

ЛИПИДВЫСВОБОЖДАЮЩАЯ СПОСОБНОСТЬ ЛЕЙКОЦИТОВ И НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Мишланов В.Ю., Барламов П.Н., Морозова Н.С.

Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера, г. Пермь

Резюме. Цель исследования состояла в изучении некоторых показателей иммунной недостаточности и липидвысвобождающей способности лейкоцитов у больных внебольничной пневмонией. Материал исследования составили 52 больных и 26 практически здоровых лиц. Больные были разделены на 2 возрастные группы (20-40 и 41-60 лет), а также в зависимости от тяжести и периода течения пневмонии. Оценка иммунной недостаточности предусматривала анкетирование с последующей балльной оценкой и выделением двух групп больных в зависимости от наличия или отсутствия клинических критериев иммунной недостаточности. Изучали сывороточные концентрации IL-6, IL-8, TNF α , CRP, а также липидвысвобождающую способность лейкоцитов (по оригинальной методике). 46% больных пневмонией имели клинические критерии иммунной недостаточности, которые чаще выявлялись у больных с тяжелым течением заболевания, распространенным поражением легочной ткани по данным рентгенологического исследования. Выявлен дефицит IL-8 и TNF α в сыворотке крови у больных с тяжелым течением заболевания, при значительном увеличении уровня IL-6. Липидвысвобождающая способность лейкоцитов была достоверно снижена у больных в возрасте 20-40 лет. Ее дефицит был достоверно более выраженным у больных с тяжелым течением заболевания, и уменьшался в период разрешения пневмонии.

Ключевые слова: противомикробная защита, цитокины, лейкоциты, пневмония.

Mishlanov V.Ju., Barlamov P.N., Morozova N.S.

LEUKOCYTES LIPID RELEASE ABILITY AND CERTAIN IMMUNE DEFICIENCY CRITERIA IN COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIAE PATIENTS

Abstract. The aim of present study was to investigate some indexes of immune deficiency, antimicrobial protective mechanisms, and lipid-releasing ability of leukocytes in patients with community-acquired pneumonia. The study groups involved fifty-two pneumonia patients and 26 healthy people. The patients were subdivided into two age groups, 20-40, and 41-60 years old. We classified the laboratory findings according to severity and clinical phase of the disease, and smoking status. Evaluation of immune deficiency included filling of special questionnaire, drawing of scores, and stratification into two groups, according to presence or absence of clinical immune deficiency. Serum concentrations of IL-6, IL-8, TNF α and CRP, were detected by enzyme immune assay. An original technique was applied for detection of lipid-releasing ability of leukocytes. It was shown that 46 per cent of pneumonia patients showed clinical signs of immune insufficiency, being more common in cases of severe pneumonia, or extensive lung damage, according to radiological data. A relative quantitative deficiency of serum IL-8 and TNF α was revealed in patients with severe pneumonia, accompanied by elevated serum IL-6. Lipid-releasing ability of leukocytes was significantly decreased among patients between 20 to 40 years old. This deficiency was more expressed in patients with severe pneumonia, and it returned to near-normal levels upon clinical resolution of the disease. (*Med. Immunol., 2012, vol. 14, N 6, pp 555-560*)

Адрес для переписки:

Мишланов Виталий Юрьевич, д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой пропедевтики внутренних
болезней, Пермская государственная медицинская
академия им. акад. Е.А. Вагнера
614000, г. Пермь, ул. Пушкина, 7, кв. 85.
Тел.: (342) 265-97-25.
E-mail: permmed@hotmail.com

Keywords: antimicrobial defense, cytokines, leukocytes, pneumonia

Введение

Внебольничная пневмония является классическим примером нарушения противомикробной защиты [3, 15, 16], но результаты иммунологических исследований редко указывают на определенные дефекты, претендующие на роль факторов риска развития этого заболевания (за исключением достаточно редких случаев врожденных и приобретенных иммунодефицитных состояний). В последние годы пристальное внимание ученых привлекают как механизмы цитокиновой регуляции иммунного ответа, так и механизмы врожденного иммунитета при различных формах заболеваний человека [12, 13]. Сравнительно недавно, с 2000 года, появились первые публикации, посвященные изучению комплексной функции нейтрофилов, проявляющейся исключительно в очаге воспалительной реакции, и выражающейся в способности синтезировать белки и пептиды, участвующие в образовании белково-липидных комплексов – липидвысвобождающей способности лейкоцитов (ЛВСЛ). Возможно, биологический смысл данной функции направлен на обеспечение противомикробной защиты, которая может осуществляться двумя путями. Первый – синтез противомикробных пептидов, вызывающих либо лизис микробных тел, либо их склеивание и нарушение жизнедеятельности. Другой путь предусматривает синтез белков, связывающих холестерин с образованием белково-липидных комплексов с целью изоляции поврежденных антигенов и микробных клеток от тканей внутренней среды. С целью воспроизведения указанной способности, была разработана модель *in vitro*, имитирующая условия тесного межклеточного контакта лейкоцитов в условиях дефицита питательных веществ и метаболического стресса. В результате многочисленных экспериментов (всего более 1000) было установлено, что нейтрофилы способны синтезировать некоторые белки, например, аро(а), CRP, а также амилоидные пептиды. Были определены стимулирующие факторы, такие как TNF α , IL-1 β , установлено опосредованное стимулирующее действие IL-2, некоторых бактериальных и грибковых антигенов (гонококковой вакцины, пенициллина). Большинство исследований были выполнены на больных кардиологического профиля [2], а также перенесших мозговую ишемический инсульт [1] и пациентах с болезнью Альцгеймера [9]. Вместе с тем, нарушение ЛВСЛ было описано у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких [4, 10]. Интерес в изучении ЛВСЛ у больных пневмонией определяется данными об их участии в синтезе и высвобождении противомикробных пепти-

дов – дефенсинов, каталепцидинов и других [11, 12, 13, 14].

Цель исследования состояла в сравнительном изучении клинических проявлений иммунной недостаточности (ИН), изменений цитокинового баланса и активности образования нейтрофилами крови белково-липидных комплексов (липидвысвобождающей способности лейкоцитов у больных внебольничной пневмонией (ВП).

Материалы и методы

Обследовано 78 человек в возрасте от 20 лет до 60 лет. Из них: 52 – больных ВП, включая 29 в возрасте от 20 до 40 лет и 23 в возрасте от 41 до 60 лет, а также 26 практически здоровых лиц: 13 в возрасте 21-40 лет и 13 – 41-62 лет. Среди обследованных больных ВП 17 имели тяжелое течение и 35 – нетяжелое течение заболевания (67,3%).

Дизайн исследования предусматривал обследование больных трехкратно: в период разгара заболевания (1-7 сутки от начала заболевания), период разрешения (8-16 сутки и более) и период реконвалесценции (17-34 сутки). Анализ полученных результатов проводился с учетом возраста пациентов: первую группу составили больные 20-40, вторую – 41-60 лет.

Критерии исключения: бронхиальная астма, сахарный диабет, острая сердечно-сосудистая патология на момент госпитализации, ОНМК или инфаркт миокарда, развившиеся за последний год, возраст старше 60 лет.

Тяжесть течения ВП определяли согласно критериям, изложенным в практических рекомендациях «Внебольничная пневмония у взрослых» (2010 г.) и шкале CRB-65 [3].

Программа обследования включала оценку общих клинических методов исследования (опрос, изучение объективного статуса, рутинных параклинических тестов – общий анализ крови, общий анализ мочи, ЭКГ, рентгенологическое исследование органов грудной клетки) и специальные методы исследования: анкетирование с целью выявления клинических признаков иммунной недостаточности (ИН), определение величины ЛВСЛ, сывороточных концентраций С-реактивного протеина (CRP), фактора некроза опухоли альфа (TNF α), интерлейкинов -6 и -8 (IL-6, IL-8) в сыворотке крови.

Диагностику ИН осуществляли методом анкетирования, согласно методу, предложенному ранее (Мишланов В.Ю. и соавт., 2002 [6, 7], $P_{ин}$ – 83%). Анкета состояла из 20 вопросов (табл. 1). Диагностика ИН осуществлялась при наличии 5 и более положительных ответов на любой из вопросов анкеты. В зависимости от результатов анкетирования с целью диагностики клинических признаков нарушения противомикробной

защиты больных разделили на 2 группы: имеющих критерии ИН (ИН) и не имеющих критериев ИН (без ИН).

Для определения сывороточных биомаркеров воспаления венозную кровь забирали в условиях процедурного кабинета. Образцы крови центрифугировались, сыворотка замораживалась при температуре -20°C и хранилась не более 6 месяцев. Сывороточные концентрации CRP,

TNF α , IL-6 и IL-8 определялись методом иммуноферментного анализа, согласно инструкции к тест-системам. Использовали наборы фирмы ЗАО «Вектор-Бест-Урал» (г. Новосибирск, Россия). Диапазоны нормальных значений изучаемых параметров сыворотки крови оценивались в соответствии с инструкциями к тест-наборам и опубликованными ранее данными фирмы-производителя: CRP – менее 5 мкг/мл,

ТАБЛИЦА 1. АНКЕТА ДИАГНОСТИКИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ИН

Ф.И.О. _____ пол _____ дата рождения _____

№ вопроса	Укажите имеющиеся у Вас признаки заболевания	Результат (баллы)
1	Наличие гнойничковых высыпаний на коже, повторное появление фурункулов в течение последнего года	
2	Грибковые поражения кожи стоп, кистей рук или других локализаций в настоящее время	
3	Появление воспалительных заболеваний кожи (дерматиты, васкулиты, рожа и др.) в течение последнего года	
4	Повторные обострения герпетической сыпи на лице (губы) и коже тела в виде красных узелков, пузырьков, возможно, с зудом кожи (герпес) за последний год	
5	Воспалительные повторяющиеся заболевания полости рта (стоматит) в течение последнего года	
6	Наличие большого количества больных зубов (кариоз) или необходимость частого обращения к стоматологу в течение года для лечения зубов	
7	Частые простудные заболевания, более 3 раз в году, ОРВИ, грипп в течение последнего года	
8	Повторные ангины (хронический тонзиллит) с обострением более 3 раз в год	
9	Наличие хронического бронхита, проявляющегося кашлем и отхождением мокроты не менее 3 месяцев в году на протяжении 2 лет и более с обострениями более 3 раз в течение года	
10	Повторные пневмонии (воспаление легких) в прошлом или пневмония, перенесенная в течение последнего года	
11	Гнойные выделения из носа в течение длительного времени или с повторными обострениями более 3 раз в течение года	
12	Наличие заболеваний ушей с длительным выделением гноя в прошлом или в настоящее время	
13	Быстрая утомляемость, длительная общая слабость, потливость в последнее время	
14	Длительное (1 месяц) повышение температуры тела за последний год	
15	Длительное или повторное увеличение лимфатических узлов в течение последнего года	
16	Повторное обострение болей в правом подреберье, сопровождаемых тошнотой, отрыжкой, часто повышением температуры тела за последний год или в настоящее время	
17	Длительные расстройства, связанные с вздутием, урчанием в животе, неустойчивым стулом с эпизодическими поносами, или чередованием запоров и поносов, жидкий и кашицеобразный стул длительностью более 1 месяца, наблюдаемые в последнее время	
18	Воспалительные заболевания почек, сопровождаемые болью в пояснице, возможно, увеличением количества мочи, частым мочеиспусканием (пиелонефрит), воспалительные заболевания женских органов	
19	Гнойно-воспалительные заболевания костей, позвоночника в прошлом или в настоящее время (остеомиелит)	
20	Сепсис (заражение крови), инфекционный эндокардит, ожоги большой поверхности тела, полостные операции, перитонит в прошлом или в настоящее время	
Общее количество признаков иммунной недостаточности _____ Дата опроса _____		

IL-6 – $4,7 \pm 0,84$ пг/мл, IL-8 – < 30 пг/мл, TNF α – $1,2 \pm 0,13$ пг/мл [5].

ЛВСЛ определяли по авторскому методу профессоров А.В. Туева и В.Ю. Мишланова (патент № 2194995, 2002 г. [8]). Для исследования производили взятие крови из локтевой вены в количестве 10 мл в стерильную пробирку, содержащую раствор гепарина (500 ЕД). Выделяли клеточную суспензию, содержащую лейкоциты, методом отстаивания в растворе полиглокина (ОАО «Красфарма», г. Красноярск). Соотношение цельной венозной крови и раствора полиглокина 5:3. Клеточную суспензию дважды отмывали (однократно в физиологическом растворе натрия хлорида и однократно в среде Игла, приготовленной без добавления фенолсульфонфталеина Phenol Red, ФГУП «ПИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН, Москва), ресуспендировали в культуральной среде, подсчитывали количество лейкоцитов и эритроцитов в камере Горяева, доводили концентрацию лейкоцитов до 50 000 в 1 мкл (эритроцитов не более 0,6–0,8 млн в 1 мкл) и помещали в стерильные флаконы по 0,4 мл (необходимое условие для тесного межклеточного контакта). Жизнеспособность клеток оценивали методом окраски трипановым синим и эозином. Лейкоцитарную взвесь инкубировали 62 часа при 37 С. Затем определяли количество общего холестерина в надосадочной жидкости холестериноксидазным методом. Для этого, с целью повышения чувствительности метода при определении малых концентраций общего холестерина, изменяли соотношение исследуемой надосадочной жидкости и рабочего раствора реактивов, указанное в описании метода фирмой-производителем (Human, чувствительность метода 0,01 ммоль/л) 1:101, до соотношения 1:10, и выполняли расчет концентрации общего холестерина как соотношение величин оптической плотности опытной пробы и стандартного образца умноженное на коэффициент 0,517.

Статистическая обработка выполнялась с использованием программного пакета Statistica 8.0. После изучения характера распределения признаков применяли методы вариационной или непараметрической статистики. Межгрупповые различия устанавливались с применением критериев χ^2 , Манна–Уитни (для независимых переменных) и Вилкоксона (для зависимых переменных). Определяли коэффициент корреляции признаков Спирмана.

Результаты и обсуждение

По результатам анкетирования клинические признаки ИН были выявлены у 46% обследованных больных ВП. Среднее количество баллов ИН у одного больного составило $4,0 \pm 1,63$. У больных с тяжелым течением ВП ИН диагностировано

в 64,7% случаев, у больных с нетяжелым течением – 42,9%. Среднее количество баллов в группе больных с тяжелым течением пневмонии составило $5,1 \pm 1,52$.

Установлена зависимость между наличием клинических признаков ИН и распространенностью поражения легких. В группе больных с ИН преобладали случаи полисегментарного и двухстороннего поражения легких. Оценка рентгенологической картины в баллах позволила установить корреляционную взаимосвязь между клиническими признаками ИН и распространенностью инфильтративного и/или деструктивного поражения легких. Коэффициент корреляции r составил 0,5 ($p = 0,0003$).

Среди обследованных больных курящие составили 48%. В группе курящих пациентов клинические признаки ИН были выявлены в 60% случаев, в группе некурящих больных ВП – только 40,7%. В группе курящих пациентов среднее количество баллов ИН составило $4,5 \pm 1,64$, а среди некурящих – $3,5 \pm 1,50$ балла. Различия между группами курящих и некурящих больных ВП были достоверными ($p = 0,0259$).

Чаще других признаков ИН были выявлены такие как: быстрая утомляемость, длительная не мотивированная общая слабость, признаки хронического бронхита, перенесенная пневмония в течение последнего года и множественный карис.

Независимо от выраженности клинических проявлений ИН, концентрация CRP превышала норму во всех случаях заболевания ВП. У пациентов с тяжелым течением ВП, показатели оказались практически в три раза выше, чем в группе с нетяжелым течением (табл. 2, 3).

Концентрации IL-6 в сыворотке крови больных ВП превышали норму у больных в возрасте 20–40 лет и больных с тяжелым течением заболевания не зависимо от возраста. Более значительное увеличение показателя выявлено у пациентов с тяжелым течением пневмонии (табл. 2, 3).

Средняя концентрация IL-8 была увеличена при нетяжелом течении ВП и, в отличие от концентрации IL-6, у больных с тяжелым течением заболевания оказалась ниже, чем у пациентов с нетяжелым течением заболевания (табл. 2, 3). Аналогично, в группе больных с тяжелым течением ВП среднее значение концентрации TNF α в сыворотке крови было ниже, чем у пациентов с нетяжелым течением ВП, но выше, чем диапазон нормальных значений (табл. 2, 3). Обращает на себя внимание менее выраженное повышение концентрации IL-8 и TNF α в сыворотке крови по сравнению с IL-6.

Если средняя концентрация IL-6 в сыворотке крови в группе больных с ИН была достоверно выше средней величины в группе больных, не имеющих ИН, то средняя величина концен-

ТАБЛИЦА 2. ЦИТОКИНОВЫЙ СПЕКТР СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ВП В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ (M±σ)

Показатель	Нетяжелое течение	Тяжелое течение	p
CRP (мкг/мл)	47,0±60,31*	115,4±118,92	0,01
IL-6 (пг/мл)	50,1±50,03*	110,7±76,82	0,02
IL-8 (пг/мл)	96,6±107,39*	12,3±30,19	0,04
TNFα (пг/мл)	20,1±7,82*	10,7±7,82	0,002

Примечание. * – статистически значимые различия.

ТАБЛИЦА 3. ЦИТОКИНОВЫЙ СПЕКТР СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ВП В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ВОЗРАСТА ПАЦИЕНТОВ

Показатель	Возраст от 20-40		
	Нетяжелое течение	Тяжелое течение	p
CRP	55,0±61,67	148,6±164,19	0,1
IL-6 (пг/мл)	56,7±60,33	102,7±77,24	0,14
IL-8 (пг/мл)	122,1±118,08	24,7±45,37	0,16
TNFα (пг/мл)	19,9±8,27*	10,7±7,81	0,04

Примечание. * – статистически значимые различия.

ТАБЛИЦА 4. СЫВОРОТОЧНЫЕ КОНЦЕНТРАЦИИ IL-6, IL-8 У БОЛЬНЫХ ВП В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ИН

Сывороточный маркер	ИН	
	Разгар ВП	Разрешение ВП
IL-6 (пг/мл)	93,90±80,98*	254,66±703,50#
IL-8 (пг/мл)	47,36±71,22	49,48±38,89*

Примечание. * – статистически значимые различия между группами больных с ИН и не имеющих ИН;

– статистически значимые изменения в динамике течения ВП у больных с ИН.

ТАБЛИЦА 5. РАЗЛИЧИЯ ЛВСЛ (моль/л) МЕЖДУ ГРУППОЙ ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫМИ ВП (M±σ)

Возраст	Здоровые	Больные ВП	p
20-40 лет	0,28±0,128	0,15±0,07*	0,02
41-60 лет	0,12±0,05	0,15±0,05*	0,03

Примечание. * – статистически значимые различия.

ТАБЛИЦА 6. СОСТОЯНИЕ ЛВСЛ (моль/л) У БОЛЬНЫХ ВП В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА И ФАКТОРА КУРЕНИЯ (M±σ)

Возраст	Курящие	Некурящие	p
20-40 лет	0,18±0,080 (n=14)*	0,14±0,050 (n=15)	0,01
40-60 лет	0,17±0,070 (n=11)	0,17±0,040 (n=12)	0,07
Общая группа	0,17±0,070 (n=25)*	0,14±0,050 (n=27)	0,03

Примечание. * – статистически значимые различия.

трации IL-8, напротив, оказалась меньше, чем в группе больных, не имеющих ИН (p = 0,0082). При этом концентрация IL-6 в сыворотке крови у больных в периоде разрешения ВП не только не снижались, но, как правило, увеличивалась. Заметных изменений концентрации IL-8 в сыворотке крови в периодах разгара и разрешения ВП не наблюдалось (табл. 4). Корреляционный ана-

лиз показал сильную взаимосвязь между концентрацией IL-6 в сыворотке крови и клиническими признаками ИН, r = 0,53, p = 0,0061. Концентрация IL-8 в сыворотке крови имела слабую обратную корреляцию с клиническими признаками ИН, r = -0,34, p = 0,0984.

У больных с ВП выявлено достоверное снижение ЛВСЛ (в возрасте 20-40 лет) в период разгара

заболевания до $0,15 \pm 0,07$ ммоль/л в сравнении со здоровыми ($0,28 \pm 0,128$ ммоль/л, $p = 0,02$). Тяжесть течения ВП, как правило, соответствовала низким значениям ЛВСЛ. В возрастной группе от 41-60 лет такой динамики не наблюдалось (табл. 5). Увеличение ЛВСЛ было установлено в периодах разрешения и реконвалесценции. У курящих пациентов исходная средняя величина ЛВСЛ была достоверно выше, чем у некурящих (табл. 6).

Заключение

Результаты исследования позволяют предположить, что нарушения ЛВСЛ являются одним из факторов в развитии ВП. Тем не менее, этот показатель не коррелирует с выраженностью клинических проявлений ИН, которые, наряду с изменением концентраций IL-6, IL-8 и TNF α , отражают характер течения заболевания.

Выполнена при поддержке гранта РФФИ р_урал_a 11-04-96021.

Список литературы

1. Байдина Т.В. Воспалительные механизмы атеросклеротического поражения магистральных артерий головы в развитии атеротромботического инсульта и возможности их терапевтической коррекции статинами: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Пермь, 2006. — 50 с.

2. Бурцева Т.В. Сывороточные биомаркеры воспаления и липидвысвобождающая способность лейкоцитов у больных ишемической болезнью сердца артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью различных функциональных классов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Пермь, 2011. — 24 с.

3. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов, И.Е. Тюрин, С.А. Рачина. — М., 2010. — 106 с.

4. Дубровина В.В. Некоторые механизмы атерогенеза, клинико-иммунологические показатели и их динамика в процессе лечения у больных хронической обструктивной болезнью легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Пермь, 2006. — 24 с.

5. Зайцева Г.А., Вершинина О.А., Матрохина О.И., Сенькина Е.А., Карпова М.В. Цитокиновый статус доноров крови и ее компонентов // *Фундаментальные исследования*. — 2011. — № 3. — С. 61-65.

6. Иммунодефицитные состояния: диагностика и лечение в клинике внутренних болезней: учеб. пособие / И.П. Корюкина, А.В. Туев, В.Ю. Мишланов, Э.С. Горовиц / Ред.-изд. отдел ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава. — Пермь, 2008. — 168 с.

7. Оценка противoinфекционной защиты у больных хроническими заболеваниями легких и реабилитация на курорте «Усть-Качка»: метод. рекомендации / В.Ю. Мишланов, А.В. Туев, И.П. Корюкина, В.В. Сидоров, Д.В. Сидоров. — Пермь, 2002. — 20 с.

8. Патент РФ № 2194995 от 20.12.2002. на изобретение Способ диагностики прогрессирующей стенокардии у больных ишемической болезнью сердца. Авторы: А.В. Туев, В.Ю. Мишланов. Приоритет установлен 23.04.00.

9. Шутов А.А. Характеристика липидвысвобождающей способности лейкоцитов как критерия ранней диагностики Болезни Альцгеймера. — Региональный конкурс РГНФ. Резулт. научн. исслед. за 2009 год: аннотир. отчеты. — Пермь, 2009. — С. 223-225.

10. Ярославцева Н.Б. Артериальная гипертензия, структурно-функциональное ремоделирование сердца, липидвысвобождающая способность лейкоцитов и оценка эффективности гипотензивной терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Пермь, 2009. — 22 с.

11. De Smet K., Contreras R. Human antimicrobial peptides: defensins, cathelicidins and histatins // *Biotechnol Lett.* — 2005. — Vol. 27, N 18. — P. 1337-1347.

12. De Yang, Chertov O., Oppenheim J.J. Participation of mammalian defensins and cathelicidins in anti-microbial immunity: receptors and activities of human defensins and cathelicidin (LL-37) // *J. of Leukocyte Biology.* — 2001. — Vol. 69, N 5. — P. 691-697.

13. Higazi A.A., Nassar T., Ganz T., Rader D.J., Udassin R., Bdeir K., Hiss E., Sachais B.S., Williams K.J., Leitersdorf E., Cines D.B. The alpha-defensins stimulate proteoglycan-dependent catabolism of low-density lipoprotein by vascular cells: a new class of inflammatory apolipoprotein and a possible contributor to atherogenesis. // *Blood.* — 2000. — Vol. 96, N 4. — P. 1393-1398.

14. Lopez-Bermejo A., Chico-Julia B., Castro A., Recasens M., Esteve E., Biarnes J., Casamitjana R., Ricart W., Fernandez-Real J.-M. Alpha Defensins 1, 2, and 3 Potential Roles in Dyslipidemia and Vascular Dysfunction in Humans // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* — 2007. — Vol. 27, N 5. — P. 1166-1171.

15. Mandell L.A. Severe Community-Acquired Pneumonia (CAP) and the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society CAP Guidelines Prediction Rule: Validated or Not // *Clin. Infect. Dis.* — 2009. — Vol. 48, N 4. — P. 386-388.

16. Resp. Med. ERS Handbook. Ed. P. Palange, A. Simonds Eur. Res. Scoc. /HERMES/. — 2010. — P. 26-30.

поступила в редакцию 15.03.2012

отправлена на доработку 22.03.2012

принята к печати 04.04.2012