-65 ГГц. Указанный диапазон частот, применяемый в клинике при лечении разнообразной патологии, получил название «крайневысокочастотная терапия». К настоящему времени опубликовано свыше 2500 работ, посвященных использованию данного лечебного метода в клинике [1].

В конце 90-х годов была выдвинута гипотеза о наличии у водосодержащих сред частот резонансной прозрачности в КВЧ и СВЧ диапазонах, на которых водные среды «прозрачны» для внешних низкоинтенсивных излучений. При этом, внешнее резонансное излучение способно модифицировать структуру надмолекулярных водных образований (кластеров), влияя, таким образом, на все процессы, протекающие с участием воды [2].

Целью исследования являлось изучения особенностей влияния СВЧ излучения на частоте 1000 МГц на спонтанную и митоген-индуцированную продукцию цитокинов клеток цельной крови у больных ВП.

Материалы и методы исследования.

Исследование проведено на базе городского пульмонологического центра г.Саратова (МУЗ «8 ГКБ») и клиники терапии Саратовского военно-медицинского института. В исследование включено 30 больных обоего пола с внебольничной пневмонией нетяжелого и средне-тяжелого течения заболевания в возрасте 30-50 лет, без тяжелой сопутствующей патологии внутренних органов, поступившие в клинику в первые сутки заболевания [3]. Критерием исключения больных из исследования являлось наличие декомпенсированной сердечной недостаточности, дыхательной недостаточности III степени, злокачественных новообразований, сопутствующей воспалительной патологии других органов (желудочно-

кишечного тракта, мочевыводящей системы и т.п.). Кровь для исследования забиралась при поступлении больного в стационар и на 20-е сутки заболевания, перед выпиской.

В процессе исследования была сформирована основная группа и группа контроля. Основная группа включала подгруппу больных в острой стадии (1-5 сутки заболевания) и стадии реконвалесценции (17-20 сутки). Группа контроля состояла из 50 здоровых лиц обоего пола, доноров крови, в возрасте 30-50 лет.

Исследование цитокинового профиля у обследованных проводилось с использованием наборов реагентов для культивирования и митогенной активации клеток цельной крови «Цитокин-стимул-бест» производства ЗАО «Вектор Бест» в условиях спонтанной и стимулированной продукции. В состав наборов входят флаконы со стерильной питательной средой ДМЕМ, а так же флаконы со стерильным комплексным лиофилизированным митогеном, содержащим фитогемагглютинин, конканавалин А и липополисахарид.

В настоящем исследовании была изучена продукция клетками цельной крови следующих интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-10, рецепторного антагониста интерлейкина-1 (РАИЛ-1), а так же интерферона-гамма (ИНФ γ).

В качестве источника электромагнитного излучения был использован аппарат низкоинтенсивной СВЧ терапии «Акватон 02», разработанный научно-производственной фирмой «Телемак», г. Саратов. Рассчитанное значение плотности потока мощности СВЧ излучения оставило 0,02 мкВт/см², при этом облучение образцов крови осуществлялось в течение 20 минут, после чего они помещались в термостат (37 °С) на 24 часа. По окончании инкубации клетки крови осаждались центрифугированием при 3000 G в течение 10 минут, после чего осуществляли отбор супернатанта для проведения анализа, при этом использовали наборы для ИФА ЗАО «Вектор-Бест».

Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 7.0. В процессе исследования рассчитывалась медиана выборки (Me) а так же 25 и 75 процентиля выборки (25%; 75%). Для сравнения средних значений в группах использовался непараметрический аналог однофакторного дисперсионного анализа – тест Краскела-Уоллиса (Kruskall-Wallis test).

Результаты исследования.

В табл.1 представлены результаты оценки цитокинового профиля у больных ВП в острой фазе заболевания. Анализ полученных данных свидетельствует, что острая фаза заболевания сопровождается увеличением спонтанной продукции ИЛ-1 β в 3,3 раза, ИЛ-2 в 17,3 раза, ИЛ-8 в 3,9 раза, ИЛ-10 в 2,2 раза, РАИЛ-1 в 3,5 раза, ИНФ γ в 10 раз в сравнении со здоровыми лицами. При этом митоген-стимулированная продукция

большинства цитокинов у больных соответствовала таковой здоровых лиц, за исключением продукции ИЛ-1 β , которая сопровождалась усилением в 2,1 раза в сравнении со здоровыми лицами ($p=0,018$).

В этих условиях СВЧ воздействие на спонтанную продукцию цитокинов характеризовалось статистически значимым усилением спонтанной продукции ИЛ-1 β на 38,1% ($p=0,033$), сопровождавшееся повышением продукции РАИЛ-1 на 38,7% ($p=0,03$). Кроме этого было отмечено повышение ИЛ-10 на 10,3% ($p=0,052$) и тенденция к повышению продукции ИНФ γ .

Влияние СВЧ излучения на стимулированную продукцию цитокинов клетками цельной крови выразилось в снижении стимулированной продукции ИЛ-1 β на 26,3% ($p=0,037$), снижении продукции ИЛ-8 на 56,2% ($p=0,022$), повышении продукции ИЛ-10 на 27,8% ($p=0,041$), продукции РАИЛ-1 на 38,3% ($p=0,03$), продукции ИНФ γ на 16,4% ($p=0,048$). При этом продукция ИЛ-2 под влиянием СВЧ воздействия оставалась практически неизменной.

Таким образом, воздействие на культуру клеток цельной крови низкоинтенсивного СВЧ излучения сопровождается усилением спонтанной продукции ИЛ-1 β , которое компенсируется продукцией его рецепторного антагониста. Отмечающаяся тенденция к повышению спонтанной продукции ИЛ-2, ИЛ-10 и ИНФ свидетельствует о контролируемой активации клеточного звена иммунитета и мягком иммунорегулирующем действии СВЧ излучения.

Более выраженные изменения наблюдаются при СВЧ воздействии на культуры клеток находящиеся в условиях митогенной стимуляции, т.е. в условиях мощного воздействия на них факторов, вызывающих значительную активацию синтеза медиаторов воспаления. В этом случае, соответствующему развитию мощной воспалительной реакции, наблюдаемой например, при сепсисе, СВЧ излучение является достаточно сильным фактором, ограничивающим действие митогенов. При этом излучение в большинстве случаев ограничивает максимальную продукцию клетками конкретного цитокина, способно повышать продукцию его в условиях исходно низкого синтеза. Таким образом, излучение выступает в качестве «гармонизатора» продукции рассматриваемых клеточных медиаторов в условиях их митоген-стимулированной продукции.

Особенности продукции клетками цельной крови цитокинов у реконвалесцентов внебольничной пневмонии представлены в табл.2.

Разрешение воспалительных изменений в легких закономерно сопровождаются снижением спонтанной продукции цитокинов. Однако, не смотря на значительную нормализацию клинико-лабораторной картины заболевания и разрешение

инфильтративных изменений в легких, сохраняется высокой продукцией клетками таких медиаторов воспаления как ИЛ-2, ИЛ-10 и ИНФ γ , что указывает на незавершенность воспалительного процесса у реконвалесцентов. При этом продукция ИЛ-2, ключевого фактора роста и дифференцировки Т и В лимфоцитов, превышает контрольную в 6,3 раза ($p=0,0035$), продукция основного противовоспалительного цитокина - ИЛ-10 на 31,5% ($p=0,047$), продукция ИНФ γ , стимулирующего клеточный иммунитет и активирующего макрофаги, Th₁ и NK клетки, превышает контрольную в 4,5 раза ($p=0,011$). Таким образом, стадия реконвалесценции ВП характеризуется сохранением активации клеточного звена иммунитета, что определяет повышенный уровень неспецифической резистентности организма.

Воздействие СВЧ излучения на клетки цельной крови реконвалесцентов ВП сопровождается статистически значимым ростом продукции ИЛ-2 на 26,2% ($p=0,042$) и снижением продукции ИЛ-10 на 14,7% ($p=0,052$), практически не изменяя продукцию остальных цитокинов. При этом следует заметить, что продукция ИЛ-10 снижается неравномерно. Так, в исследуемой популяции клеток, воздействие ЭМИ сопровождается ограничением максимальных значений продукции, тогда как минимальные значения продукции сохраняются на соответствующем уровне в необлученных культурах. Анализ свидетельствует, что рассматриваемое воздействие в 1,9 раза ограничивает максимальную продукцию цитокинов (ограничивая минимальный уровень лишь на 12,7%). Указанная особенность биологического действия СВЧ излучения позволяет говорить о наличии оптимального базового уровня продукции ИЛ-10 в данных условиях жизнедеятельности клеток и стремлении клеток к формированию определенного баланса Th₁/Th₂ типа иммунного ответа.

Таким образом, биологическое действие ЭМИ, проявляется повышением продукции ИЛ-2, на фоне высокой концентрации ИЛ-10, и стабильном уровне ИНФ γ , что является следствием активации Th₂ типа иммунного ответа.

Особенности митоген-стимулированной продукции цитокинов у реконвалесцентов ВП заключаются в снижении в сравнении с ОФ заболевания продукции ИЛ-1 β на 37,4% ($p=0,042$), продукции ИЛ-10 на 64% ($p=0,036$), продукции РАИЛ-1 в 1,9 раза ($p=0,027$), при этом продукция ИЛ-8 возросла на 18,9% ($p=0,048$). Несмотря на имеющее место снижение продукции указанных медиаторов воспаления, стимулированная продукция ИЛ-1 β статистически значимо превышала контрольные значения в 1,6 раза ($p=0,047$), продукция противовоспалительного медиатора - ИЛ-10 характеризовалась снижением на 62,3% в сравнении с контролем ($p=0,047$), ИНФ – на 17,5% ($p=0,055$).

Таким образом, у реконвалесцентов ВП сохраняется дисфункция стимулированной

активности клеток цельной крови, с тенденцией к ослаблению противовоспалительных влияний и смещением акцента в сторону медиаторов острой фазы воспаления. Результаты исследования свидетельствуют об изменении реактивности клеток цельной крови под влиянием патологического процесса у больных ВП.

Проводимое на этом фоне СВЧ воздействие сопровождается увеличением стимулированной продукции ИЛ-10 на 51,5% ($p=0,039$), которая достигает значений здоровых лиц, а так же увеличением продукции ИНФ на 12,7%, так же достигающей значений группы контроля. При этом так же отмечается увеличение минимальной продукции РАИЛ-1 на 20,6%, что вплотную приближает минимальную продукцию в культуре клеток больных к границам здоровых лиц. Продукция ИЛ-1 β и ИЛ-8 под влиянием излучения существенных изменений не претерпевает.

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что низкоинтенсивное кратковременное воздействие СВЧ излучением в условиях измененной реактивности клеток крови сопровождается тенденцией к восстановлению баланса продукции про и противовоспалительных медиаторов.

Обсуждение результатов исследования. Клиническая картина современной внебольничной пневмонии, характеризуется умеренным или малосимптомным течением у значительного количества больных. Как правило, этому соответствует умеренный лейкоцитоз, умеренные изменения белков острой фазы, лихорадка, не превышающая 38 °С и т.п. симптомы. Возможно, что подобному формированию клинических проявлений заболевания способствует широкое распространение антибиотиков и раннее их использование в сочетании с противовоспалительными средствами на догоспитальном этапе, а так же на доклинических стадиях заболевания. При этом у таких больных рентгенологически выявляются «полноценные» инфильтративные изменения в легких, объем которых, до известной степени, как правило, имеет слабую связь с выраженностью клинической картины заболевания.

В этой связи результаты проведенного исследования, свидетельствующие о формировании у больных ВП умеренного иммунологического ответа, представляются логичными. Анализ результатов проведенного исследования выявил сравнительно невысокую спонтанную продукцию ИЛ-1, основного медиатора ОФ воспаления и практически равную ему продукцию ИЛ-10, основного противовоспалительного медиатора воспаления.

При этом, принимая за 100% реактивность клеток, находящихся в условиях стимуляции их митогенами, клетки цельной крови больных ВП характеризуются низкой реактивностью в условиях их спонтанной активности, в отношении провоспалительных

медиаторов, которая для ИЛ-1 β составляет всего лишь 0,98%, а ИЛ-8 0,36% от возможной. На этом фоне продукция ИЛ-10, тормозящего протекание острофазового ответа достигает 16,4% от возможной.

Таким образом, в острую фазу заболевания имеет место низкая реактивность клеток цельной крови, что позволяет говорить о формировании на иммунологическом уровне тормозящего стимула в ОФ. Данный факт может служить объяснением большого числа затяжных и атипичных форм заболевания, наблюдаемых в настоящее время, т.к. для полноценного формирования саногенетических реакций необходима соответствующая полноценная активация всех ключевых участников воспалительного процесса.

Анализ биологического действия кратковременного СВЧ облучения на спонтанную функциональную активность клеток цельной крови у больных внебольничной пневмонией показал, что кратковременное СВЧ воздействие в ОФ заболевания способствует повышению реактивности клеток цельной крови, что проявляется, в первую очередь, увеличением продукции ИЛ-1 β , с 0,98% до 2% от потенциально возможного.

Использование митогена, являющегося для клетки мощным стрессором, запускающим механизмы продукции цитокинов, резко повышает реактивность клетки, вплоть до максимально возможного уровня. Такие условия возникают, например, при мощной бактериальной инвазии, провоцирующей развитие системной воспалительной реакции. В этих условиях однократное кратковременное СВЧ воздействие способствует снижению повышенной реактивности и приближению ее к границам нормы, в особенности это касается ограничения максимальной продукции клетками ИЛ-1 β (с 4670,5 пг/мл до 2781,0 пг/мл), составляющего 70% при облучении.

Касаясь механизма биологического действия СВЧ излучения на функциональную активность лейкоцитов, следует предполагать способность указанного фактора модифицировать трансдукцию рецепторных сигналов и влиять на процессы транскрипции в ядре.

При этом мощности СВЧ излучения, используемого в исследовании, недостаточно даже для минимального нагрева тканей, т.е. для развития теплового эффекта. Воздействие низкоинтенсивного излучения сопровождается поглощением энергии СВЧ поля связанной водой боковых групп белков, в результате чего такое воздействие способно облегчать конформационные изменения в молекулах, в особенности таких, активность которых определяется именно конформационными изменениями.

Учитывая, что максимальные эффекты СВЧ воздействия затрагивают продукцию ИЛ-1 β , ИЛ-10 и РАИЛ-1, а так же тот факт, что биологические эффекты существенно зависят от фона, очевидно, что существуют как минимум две точки приложения указанного

фактора.

Одной из точек приложения может являться JAK-STAT система (внутриклеточная сигнальная система Янус-киназа и STAT-белков - транскрипционных факторов), и в частности JAK1 киназа, и STAT1 белок, активируемых семейством gp-130 цитокинов (ИЛ-10, ИНФ γ и др.). При этом связывание цитокина с соответствующим рецептором сопровождается активацией JAK киназы, с последующим фосфорилированием одного из STAT белков – представляющих собой транскрипционные факторы, после чего активированные факторы транскрипции транслоцируясь в ядро активируют процесс транскрипции и синтез соответствующих медиаторов. Следует заметить, что в клетке имеется сложная система контроля активности JAK-STAT системы, включающая протеиновые тирозинфосфатазы, активирующие JAK киназы, супрессоры соответствующих киназ и STAT белков, а так же убиквитин-протеасомный путь модификации активности рассматриваемой системы.

Для синтеза ИЛ-1 β необходима активация мембранных Toll-like рецепторов либо внутриклеточных NLR рецепторов, что сопровождается активацией ядерного фактора транскрипции NF-kB и экспрессией генов провоспалительных цитокинов. Причем активация ядерного фактора NF-kB производится путем фосфорилирования ингибитора данного фактора, с которым транскрипционный фактор связан, соответствующей киназой (например MAP киназы). Кроме этого активация указанных рецепторов сопровождается увеличением внутриклеточного содержания каспазы-1, расщепляющей предшественник ИЛ-1 β , что приводит к увеличению секреции в межклеточное пространство биологически активной формы ИЛ-1 β .

Таким образом, можно предположить, что эффекторными звеньями СВЧ воздействия являются киназы (например JAK и митоген-индуцируемые MAP-киназы), модификация активности которых способна существенно менять активность транскрипционных факторов, таких как STAT и NF-kB, с последующим существенным изменением продукции цитокинов клетками. При этом сложные нелинейные взаимоотношения между различными внутриклеточными системами, имеющие место внутри клетки, определяют особенности биологического действия низкоинтенсивного СВЧ излучения.

Таблица 1

Цитокиновый профиль острой фазы внебольничной пневмонии

| Цитокины, пг/мл | Режим воздействия | Спонтанная продукция | | | Стимулированная продукция | | |
|-------------------------------|----------------------|----------------------|--------|--------|------------------------------|--------|--------|
| | | Ме | 25% | 75% | Ме | 25% | 75% |
| ИЛ-1β | 0 | 10,0 | 0,5 | 15,0 | 1623,0 | 707,0 | 4321,0 |
| | 1 | 33,0 | 28,5 | 37,5 | 3342,5 | 2280,0 | 4670,5 |
| | 2 | 53,5 | 50,0 | 58,5 | 2647,5 | 2447,5 | 2781,0 |
| ИЛ-2 | 0 | 2,3 | 0,9 | 3,2 | 48,0 | 28,0 | 90,0 |
| | 1 | 17,3 | 16,2 | 18,7 | 50,0 | 46,5 | 57,0 |
| | 2 | 18,0 | 16,7 | 18,7 | 45,7 | 45,1 | 51,7 |
| ИЛ-8 | 0 | 3 | 1,6 | 5,5 | 3110 | 1980,0 | 4580,0 |
| | 1 | 11,9 | 9,7 | 12,5 | 3343,0 | 1261,0 | 5452,5 |
| | 2 | 12,8 | 12,2 | 13,1 | 2139,5 | 1482,0 | 2752,5 |
| ИЛ-10 | 0 | 14,3 | 0,9 | 23,5 | 190,5 | 66,0 | 335,0 |
| | 1 | 31,5 | 29 | 34,5 | 192,0 | 147,0 | 242,5 |
| | 2 | 34,5 | 29 | 40 | 266,0 | 258,0 | 304,0 |
| РАИЛ-1 | 0 | 570,0 | 300,0 | 1100,0 | 2260,0 | 1410,0 | 3510,0 |
| | 1 | 2000,8 | 1754,8 | 2808,0 | 2763,0 | 2324,0 | 3374,0 |
| | 2 | 3256 | 2618,8 | 3684,0 | 4480,0 | 4419,0 | 4514,0 |
| ИНФγ | 0 | 3,5 | 1,5 | 5,0 | 780,0 | 290,5 | 980,1 |
| | 1 | 13,1 | 11,8 | 17,8 | 1046,0 | 1025,0 | 1085,0 |
| | 2 | 14,6 | 13,8 | 15,9 | 1252,5 | 1241,5 | 1262,5 |

Таблица 2

Цитокиновый профиль реконвалесцентов внебольничной пневмонии

| Цитокины, пг/мл | Режим воздействия | Спонтанная продукция | | | Стимулированная продукция | | |
|-------------------------------|----------------------|-------------------------|-----|------|------------------------------|-------|--------|
| | | Ме | 25% | 75% | Ме | 25% | 75% |
| ИЛ-1β | 0 | 10,0 | 0,5 | 15,0 | 1623,0 | 707,0 | 4321,0 |

| | | | | | | | |
|---------------|---|-------|-------|--------|--------|--------|--------|
| | 1 | 15,0 | 6,5 | 20,3 | 2514,0 | 2241,0 | 3214,0 |
| | 2 | 17,2 | 6,8 | 22,5 | 2759,5 | 2343,5 | 3605,5 |
| ИЛ-2 | 0 | 2,3 | 0,9 | 3,2 | 48,0 | 28,0 | 90,0 |
| | 1 | 14,5 | 12,2 | 16,7 | 47,0 | 39,0 | 56,0 |
| | 2 | 18,3 | 17,7 | 18,9 | 50,2 | 44,9 | 58,8 |
| ИЛ-8 | 0 | 3,0 | 1,6 | 5,5 | 3110,0 | 1980,0 | 4580,0 |
| | 1 | 5,3 | 4,8 | 6,3 | 4125,0 | 2566,0 | 5125,0 |
| | 2 | 6,3 | 5,9 | 6,8 | 3907,5 | 2630,0 | 5103,0 |
| ИЛ-10 | 0 | 14,0 | 1,0 | 23,0 | 190,0 | 66,0 | 335,0 |
| | 1 | 20,4 | 18,9 | 35,4 | 117,0 | 98,0 | 146,0 |
| | 2 | 17,4 | 16,5 | 18,6 | 241,0 | 176,0 | 266,5 |
| РАИЛ-1 | 0 | 570,0 | 300,0 | 1100,0 | 2060,0 | 1410,0 | 2110,0 |
| | 1 | 766,5 | 534 | 1089 | 1407,0 | 1087,0 | 1521,0 |
| | 2 | 724,5 | 671,2 | 787,5 | 1461,0 | 1369,5 | 1665,5 |
| ИНФγ | 0 | 3,5 | 1,5 | 5,0 | 780,0 | 290,5 | 980,1 |
| | 1 | 15,6 | 14,2 | 18,2 | 1089,0 | 1025,0 | 1521,0 |
| | 2 | 14,7 | 13,2 | 16,2 | 1247,5 | 1161,0 | 1629,0 |

Список литературы

1. Кетлинский, С.А. Цитокины /С.А.Кетлинский, А.С.Симбирцев.- СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2008.-552 с.
2. Пальцев, М.А. Межклеточные взаимодействия /М.А.Пальцев, А.А.Иванов, С.Е.Северин. -М.: Медицина, 2003.-288 с.
3. Петросян, В.И. Резонансное излучение воды в радиодиапазоне /В.И.Петросян //Письма в ЖТФ.- 2005.- Т.31, Вып. 23.- С.29-33.
4. Роль молекулярно-волновых процессов в природе и их использование для контроля и коррекции состояния экологических систем / В.И.Петросян, Н.И.Синицын, В.А.Ёлкин и др. //Биомедицинская радиоэлектроника.- 2001.-№5-6.- С. 62-129.
5. Ушаков, И.Б. Реактивность и резистентность организма млекопитающих /И.Б.Ушаков, А.С.Штемберг, А.В.Шафиркин. -М.: Наука, 2007.-493 с.
6. Чукова, Ю.П. Эффекты слабых воздействий. Термодинамический, экспериментальный (биологический и медицинский), социальный, законодательный, международный и философский аспекты проблемы /Ю.П.Чукова. -М.: Компания «Алес», 2002.-426 с.
7. Чучалин, А.Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике /А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Л.С. Страчунский и др. - М.:ООО "Издательский дом "М-Вести", 2006.-76 с.
8. Шилов, В.Н. Молекулярные механизмы структурного гомеостаза /В.Н.Шилов. -М.: «Интерсигнал», 2006.-288 с.
9. Expression of inducible nitric oxide synthase and inflammatory cytokines in alveolar macrophages of ARDS following sepsis / A.Kobayashi, S.Hashimoto, K.Kooguchi et al. //Chest. - 1998 - Vol.113, N6. - P.1632-1639.