

Особенности влияния цитокинов на характер метаболических нарушений при синдроме инсулинорезистентности у больных с вторичным иммунодефицитом

А.Г. Геннаденик, А.А. Нелаева

Эндокринологический диспансер (главный врач – проф., д.м.н. А.А. Нелаева), г. Тюмень
ГОУ ВПО ТюмГМА Минздрава России (ректор – проф., д.м.н. Э.А. Кашуба)

Блезни метаболизма являются результатом повреждающего действия комплекса взаимосвязанных факторов. Известно, что адипоциты висцерального жира секретируют лептин, фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), ростовой фактор В, ангиотензиноген, ингибитор активатора плазминогена, свободные жирные кислоты (СЖК) и др. Все эти факторы участвуют в формировании метаболических, реологических нарушений и атеросклеротических поражений сосудов [2, 14].

В последние годы изучается роль иммунологических факторов в патогенезе метаболических заболеваний и сосудистых осложнений. Так, ФНО- α , относящийся к провоспалительным цитокинам, способствует мобилизации СЖК, развитию инсулинорезистентности и гипертриглицеридемии, которые приводят, с одной стороны, к метаболическим и сосудистым нарушениям, а с другой – к метаболической иммунодепрессии [1].

Метаболические нарушения вызывают повреждение эндотелия, инициируя процессы агрегации тромбоцитов и воспалительные иммунные реакции, лежащие в основе атерогенеза. Иммунная система, создавая защиту от атеросклероза, активирует макрофаги, или клетки «мусорщики», предназначенные для уничтожения отмерших клеток, микробов и балласта. Перегруженные жиром, функционально неполноценные макрофаги не могут транспортировать свой груз в лимфатические протоки, создавая среду формирования атеросклеротической бляшки. Обменные сдвиги, связанные с повышением в крови концентрации холестерина, триглицеридов, жирных кислот, инсулина, глюкозы, обуславливают накопление холестерина в лимфоцитах. Накапливаясь в мембране Т-лимфоцитов, холестерин снижает их чувствительность к митогенам и факторам роста, а значит, и способность Т-лимфоцитов к пролиферации, необходимую для защиты от антигенной агрессии. Наконец, инсулинорезистентность вынуждает Т-лимфоциты

использовать в качестве энергетического топлива жирные кислоты вместо глюкозы, что приводит к снижению клеточного иммунитета [5].

Нарушение клеточного иммунитета может предъявлять дополнительные требования к неспецифическим механизмам иммунной защиты, создавать предпосылки к активации провоспалительных цитокинов, усиливающих инсулинорезистентность, эндотелиальную дисфункцию, агрегационную активность тромбоцитов и нарушения циркуляции.

Учитывая взаимообусловленность иммунологических и метаболических нарушений, возникла необходимость изучения факторов, характеризующих особенности неспецифического, клеточного и гуморального иммунитета у больных с МС и клиникой вторичного иммунодефицита (ВИД), а также влияния этих факторов на метаболизм.

Цель и задачи исследования

1. Изучить характер влияния цитокинов ФНО- α , ИФ- γ , ИЛ-4, представляющих неспецифический, клеточный и гуморальный механизмы иммунного ответа, на метаболические нарушения (гипергликемию, дислипидемию, нарушения тромбоцитарного звена гемостаза) у больных с МС в зависимости от клиники ВИД.

2. Изучить взаимосвязь антител к кардиолипину (как показатель аутометаболического варианта аутоиммунной патологии) с метаболическими нарушениями и особенностями агрегатограммы у больных с МС, осложненным и неосложненным вторичным иммунодефицитом.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 45 человек с МС. Средний возраст обследованных – $60,9 \pm 3,7$ лет, из них 7 мужчин, 38 женщин. После сбора иммунологического анамнеза (в соответствии с алгоритмом, предлагаемым Л.П. Сизякиной, И.И. Андреевой, 2005) группа больных с МС раз-

делена на две подгруппы: с клиникой и без клиники вторичного иммунодефицита (ВИД).

Критериями ВИД считаются признаки аллергологического, лимфопролиферативного, аутоиммунного и инфекционного синдромов. Последний включает: частые (более 3–4 раз в год) и затяжные вирусные заболевания; частые герпетические высыпания различной локализации; частые обострения хронических заболеваний, рецидивирующие гнойно-воспалительные и грибковые заболевания; беспричинный субфебрилитет; длительное заживление ран (в том числе послеоперационных), с осложнениями и образованием келоидных рубцов.

В результате сбора иммунологического анамнеза выяснилось, что у больных с МС преобладают признаки инфекционного синдрома. При этом группа иммунокомпрометированных больных составила 33,3%, что превышает аналогичный показатель в общей популяции.

В качестве группы сравнения обследовались 30 здоровых человек без ожирения и отягощенной наследственности по диабету, из них 4 мужчин, 26 женщин; средний возраст — $59,5 \pm 4,5$ лет.

Всем больным проводилось антропометрическое обследование (измерение роста, массы тела, окружности талии, окружности бедер). Для оценки степени и характера ожирения определяли индекс массы тела и индекс талия–бедро. У всех пациентов было диагностировано абдоминальное ожирение.

Оценку артериальной гипертензии (АГ) осуществляли в соответствии с рекомендациями ВОЗ и Международного Общества по Изучению Артериальной Гипертензии (ВОЗ/МОАГ, 1999). У всех пациентов диагностирована АГ I–II степени с различной степенью компенсации.

Определение инсулинорезистентности проводилось с помощью математической модели взаимодействия базальных показателей глюкозы и инсулина плазмы (индекс Саго). (Критерии инсулинорезистентности по исследованию ЭНЦ РАМН, Москва 1999–2002: индекс Саго — менее 0,33; гиперинсулинемия более 12,8 мкЕд/мл.)

Содержание глюкозы в плазме крови определяли глюкозооксидазным методом на глюкометре «Эксан-Г». Определение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) проводилось методом аффинной хроматографии на анализаторе «КФК 2МП» (Россия).

Критериями МС (согласно определению ВОЗ, 1998) считались наличие любого из нарушений углеводного обмена наряду с двумя или более дополнительными критериями.

В данном исследовании критериями включения являлись инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение, $ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$, АГ. В исследование не включались больные с геморрагическим васкулитом, получавшие лечение антикоагулянтами или фибринолитиками, с новообразованиями, сердечной, почечной или печеночной недостаточностью, принимающие ГКС или иммунодепрессанты, с обострением очагов хронической инфекции.

Специальные методы исследования

1. Содержание общего холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке определяли с помощью ферментных наборов фирмы «Randox» на автоанализаторе «Centrifichem-600». ХС ЛПВП определяли после осаждения из сыворотки ЛПНП и ЛПОНП фосфоровольфрамом магния, затем по формуле Friedwald вычисляли содержание ХС ЛПНП.

2. Иммунореактивный инсулин в плазме крови определялся иммуноферментным методом с помощью набора реагентов фирмы «DSL» на стандартном иммуноферментном анализаторе. В методике используется принцип «одношагового» сэндвичего иммуноферментного анализа.

3. Для количественного определения ФНО- α в сыворотке крови использовался метод твердофазного иммуноферментного анализа с применением набора реагентов фирмы «Cytimmune».

4. Определение интерферона-гамма (ИФ- γ) и интерлейкина-4 (ИЛ-4) человека проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием «сэндвич»-варианта. Набор реагентов фирмы «Biosource».

5. Для определения антител к кардиолипину классов Ig G, Ig M, Ig A использовался иммуноферментный набор фирмы «Orgentec» с применением непрямого твердофазного иммуноферментного анализа и сорбции антител насыщением ячеек высокоочищенным человеческим β_2 -гликопротеином I.

6. Исследование агрегационной активности тромбоцитов проводилось с помощью двухканального лазерного анализатора «Биола-230 LA», с использованием турбидиметрического (G.V. Vorn, J.R. O'Brien, 1962) и ФСП-метода (флюктуации светопропускания). Проводился анализ спонтанной, а также индуцированной агрегации тромбоцитов. В качестве индуктора применяли АДФ — 105 мкмоль/л.

Анализ данных проводился с помощью статистического пакета STATISTICA (версия 6). При создании базы данных использовался редактор электронных таблиц MS Excel. Непрерывные переменные представлены в виде $M \pm m$ (среднее \pm стандартная ошибка среднего). Для определения статистической значимости различий непрерывных величин в зависимости от параметров распределения использовался непарный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна–Уитни. Для исследования зависимостей между переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для всех проведенных анализов различия считались достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты собственных исследований

При изучении иммунологических показателей и особенностей нарушения углеводного обмена были выявлены следующие закономерности.

Группу больных с МС характеризует высокий уровень ФНО- α и ИФ- γ . В группе больных с МС и

Таблица 1

Иммунологические показатели в группе больных с МС в зависимости от ВИД

Показатель	без ВИД (n=30)	с ВИД (n=15)	p
ИЛ-4, пг/мл	0,8±0,06	6,7±1,2	p<0,0001
ИФ-γ, пг/мл	37,9±2,2	45,9±3,1	p<0,05
ФНО-α, пг/мл	136±29,8	167,3±37,5	p>0,05
Ig к KL, МЕ/мл	2,5±0,4	7,8±2,1	p<0,05

Таблица 2

Характеристика углеводного обмена в группе больных с МС в зависимости от ВИД

Показатель	без ВИД (n=30)	с ВИД (n=15)	p
Глюкоза, ммоль/л	3,95±0,3	4,53±0,25	p>0,05
HbA1c, %	5,97±0,17	6,2±0,2	p>0,05
Инсулин, мкЕд/мл	28±7,7	11±1,4	p<0,05
Саго	0,32±0,07	0,47±0,1	p>0,05

ВИД уровень ФНО-α выше, чем в подгруппе без ВИД, но статистически незначимо. Тогда как ИФ-γ в группе больных с МС и ВИД в 1,2 раза превышает данный показатель в группе без ВИД (p<0,05).

В группе пациентов с МС без ВИД уровень ИЛ-4 ниже, чем у обследованных контрольной группы, в 9,3 раза (p<0,0001), а в группе с ВИД увеличивается в 8 раз (p<0,0001), значимо не отличаясь от контрольных значений.

Таким образом, можно предположить, что у пациентов с МС и ВИД преобладают провоспалительные факторы активации неспецифического и клеточного звена иммунитета (табл. 1).

В группе больных с МС без ВИД уровень инсулина – высокий, индекс Саго свидетельствует об инсулинорезистентности. В группе больных с МС и клиникой ВИД уровень инсулина ниже почти в 3 раза (табл. 2). Возможно, синергичное действие высоких концентраций провоспалительных цитокинов ФНО-α и ИФ-γ способствует снижению функции β-клеток у больных с МС и клиникой иммунодефицита. Таким образом, ВИД может являться значительным фактором риска, провоцирующим манифестацию СД 2 типа.

Индекс чувствительности к инсулину в группе пациентов с МС и ВИД повышается. Это можно

расценить как компенсаторный механизм адаптации углеводного обмена к снижению уровня инсулина, что позволяет поддерживать уровень гликемии в границах нормы (о чем свидетельствует нормальный уровень HbA1c).

В группе больных с МС и клиникой ВИД выявлена статистически значимая взаимосвязь индекса Саго с ФНО-α, ИФ-γ, антителами к кардиолипину (табл. 3). Поскольку индекс Саго находится в обратной зависимости с уровнем инсулина, найденная корреляция может отражать закономерное снижение продукции инсулина при увеличении уровня цитотоксических факторов у больных с вторичной иммунопатией.

Анализ корреляций параметров углеводного обмена с иммунологическими показателями в группе больных с МС без ВИД выявил зависимость уровня инсулина от ИЛ-4. По нашим наблюдениям, у больных с ВИД повышаются уровни не только ФНО-α и ИФ-γ, но и ИЛ-4, что, по-видимому, является нормальной адаптивной реакцией. Достоверно влияют на индекс Саго (а значит, и уровень инсулина) в группе с вторичным иммунодефицитом ФНО-α и ИФ-γ, а повышение ИЛ-4 у больных с ВИД только косвенно свидетельствует об увеличении иммунного воспаления. Не исключается, что именно поэтому в группах без ВИД наблюдается корреляция ИЛ-4 с уровнем инсулина (более высоким, чем у больных с ВИД). И хотя реального противовоспалительного эффекта у больных с МС без ВИД ИЛ-4 не оказывает (поскольку преобладает содержание в крови цитокинов с провоспалительным действием), его низкий уровень может служить маркером менее выраженного цитотоксического воздействия на β-клетки иммунных эффекторных реакций.

Исследование антител к кардиолипину показало, что у пациентов с МС без ВИД уровень антител к кардиолипину не отличается от группы контроля. У пациентов с МС и вторичной иммунопатией титр антител к кардиолипину увеличился в 3 раза. Учитывая интенсивную экспрессию ФНО-α и ИФ-γ в группе пациентов с МС и ВИД, образование антител к кардиолипину можно считать вирусиндуцированным [5, 8], а также обусловленным иммуновоспалительными и свободнорадикальными процессами повреждения клеточных мембран. Известно, что антифосфолипидные антитела могут обнаруживаться у больных с инфекционными

Таблица 3

Двусторонняя корреляция иммунологических показателей и показателей углеводного обмена в группе больных с МС

без ВИД (n=30)			с ВИД (n=15)		
Показатель		R	Показатель	R	
ИЛ-4, пг/мл	инсулин, мкЕд/мл	0,76**	ФНО-α, пг/мл	Индекс Саго	0,81*
			ИФ-γ, пг/мл	Индекс Саго	0,93*
			Ig к KL, МЕ/мл	Индекс Саго	0,56*

*p<0,05; **p<0,01.

Таблица 4

Показатели агрегации тромбоцитов у больных МС в зависимости от ВИД

Показатель	без ВИД (n=14)	с ВИД (n=14)	p
R, у.е	8,1±1,2	4,9±0,6	p<0,05
T tg α(r), сек	44,81,8	51,7±2,3	p<0,05
tg α(l), %/сек	120,2±19,1	214±40	p<0,05
Тромбоциты*10 ⁹ /л	313±48,4	196±18,6	p<0,05

Примечание: R – радиус агрегата; T tg (r) – время достижения максимальной скорости агрегации (ФСП – метод Габбасова); tg (l) – максимальная скорость агрегации – время развития максимальной скорости агрегации (фотометрический метод Борна).

заболеваниями. Инфекционный патоген, индуцирующий образование антител к кардиолипину, у больных с МС характеризуется внутриклеточным типом паразитирования, поскольку ФНО-α и ИФ-γ являются факторами противовирусной защиты, осуществляемой реакциями с образованием активных метаболитов кислорода.

Однако высокая активность моноклеарной фагоцитарной системы у больных с МС на фоне ВИД должна способствовать устранению аутоантигенов из циркуляции и препятствовать развитию аутометаболического варианта аутоиммунной патологии.

Изучение взаимосвязи иммунологических показателей с особенностями агрегации тромбоцитов

В результате исследования показателей агрегации в группах больных с ВИД и без ВИД выявлены следующие значимые различия. Для больных с вторичным иммунодефицитом характерно уменьшение общего количества тромбоцитов по сравнению с пациентами без ВИД на 37,3%; p<0,05. Количество тромбоцитов значимо уменьшалось при повышении уровня ФНО-α более чем в 10 раз по сравнению с контрольной группой. В результате уменьшения количества тромбоцитов в группе с ВИД уменьшился максимальный радиус агрега-

Таблица 5

Двусторонняя корреляция иммунологических и агрегационных показателей в группе больных МС с клиникой ВИД (n=15)

Корреляционные параметры		R (p<0,05)
Ig к КЛ, МЕ/мл	Спонтанная агрегация, %	0,67
	T(l), сек	-0,57
	tg α(l), % в сек	0,64
	Тромбоциты*10 ⁹ /л	-0,72
ИФ-γ, пг/мл	Ttg α(r), % в сек	0,51
	T(l), сек	-0,74
	tg α(l), % в сек	0,64
	Тромбоциты*10 ⁹ /л	-0,54
ФНО-α, пг/мл	Ttg α(r), % в сек	0,54
	T(l), сек	-0,63
	tg α(l), % в сек	0,57
	Тромбоциты*10 ⁹ /л	-0,58
ИЛ-4, пг/мл	tg α(l), % в сек	0,6

та на 39,5%; p<0,05. Характерной особенностью агрегации тромбоцитов у больных с ВИД является увеличение на 15,4%, по сравнению с больными без ВИД, времени, необходимого для развития максимальной скорости агрегации p<0,05, притом что скорость агрегации в группе с ВИД увеличивается (табл. 4).

Исследование иммунных механизмов влияния на особенности тромбоцитарного гемостаза показало, что в группе больных с МС без признаков ВИД связи показателей индуцированной агрегации с ФНО-α, ИФ-γ и антителами к КЛ не обнаружено. Активность спонтанной агрегации имеет статистическую зависимость от уровня ИФ-γ (r=0,71). В данной группе на агрегационную активность тромбоцитов больше влияют показатели липидного обмена: уровень триглицеридов коррелирует со скоростью образования максимального радиуса агрегата (r=0,86; p<0,01), ЛПВП – со временем агрегации (r=0,7; p<0,05). Данная зависимость отражает протективную роль ЛПВП от накопления холестерина в плазматических мембранах тромбоцитов, что уменьшает их способность к агрегации.

Изучение влияния цитокинов на индуцированную агрегацию тромбоцитов у больных с МС и ВИД показало, что вторичный иммунодефицит сопровождается не только большей интенсивностью процессов агрегации, но и некоторым снижением тромбоцитарного потенциала, по-видимому, за счет более интенсивных процессов окисления при иммунном воспалении [7]. В результате возникает относительный дефицит энергии, торможение активации процессов свертывания.

Вторичные иммунодефицитные состояния характеризуются рецидивирующей

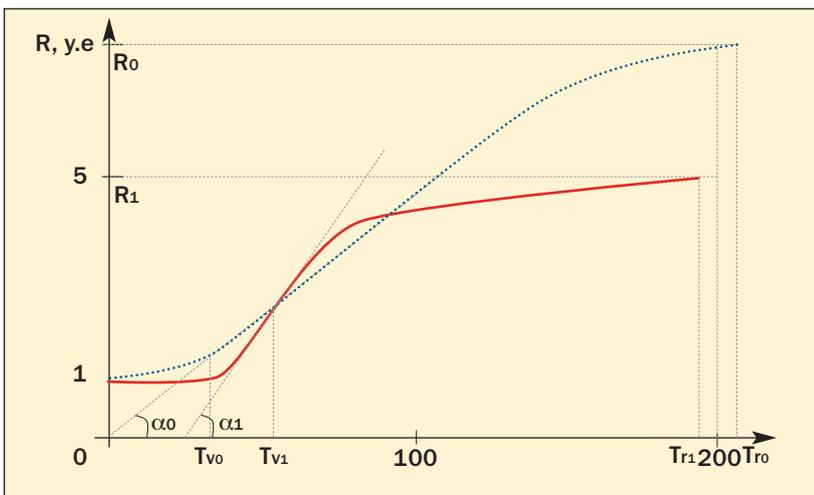


Рис. 1. Особенности агрегации в группах больных МС с ВИД и без ВИД: индексом «0» обозначена группа без ВИД; индексом «1» – группа с ВИД. R – размер агрегата, Tg – время достижения максимального размера агрегата, Tv – время достижения максимальной скорости агрегации (tg α)

щими и затяжными инфекционными заболеваниями. У пациентов с МС вторичный иммунодефицит сопровождается компенсаторным напряжением системы неспецифической резистентности и тимус-зависимого иммунного ответа (об этом свидетельствует высокое содержание в крови ФНО- α и ИФ- γ), что может быть вызвано более высокой концентрацией антигена на поверхности антигенпредставляющих клеток [3, 4, 11]. Патологическое действие продуктов нарушенного метаболизма и цитокинов, индуцирующих воспаление, реализуется через механизмы активации iNOS, образование цитотоксического NO, супероксид-аниона и пероксинитрата и активацию NF-kB [12, 13, 15, 16]. Это означает, что у больных с МС и ВИД вероятность тромбогенной трансформации эндотелия сосудистой стенки и активации тромбоцитов выше, чем у больных без ВИД, в результате индуцирования транскрипционным фактором синтеза белков MCP-1, VCAM-1, ICAM-1, TF [15]. Данное предположение подтверждается прямой корреляцией ФНО- α и ИФ- γ со скоростью индуцированной агрегации $\text{tg } \alpha$ (l) и обратной корреляцией с длительностью агрегации T(l); $p < 0,05$.

Снижение количества тромбоцитов у больных с ВИД происходит не только в результате их интенсивного потребления в процессах тромбообразования, инициированного иммуновоспалительным действием больших концентраций ФНО- α , ИФ- γ , но и образованием антител к кардиолипину. Именно у пациентов с ВИД наблюдались повышенные антитела к КЛ и обратная корреляция с количеством тромбоцитов ($p < 0,05$) (табл. 5).

При активации тромбоцитов провоспалительными цитокинами активные формы кислорода могут вызывать деструкцию мембран и комплексообразование анионных фосфолипидов с аполипротеином Н. Такой белок-фосфолипидный комплекс становится антигеном для образования антикардиолипидных антител [6, 8, 17]. Антикардиолипидные антитела (Ig КЛ) способны ингибировать реакции противосвертывающей системы (активность белков С и S, а также тромбомодулина) и патогенетически связаны с высоким риском тромбозов. С другой стороны, с образованием Ig КЛ в мембранах тромбоцитарных митохондрий, очевидно, можно связать снижение энергетического потенциала и торпидность процессов агрегации в группах с ВИД (необходимость большего времени для развития максимальной скорости). Таким образом, нарушение биоэнергетических процессов, обеспечивающих эффективность агрегации у больных с ВИД, может быть результатом иммунного воспаления и образования антикардиолипидных антител.

Это подтверждается обратной корреляцией Ig к КЛ, ФНО- α , ИФ- γ с уровнем тромбоцитов, а также прямой корреляцией с временем развития максимальной скорости агрегации $\text{Ttg } \alpha$ (r). Время достижения максимальной скорости агрегации увеличивается при увеличении уровня провоспалительных

цитокинов, что может объясняться уменьшением энергозависимых процессов адгезии, агрегации (рис. 1).

Основным метаболическим фактором, коррелирующим с показателями агрегации, в данной группе является инсулин, от которого напрямую зависит максимальный радиус агрегата ($r = 0,65$; $p < 0,01$), тогда как время достижения максимальной скорости агрегации (ФСП-метод) находится в обратной зависимости ($r = -0,87$; $p < 0,00002$).

Изучение взаимосвязи иммунологических показателей и липидного обмена

В группе больных с МС (как с ВИД, так и без ВИД) корреляций показателей липидного обмена с ФНО- α , ИФ- γ , ИЛ-4 и Ig к КЛ не обнаружено, возможно, из-за отсутствия достоверных различий между показателями липидограммы в группе больных с МС по сравнению с контролем. Вероятно, нарушения на данном этапе обратимы и позволяют компенсаторным системам поддерживать относительный метаболический и иммунный гомеостаз.

Тем не менее в группе больных с МС и клиникой ВИД обращает внимание обратная корреляция ИФ- γ с ОТ ($r = -0,5$; $p < 0,05$). Если рассматривать ожирение в соответствии с концепцией липидного дистресс-синдрома В.С. Савельева [9], объясняющего системные патологические реакции организма нарушением липидного обмена, то ОТ может быть маркером морфофункциональных изменений ретикулоэндотелиальной системы печени, гепатоцитов, нарушения микрофлоры ЖКТ и снижения иммунного ответа. Нарушение липидного обмена при ожирении сочетается с гепатозом и нарушением микробиоты кишечника (в виде повышенного количества аэробов, гемолитических кишечных палочек, стафилококков, грибов с одновременным снижением числа лакто- и бифидобацилл) и накоплением в просвете кишечника эндотоксинов. Эндотоксины повреждают клеточные мембраны гепатоцитов, детоксицирующая и антилипидемическая функция которых снижается. При этом страдает также ретикулоэндотелиальная система печени. Патология функции ретикулоэндотелиальной системы печени, помимо метаболических изменений в гепатоцитах, приводит к нарушению антивирусной активности купферовских клеток. Так, при выраженной гиперхолестеринемии антивирусная защита снижена во много раз. При ожирении метаболический балласт и бактериальные патогены сначала стимулируют моноцитарно-макрофагальную систему к их элиминации, а затем постепенно снижают функциональные резервы системы неспецифической резистентности. Нарушение антигенпрезентации снижает возможности адаптивной лимфоцитарной защиты. Гиперлептинемия, характерная для больных с абдоминальным ожирением, стимулирует АКГГ-РФ, вызывая легкий гиперкортизолизм, что тоже оказывает иммунодепрессивное действие на Т-клеточные механизмы иммунной защиты [7].

Не исключается, что у больных с вторичным иммунодефицитом существует тенденция к снижению Т-клеточного иммунитета пропорционально степени абдоминального ожирения и выраженности гиперлипидемии.

Выводы

1. Повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов и образование антител к кардиолипину могут влиять на функциональную активность инсулярного аппарата, что подтверждается снижением уровня инсулина в группе иммунокомпроментированных больных с МС.

2. У больных с МС без клиники ВИД преобладают провоспалительные факторы неспецифической системы иммунитета. У иммунокомпроментированных больных с МС наблюдается гиперактивация макрофагов и напряжение Т-клеточного звена иммунитета.

3. Вторичный иммунодефицит у больных с МС сопровождается активацией провоспалительных цитокинов и Ig к КЛ, потенцирующих адгезию тромбоцитов к субэндотелиальному матриксу и их агрегацию. Повреждение цитокинами и Ig к КЛ тромбоцитарных митохондриальных мембран снижает энергетически зависимые процессы агрегации.

Литература

1. Антонов В.Г., Козлов В.К. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3. № 1 – С. 8–19.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. - М., 1999. – 217 с.
3. Вогралик М.В., Ковальчук Л.В. Вторичные иммунодефицитные состояния. Иммунные заболевания системы крови. – Горький, 1986. – 86 с.
4. Галактионов В.Г. Иммунология. – М., 2004. – 528 с.
5. Дильман В.М. Четыре модели медицины. – М., 1987. – 286 с.
6. Клиническая биохимия / под ред. В.А. Ткачука. – М., 2004. – 515 с.
7. Кондакова И.В., Какурина Г.В. и др. Регуляция пролиферации и апоптоза активированными кислородными метаболитами // Международный симпозиум «Молекулярные механизмы регуляции функции клеток». – Тюмень, 2005. – С. 177–180.
8. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром: диагностика, клиника, лечение // РМЖ. – 1998. – Т. 6. - № 18. – С. 4.
9. Петухов В.А., Стернина Л.А., Травкин А.Е. Нарушения функций печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме Савельева: современный взгляд на проблему // Гепатология. – 2004. – Т. 6. – N 6. – С. 406.
10. Сизякина Л.П., Андреева И.И. Справочник по клинической иммунологии. – Ростов н/Д, 2005. – 448 с.
11. Хаитов Р.М., Игнатова Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. – М. – 2000. – 432 с.
12. Baynes J.W. Role of oxidative stress in development of complication in diabetes// Diabetes. – 1991. – Vol. 40. – P. 405–412.
13. Busse R., Mulsch A. Induction of nitric oxide synthase by cytokines in vascular smooth muscle cells// FEBS Lett. – 1990. – Vol. 275. – P. 87–90.
14. Finegood D.T. Obesity, inflammation and type II diabetes //Int. J. Obesity. – 2003. – Vol. 27. – P. 4–5.
15. Hibbs J.D., Westenfelder C., Taintor R. et al. Evidence for cytokine-inducible nitric oxide synthesis from L-arginine in patients receiving interleukin-2 therapy// J.Clin.Invest. – 1992. – Vol. 89. – P. 867–877.
16. Mercurio F., Manning. A.M. NF- κ B as a primary regulator of the stress response// Oncogene. – 1999. – Vol. 18. – P. 6163–6171.
17. Radomski M.W., Palmer R.M., Moncada S. An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation// Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1990. – Vol. 87. – P. 5193–5197.