

А.В. Мельник

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЦЕССОВ ВОСПАЛЕНИЯ КАК ОТВЕТНОЙ РЕАКЦИИ МОНОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ НА СТРЕСС ПРИ ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫХ ТРАВМ И ОПУХОЛЕЙ МОЗГА

На организм жителей Донецкого региона постоянно оказывается внешнее техногенное воздействие, которое накладывает свой отпечаток на формирование устойчивых патофизиологических механизмов воспаления в комплексе эндогенных стрессовых агентов. Этот процесс приводит к формированию хронического стресса и служит негативным фактором, на фоне которого реализуется течение воспалительных или иных процессов у человека. Совпадая по времени с черепно-мозговой травмой, развитием неопластического процесса в головном мозге и их хирургическим лечением, этот прессинг может приводить к состоянию гипоксии и дополнительному расходованию резервных возможностей гомеостатических систем человека, в первую очередь – его моноцитарно-макрофагальной системы [1, 2].

Исследования, проведенные в последние годы, свидетельствуют о том, что реакция организма на стресс сопровождается угнетением функциональной активности его различных систем [3] и, в первую очередь, влияет на самый первый этап – этап инициации иммунного ответа [3-6].

Если в результате стрессового воздействия возникает истощение приспособительных механизмов иммунной системы, то в организме начинает формироваться комплекс изменений, который проявляется как вторичное иммунодефицитное состояние. Первичная обработка антигена макрофагами с последующей презентацией его хелперам является весьма ранимым и уязвимым для внешних факторов звеном в цепи протекания иммунологических реакций. Патофизиологические изменения в ходе таких реакций являются одной из этиологических причин развития иммунозависимых заболеваний, и должны учитываться при оценке ожидаемой реакции организма на любое чрезвычайное воздействие, будь это травма, стресс или другой внешний неблагоприятный фактор [7].

Исходя из результатов анализа ряда отечественных и зарубежных публикаций по этой проблеме [3, 4, 8], можно утверждать, что до настоящего времени остается открытым вопрос о характере патофизиологических изменений на уровне моноцитарно-макрофагальной системы неспецифической защиты организма в ответ на сочетанное влияние внешнего и эндогенного стрессовых факторов. Прежде всего, это касается ситуаций, возникающих при черепно-мозговых травмах или онкологических заболеваниях мозга и проводимого по поводу них хирургического вмешательства. До появления компактных и надежных тест-систем, у таких больных для подтверждения диагноза возможного иммунодефицита было возможно проведение лабораторного иммунологического обследования рутинными методами с большой долей субъективизма при их оценке. Так, для исследования состояния неспецифической реактивности больных традиционно изучаются показатель фагоцитоза, фагоцитарное число, завершенность фагоцитоза по методу Е.А. Коста, М.И. Стенко с использованием *Stafilococcus aureus*, штамм 209 [9].

Кроме того, широко используется метод иммунологического изучения функции неспецифической резистентности организма путем постановки теста с нитросиним тетразолием (НСТ-тест). Реакция восстановления нитросинего тетразолия в полиморфно-ядерных лейкоцитах в настоящее время является информативным методом для оценки их фагоцитарной и метаболической активности как при инфекционной, так и при хирургической патологии [5].

Как правило, иммунологические исследования проводятся в течение нескольких дней или даже одной недели, что снижает их ценность для

оперативного реагирования на стрессовое воздействие, где счет времени идет на минуты. Поэтому лабораторные результаты не всегда могут быть учтены в комплексе, что не позволяет максимально полно оценить взаимосвязь выявленных проявлений иммунопатогенеза на формирование последствий патофизиологического процесса стрессового поражения организма при черепно-мозговой травме, онкологическом процессе в мозгу и при хирургическом лечении [10, 11].

Наряду с расшифровкой характера иммунодефицитных состояний у пациентов с указанной выше патологией практически значимой задачей является поиск модификаторов биологических реакций, действие которых направлено не только на иммунные, но и на другие клетки и системы организма, а также коррекция имеющихся место при этом патофизиологических сдвигов [12].

В результате анализа литературных данных было отмечено, что патофизиологические изменения в организме человека на этапе инициации иммунного ответа являются одной из этиологических причин развития иммунозависимых заболеваний, и должны учитываться при оценке ожидаемой реакции организма на стресс на фоне травматического поражения головного мозга или развивающегося неопластического процесса в мозгу [2, 7, 10].

Важным инструментом иммунной системы, реализующим формирование иммунного ответа организма человека на этапе его инициализации, является группа иммунорегуляторных пептидов, которые имеют общее название: цитокины или интерлейкины (ИЛ) [12, 13].

Проведенный анализ отечественных и зарубежных литературных источников показал, что в настоящее время во врачебной практике проводятся комплексные современные иммунологические исследования у пациентов с разными видами патологии, перенесших стресс, которые позволяют сделать заключение о наличии или отсутствии различий в чувствительности моноцитарно-макрофагальной системы человека к чрезвычайным факторам. Однако, они не несут при этом системного подхода. [8].

Существующие представления о патофизиологических механизмах реализации иммунного ответа на этапе инициации иммунного ответа предполагают, что макрофаги могут находиться в спокойном или активированном состоянии [3, 9]. Активаторами макрофагов служат компоненты комплемента, антигены, иммуноглобулины разных классов, иммунные комплексы, лимфокины, бактериальные корпускулы многих видов микроорганизмов и эндотоксины. Активиро-

ванные макрофаги отличаются от неактивированных макрофагов морфологическими признаками и функциональным свойствам. Они значительно больше в размерах и имеют повышенные способности к адгезии, фагоцитозу и деградации захваченных частиц [7].

В основном секретируемые макрофагами фактор некроза опухоли – α (ФНО- α) и ИЛ- 1β активируют клетки крови (нейтрофилы, моноциты, эозинофилы, базофилы, тромбоциты), клетки соединительной ткани (тучные клетки) и эндотелий. Интерлейкин-6 стимулирует в гепатоцитах синтез белков острой фазы и ингибирует апоптоз [7, 14, 15]. Интерферон- γ активирует макрофаги и натуральные киллеры. Эти клетки объединяют в группу воспалительных, так как они легко и быстро включаются в воспалительный процесс, секретируя большое количество медиаторов воспаления. Молекулы клеточной адгезии из суперсемейства иммуноглобулинов (селектины, интегрины, адресины и др.) вызывают вначале прилипание клеток крови к клеткам эндотелия, а затем под влиянием хемокинов обеспечивают проникновение этих клеток через стенку сосуда и эмиграцию в очаг воспаления [7, 16, 17, 18]. Их протеолитическими каскадами запускается процесс свертывания крови, фибринолиз, активация комплемента, образование кининов. Совместно с гистамином и ФНО- α они запускают дегрануляцию лейкоцитов. Протеазы из дегранулированных лейкоцитов, в свою очередь, осуществляют запуск воспалительных и иммунных каскадов [19].

В процессе реализации иммунного ответа макрофаги могут выделять сами или модулироваться различными эндогенными медиаторами и факторами, которые выделяются иммунокомпетентными клетками: ИЛ- 1β , ИЛ-6, ФНО- α и др. Они также способны непосредственно синтезировать и секретировать большое количество биологически активных веществ. Среди них можно отметить следующие биологически активные вещества: гидролитические ферменты, их ингибиторы, продукты окисления арахидоновой кислоты, компоненты комплемента, факторы коагуляции, медиаторы и др. [7].

В настоящее время известно более 100 биологически активных веществ, секретируемых моноцитами/макрофагами. К ним можно отнести медиаторы воспаления и иммуномодуляции: ФНО- α , интерлейкины (ИЛ- 1β , ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-8), интерферон, лизоцим, фактор активации нейтрофилов, компоненты комплемента и др. [6].

Собственно цитокины в организме человека продуцируются клетками иммунной системы под воздействием антигенов. Так, моноцитами и макрофагами на фоне антигенной стимуля-

ции продуцируются такие клеточные медиаторы воспаления, как ИЛ 2, 3, 6, 8, 10 и др., а совместно с глиальными клетками они являются основными продуцентами ИЛ-1 β [6, 11]. Тканевыми макрофагами и моноцитами в зоне остро-го воспаления при опухолях мозга образуется ФНО- α , который способствует цитолизу злокачественных клеток [11, 12].

При развитии тяжелых септических процессов, в том числе, при перифокальном воспалении при опухолях мозга, в системный кровоток способны проникать ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, другие же цитокины не выходят в системную циркуляцию и действуют локально [6, 11].

Интерлейкин-2 вырабатывается Т-лимфоцитами и представляет собой белок, чувствительный к действию протеаз. Рецепторы к ИЛ-2 представлены на мембранах различных субпопуляций Т-лимфоцитов, а сам ИЛ-2 стимулирует продукцию иммуноглобулинов опосредованно за счет активации образования Т-хелперами интерферона [2, 11].

Интерлейкин-3 представляет собой гликопротеид, который продуцируется клетками костного мозга и усиливает пролиферацию предшественников клеток гранулоцитарного ряда, а также полипотентных клеток-предшественников эритроидного и лимфоидного ростков кроветворения [2, 11].

Интерлейкин-6 входит в группу цитокинов, называемую «семейством ИЛ-6». Помимо ИЛ-6, в это семейство входят онкостатин М и лейкозингибирующий фактор. ИЛ-6 является стимулятором пролиферации костномозговых клеток-предшественников гранулоцитов и макрофагов. Под его воздействием увеличивается выход в кровоток зрелых форм этих клеток взамен утраченных. Совместно с ИЛ-1 и ФНО- α ИЛ-6 способен стимулировать выработку эндогенного пирогена [2, 11].

Биологический эффект цитокинов универсален при действии различных патогенных факторов. Количественное содержание цитокинов и их соотношения между собой отражают динамику патологического процесса, коррелируют с активностью заболевания [13]. В клинической практике обычно определяют ограниченный набор цитокинов, уже зарекомендовавших себя как важные показатели иммунного статуса больного [6].

По механизму своего влияния на организм человека цитокины могут оказывать как противовоспалительное действие, обеспечивая мобилизацию воспалительного ответа (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α), так и осуществлять противовоспалительную функцию (ИЛ-4), ограничивая развитие воспаления [6, 13].

Интерлейкин-4 имеет белковую природу. Он продуцируется Т-хелперами, стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов и лаброцитов, обеспечивает переключение биосинтеза иммуноглобулинов в В-лимфоцитах с класса IgM на IgE [2, 11].

Определение цитокинового статуса организма используется для оценки эффективности проводимого лечения, оптимизации иммунокорректирующей терапии, а также в качестве прогностического критерия развития инфекционно-воспалительного процесса, в т.ч. и при онкологических заболеваниях [10, 12]. При этом, диагностическая значимость оценки уровня концентрации интерлейкинов заключается в констатации самого факта ее повышения или понижения у данного больного с конкретным заболеванием [10, 13]. Для оценки тяжести и прогнозирования течения заболевания считается целесообразным определять концентрацию как протак и противовоспалительных интерлейкинов в динамике развития патологического процесса, в первую очередь – онкологического [10].

В настоящее время уже известны гены и установлены аминокислотные последовательности более двух десятков интерлейкинов от ИЛ-1 до ИЛ-22, которые играют важную роль в формировании противоопухолевой защиты организма человека. Показано, что при любом опухолевом росте имеются нарушения в системе интерлейкинов, которые проявляются дисбалансом продукции и регуляции этих биологически активных веществ, изменением экспрессии соответствующих рецепторов [10].

Особенно важны регуляторные белки, пептиды и ферменты, экспрессируемые в результате активации воспалительных генов. Из первых особенную роль в инициации и регуляции воспаления играют тканевые белковые гормоны цитокины – факторы роста воспалительных и иммунных клеток, их пролиферации и дифференцировки, которых обнаружено уже более 60-ти. Цитокины вовлекают и контролируют почти все регуляторные и эффекторные вещества и реализуемые ими воспалительные реакции. Чаще всего это осуществляется пара- и/или аутокринно, но цитокины циркулируют и в плазме крови: в норме это трансформирующий фактор роста β (ТФР- β) и колониестимулирующий фактор макрофагов (М-КСФ), при воспалении – ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и М-КСФ [7, 20, 21].

Следует отметить, что особенностью цитокинов является способность (как и у глюкокортикоидов) не накапливаться в организме впрок, но быстро синтезироваться при их необходимости [7].

Как уже было отмечено ранее, процесс ини-

циации иммунного ответа начинается с выделения макрофагами ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , которые в дальнейшем непосредственно участвуют в процессах модуляции иммунных клеток на следующих этапах его реализации [12].

Основным источником продукции ИЛ-1 β являются фагоцитирующие мононуклеары различной тканевой локализации: макрофаги и моноциты периферической крови, клетки микроглии нервной ткани и др. аналогичные клетки. Активными продуцентами ИЛ-1 β являются также эндотелиоциты, Т- и В-лимфоциты, фибробласты, НК-клетки, кератиноциты, нейтрофилы. Учитывая, что ИЛ-1 β – это эндогенный пироген, синтезирующийся макрофагами, то можно предположить, что под его воздействием в организме больных стимулируются процессы, направленные на очаги воспаления. Особое значение в реализации процессов внутриклеточной дифференцировки лимфоцитов уделяется способности ИЛ-1 β значительно усиливать пролиферацию тимоцитов, стимулированных субоптимальной дозой митогена, а также осуществлять ростстимулирующее действие на В-клетки [11].

Согласно литературным данным, основным медиатором острых воспалительных процессов в тканях является ИЛ-6 [12, 13]. Он отвечает за скорость производства и созревания антител, В-лимфоцитов и иммуноглобулинов. Интерлейкин-6 принимает активное участие в работе внутренних органов и систем организма, играет важную роль в регенерации при механических повреждениях тканей в результате травм. При этом, наиболее высокий рост уровня ИЛ-6 наблюдается у пациентов с обширными травмами, например, при дорожно-транспортных происшествиях [12, 13]. Рост концентрации ИЛ-6 может быть расценен и в качестве косвенного подтверждения дополнительной стрессовой нагрузки на организм больного. Повышение концентрации ИЛ-6, вероятнее всего, выполняет медиаторную функцию для моноцитарно-макрофагальной системы в реализации активации процессов, направленных на защиту от инфекции, являясь, по сути, своеобразным протек-

тором повреждения тканей за счет ингибирования синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ФНО- α) [22, 23].

Как указывалось ранее, ФНО- α обладает провоспалительным действием, иммунорегуляторным свойством и стимулирует образование интерлейкинов, нейтрофилов и фибробластов в очагах перифокального воспаления при онкологических процессах в мозгу. Падение его концентрации в ходе реализации воспалительного процесса снижает прилипание нейтрофилов к сосудистой стенке и стимулирует продукцию Т-хелперов и лимфоцитов (В-тип), предотвращая у больных развитие септического состояния. Само снижение показателя ФНО- α у больного может свидетельствовать о стихании процессов воспаления [10, 24].

Учитывая важную роль цитокинов в патогенезе воспаления, их определение ИЛ-1 β и ИЛ-6 в биологических жидкостях стало полезным диагностическим тестом. Однако, изучение только отдельных цитокинов не может быть достаточным для оценки результирующей картины состояния неспецифической защиты организма больного. Показано, что более информативным может быть дополнительное определение концентрации ФНО- α , который увеличивается в крови при иммунных реакциях, хроническом воспалении и при любых инфекциях (особенно на фоне иммунного дефицита). Значение этого показателя обычно коррелирует с тяжестью и активностью болезни. Необходимо учитывать, что подобное повышение концентрации ФНО- α может наблюдаться при опухолях, трансплантации и травмах [7].

Таким образом, проанализировав ряд современных литературных источников по указанной проблеме, можно сделать вывод, что до сих пор еще не раскрыты полностью патофизиологические механизмы хода инициации иммунного ответа моноцитарно-макрофагальной системы организма под влиянием стрессового воздействия на тканях мозга на фоне сопутствующего травматического или опухолевого процесса и при проведении хирургического вмешательства.

А.В. Мельник

ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЦЕССОВ ВОСПАЛЕНИЯ КАК ОТВЕТНОЙ РЕАКЦИИ МОНОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ НА СТРЕСС ПРИ ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫХ ТРАВМ И ОПУХОЛЕЙ МОЗГА

В работе представлен анализ литературных данных, посвященных проблеме патофизиологических сдвигов в функционировании моноцитарно-макрофагального звена иммунитета у человека. Проанализировано состояние этой системы в норме и под воздействием стрессовых факторов на фоне черепно-мозговой травмы, опухолей мозга и при их хирургическом лечении. Было отмечено, что во врачебной практике наиболее часто для изучения состояния неспецифической защиты организма используются показатели фагоцитоза, фагоцитарного числа и завершенности фагоцитоза, состояние моноцитарно-макрофагальной системы путем постановки теста с нитросиним тетразолием. Менее часто определяется

содержание интерлейкинов 1, 2, 4, 6 и фактора некроза опухоли- α . Было отмечено, что при стрессовом воздействии на организм больных с различной патологией могут иметь место изменения в их моноцитарно-макрофагальной системе. К сожалению, до сих пор еще полностью не раскрыты патофизиологические механизмы в ходе инициации иммунного ответа этой системы организма в ответ на стрессовое воздействие на фоне черепно-мозговой травмы, опухолей мозга и при их хирургическом лечении.

Ключевые слова: макрофаги, моноциты, интерлейкины, иммунная система, фактор некроза опухоли- α , тест с нитросиним тетразолием, стресс, черепно-мозговая травма, опухоли мозга.

A.V. Melnik

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

PATHOPHYSIOLOGICAL AND BIOCHEMICAL ASPECTS OF IMPLEMENTATION OF INFLAMMATION PROCESSES AS A RESPONSE OF MONOCYTE-MACROPHAGE SYSTEM TO STRESS IN SURGICAL TREATMENT OF TRAUMATIC BRAIN INJURIES AND BRAIN TUMORS

The work presents an analysis of literature data devoted to the issue of pathophysiological changes in the functioning of a monocyte-macrophage link of human immunity. The state of this system in health and under the influence of stress factors on the background of traumatic brain injury, brain tumors and their surgical treatment has been analyzed. It was noted that in medical practice the most often to examine the state of nonspecific defense of the body indexes of phagocytosis, phagocytic number and phagocytosis completeness, the condition of monocyte-macrophage system by placement test with nitro blue tetrazolium are used. The interleukins

level 1, 2, 4, 6 and tumor necrosis factor- α is less often determined. It was noted that when the stress affects the body of patients with different pathologies, there may be changes in their monocyte-macrophage system. Unfortunately, until now, the pathophysiological mechanisms during the initiation of the immune response of this body system in response to stress on the background of traumatic brain injury, brain tumors and their surgical treatment are not completely disclosed.

Key words: macrophages, monocytes, interleukins, immune system, tumor necrosis factor- α , test with nitro blue tetrazolium, stress, traumatic brain injury, brain tumors.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карр Ян. Макрофаги. Обзор ультраструктуры и функции. М.: Медицина; 1978. 188.
2. Чеснокова Н.П., Невважай Т.А., Михайлов А.В. Патогенез острого воспаления: Учебное пособие. Саратов: Изд-во СГМУ; 2004. 48. URL: <https://medportal.com/fiziologiya-patologicheskaya/patogenez-ostrogo-vozpалeniya.html> (дата обращения 08.01.2018).
3. Маянский Д.Н. Клеточные механизмы хронического воспаления легких. В кн.: Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. М.: Медицина; 1991: 170-204.
4. Колесников А.Н., Городник Г.А., Кардаш А.М., Мустафин Т.А. Сравнительная оценка жалоб и полиорганных нарушений у взрослых и детей с новообразованиями центральной нервной системы. Новообразование (Neoplasm). 2017; 1 (6): 42-49.
5. Нагоев Б. С., Шубич М. Г. Значение теста восстановления нитросинего тетразолия для изучения функциональной активности лейкоцитов. Лабораторное дело. 1981; 4: 195-198.
6. Шварц В. Регуляция метаболических процессов ин-

REFERENCES

1. Karr Yan. Makrofagi. Obzor ultrastruktury i funktsii [Macrophages. A review of ultrastructure and function]. Moscow: Meditsina; 1978. 188 (in Russian).
2. Chesnokova N.P., Nevvazhay T.A., Mihaylov A.V. Patogenez ostrogo vospaleniya: Uchebnoe posobie [Pathogenesis of acute inflammation: a tutorial]. Saratov: Izd-vo SGMU; 2004. 48. Available at: <https://medportal.com/fiziologiya-patologicheskaya/patogenez-ostrogo-vozpалeniya.html> (accessed: 08.01.2018) (in Russian).
3. Mayanskiy D.N. Kletochnyye mehanizmyi hronicheskogo vospaleniya legkih [Cellular mechanisms of chronic pulmonary disease]. V kn.: Mayanskiy D.N. Hronicheskoe vospalenie. Moscow : Meditsina; 1991: 170-204 (in Russian).
4. Kolesnikov A.N., Gorodnik G.A., Kardash A.M., Mustafin T.A. Sravnitel'naja ocenka zhalob i poliorgannyh narushenij u vzroslyh i detej s novoobrazovaniyami central'noj nervnoj sistemy [Comparative evaluation of complaints and multiple organ disorders in adults and children with tumors of the Central nervous system]. Novoobrazovanie (Neoplasm). 2017; 1(6): 42-49 (in Russian).
5. Nagoev B.S., Shubich M.G. Znachenie testa vosstanovleniya

- терлейкином 6. Цитокины и воспаление. 2009; 3: 3-10. URL: <http://www.cytokines.ru/russian/2009/3/Art1.php> (дата обращения 27.12.2017).
7. Кулинский В.И. Биохимические аспекты воспаления. (Обзор). Биохимия. 2007; 72 (6): 733-746. URL: https://mir.ismu.baikal.ru/src/downloads/48cab5d8_2007-1.pdf (дата обращения 24.01.2018).
 8. Ковалева О.В., Ефремов Г.Д., Михайленко Д.С., Алексеев Б.Я., Грачев А.Н. Роль макрофагов, ассоциированных с опухолью, в патогенезе почечно-клеточного рака. Онкоурология. 2017; 1 (13): 20-26. URL: <http://oncurology.abvpress.ru/oncur/article/view/626> (дата обращения 24.01.2018).
 9. Кост Е. А., ред. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования. М.: Медицина; 1975. 360. URL: <http://www.read.in.ua/dl/5/262305> (дата обращения 09.01.2018).
 10. Бережная Н.М. Интерлейкины и формирование иммунологического ответа при злокачественном росте. Аллергология и иммунология. 2000; 1: 45-61.
 11. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции воспаления и иммунитета. Иммунология. 1995; 3: 30-44. URL: https://medportal.com/patologicheskaya-fiziologiya_792/mediatoryi-produtsiruemyie-monotsitami-44300.html (дата обращения 08.01.2018).
 12. Rodríguez Natalia, Morer Astrid, Azucena González-Navarro E. Inflammatory dysregulation of monocytes in pediatric patients with obsessive-compulsive disorder. Journal of Neuroinflammation. 2017; 14:261. URL: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-017-1042-z> (дата обращения 07.01.2018).
 13. Интерлейкины 1, 6, 8, 10. Diagnos.ru : инновационный медицинский сервер. URL: <http://diagnos.ru/procedures/analysis/interleikin>, свободный (дата обращения 27.12.2017).
 14. Hodge D.R., Hurt E.M., Farrar W.L. The role of IL-6 and STAT3 in inflammation and cancer. Eur. J. Cancer. 2005; 41: 2502-2512.
 15. Lacy-Hulbert A., Moore K.J. Designer macrophages: oxidative metabolism fuels inflammation repair. Cell Metab. 2006; 4: 7-8.
 16. Nam N.H. Naturally occurring NF-kappaB inhibitors. Mini Rev. Med. Chem. 2006; 6: 945-951.
 17. Доценко В.Л. Структура и функция рецепторов тромбоцитов. В кн.: Ткачук В. А., ред. Клиническая биохимия. М.: Медицина; 2002: 232-262.
 18. Jackson D.Y. Alpha 4 integrin antagonists. Curr. Pharm. Des. 2002; 8 (14): 1229-1253.
 19. Zabel B.A., Zuniga L., Ohyama T., Allen S.I., Cichy J., Handel T.M., Butcher E.C. Chemoattractants, extracellular proteases, and the integrated host defense response. Exp. Hematol. 2006; 34 (8): 1021-1032.
 20. Иммуный ответ. В кн.: Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология. СПб.: Элби: 273-353.
 21. Хайтов Р.М. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006. 311.
 23. Невская Т. А., Рязанцева Т.А., Гусева Н. Г. Клиническое значение интерлейкина-4 при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2002; 1: 9-13.
 24. Locksley R.M., Killeen N., Lenardo M. J. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. Cell. 2001; 104 (4): 487-501.
 - ya nitrosinego tetrazoliya dlya izucheniya funkcionalnoy aktivnosti leykotsitov [The value of the recovery test and nitro blue tetrazolium to examine the functional activity of leukocytes (review of lit.)]. Laboratornoe delo. 1981; 4: 195-198 (in Russian).
 6. Shvarc V. Reguljacija metabolicheskikh processov interleukinom 6 [Regulation of metabolic processes by interleukin 6]. Citokiny i vospalenie. 2009; 3: 3-10. Available at: <http://www.cytokines.ru/russian/2009/3/Art1.php> (accessed: 27.12.2017) (in Russian).
 7. Kulinskij V.I. Biohimicheskie aspekty vospalenija. (Obzor) [Biochemical aspects of inflammation]. Biohimija. 2007; 72 (6): 733-746. Available at: https://mir.ismu.baikal.ru/src/downloads/48cab5d8_2007-1.pdf (accessed: 24.01.2018) (in Russian).
 8. Kovaleva O.V., Efremov G.D., Mihajlenko D.S., Alekseev B.Ja., Grachev A.N. Rol' makrofagov, associirovannyh s opuhol'ju, v patogeneze pochechno-kletocnogo raka. [The role of macrophages associated with the tumor, in the pathogenesis of renal cell carcinoma]. Onkourologija. 2017; 1 (13): 20-26. Available at: <http://oncurology.abvpress.ru/oncur/article/view/626> (accessed: 24.01.2018) (in Russian).
 9. Kost E. A., red. Spravochnik po klinicheskim laboratornym metodam issledovaniya [Handbook of clinical laboratory research methods]. Moscow: Meditsina; 1975. 360. Available at: <http://www.read.in.ua/dl/5/262305> (accessed: 09.01.2018) (in Russian).
 10. Berezhnaya N.M. Interleukiny i formirovanie immunologicheskogo otveta pri zlokachestvennom roste [Interleukins and the formation of the immunological response in malignant growth]. Allergologiya i immunologiya. 2000; 1: 45-61 (in Russian).
 11. Ketlinskij S.A., Kalinina N.M. Citokiny mononuklearnyh fagocitov v reguljácii vospalenija i immuniteta [Cytokines of mononuclear phagocytes in a regulation of inflammation and immunity]. Immunologija. 1995; 3: 30-44. Available at: https://medportal.com/patologicheskaya-fiziologiya_792/mediatoryi-produtsiruemyie-monotsitami-44300.html, svobodnyj (accessed: 08.01.2018) (in Russian).
 12. Rodríguez Natalia, Morer Astrid, Azucena González-Navarro E. Inflammatory dysregulation of monocytes in pediatric patients with obsessive-compulsive disorder. Journal of Neuroinflammation. 2017; 14:261. Available at: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-017-1042-z> (accessed: 07.01.2018).
 13. Interleukiny 1, 6, 8, 10 [Interleukins 1, 6, 8, 10]. Diagnos.ru: innovatsionnyy meditsinskiy server. Available at: <http://diagnos.ru/procedures/analysis/interleikin> (accessed: 27.12.2017) (in Russian).
 14. Hodge D.R., Hurt E.M., Farrar W.L. The role of IL-6 and STAT3 in inflammation and cancer. Eur. J. Cancer. 2005; 41: 2502-2512.
 15. Lacy-Hulbert A., Moore K.J. Designer macrophages: oxidative metabolism fuels inflammation repair. Cell Metab. 2006; 4: 7-8.
 16. Nam N.H. Naturally occurring NF-kappaB inhibitors. Mini Rev. Med. Chem. 2006; 6: 945-951.
 17. Dotsenko V.L. Struktura i funktsiya retseptorov trombocitov [Structure and function of receptors of thrombocytes]. V kn.: Tkachuk V. A., red. Klinicheskaya biohimija. M.: Meditsina; 2002: 232-262 (in Russian).
 18. Jackson D.Y. Alpha 4 integrin antagonists. Curr. Pharm. Des. 2002; 8 (14): 1229-1253.
 19. Zabel B.A., Zuniga L., Ohyama T., Allen S.I., Cichy J., Handel T.M., Butcher E.C. Chemoattractants, extracellular proteases, and the integrated host defense response. Exp. Hematol. 2006; 34 (8): 1021-1032.
 20. Immunnyy otvet [Immune response]. V kn.: Zaychik A.Sh., Churilov L.P. Obschaya patofiziologiya. SPb.: Elbi: 273-353 (in Russian).
 21. Haitov R.M. Immunologija [Immunology]. Moskva: GEOTAR-Media; 2006: 311 (in Russian).
 23. Nevskaja T.A., Rjazanceva T. A., Guseva N. G. Klinicheskoe znachenie interlejkina-4 pri sistemnoj sklerodermii [Clinical significance of interleukin-4 in patients with systemic sclerosis. Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2002; 1: 9-13 (in Russian).
 24. Locksley R.M., Killeen N., Lenardo M. J. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. Cell. 2001; 104 (4): 487-501.