

группы были переведены для дальнейшего лечения в неврологические отделения детских больниц.

По данным нейросонографии субэпидимальные кровоизлияния I степени обнаружены у 4 (13,3%) детей основной группы и у 10 (33,3%) контрольной группы. По одному (3,3%) ребенку в каждой группе имели кровоизлияния в сосудистые сплетения.

Таким образом, практическое использование метода антенатальной фармакологической профилактики гипоксически-травматических повреждений плода в процессе родов при высоком риске функционально узкого таза привело к следующим результатам. Уменьшилась частота и степень выраженности слабости родовой деятельности, что, на наш взгляд, связано с непосредственным действием бетанимметиков, уменьшилась частота и степень выраженности неврологических расстройств у новорожденных, наблюдался более ранний и отчетливый регресс имевшихся симптомов, в связи с чем меньшее количество детей требовало дальнейшей реабилитации в неврологических стационарах. Полученные результаты подтверждают целесообразность использования фармакологической профилактики гипоксически-травматических повреждений ЦНС плода при высоком риске функциональной неполноценности таза.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Власюк В.В., Зиракадзе А.Н. Сдавление головки плода в родах, как причина нарушения мозгового кровообращения и внутриутробной асфиксии // Акуш. и гин. - 1987. - №10. - С.60-61.
2. Власюк В.В., Гогиашвили Д.Ш. Виды захождения костей черепа при конфигурации головки и нарушения мозгового кровообращения у плодов и новорожденных // Акуш. и гин. - 1987. - №1. - С.37-40.
3. Горбунов В.И. Прогноз родов по данным антропометрии // Вопр. охр. мат. - 1976. - Т.21. - №12. - С.43-48.
4. Кирющенков А.П., Тараховский М.Л. Влияние лекарственных средств на плод. - М.: Медицина, 1988. - 272с.
5. Корнеев А.А. и соавт. Экспериментальное исследование фармакологической коррекции пониженной резистентности беременных животных к острой гипоксии // Акуш. и гин. - 1997. - №2. - С.57-58.
6. Кудрина Е.А., Омеляненко А.И. Бета-адреносимметики в современном акушерстве // Акуш и гин. - 1988. - №2 - С.5-8.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей. - Харьков, 1997. - Т.1. - С.107.
8. Ратнер А.Ю. Родовые повреждения нервной системы. - Казань: Изд-во Казанского университета, 1985. - 334 с.
9. Чернуха Е.А. и соавт. Прогнозирование исхода родов для плода у женщины с анатомически узким тазом // Акуш и гин. - 1991. - №10. - С.23-26.

УДК 612.017+618.14-002+616.45-001.1/3+577.4

Е.Э. Плютко, О.А. Мелкозерова, О.В. Пацок

#### О СТРЕССОВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА У ЖЕНЩИН С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ

Уральский НИИ охраны материнства и младенчества

Гиперпластические процессы эндометрия относят к числу наиболее распространенной патологии женской половой сферы. В структуре гинекологических заболеваний репродуктивного и пременопаузального возраста их доля составляет 29% [2]. Значение данной патологии определяется не только ее распространенностью в популяции, но так же и существующим риском возникновения на ее фоне онкологических заболеваний тела матки [7]. Это может быть связано с высокой частотой рецидивов гиперплазии эндометрия, которая достигает 37-44% при различных ее формах [3], что свидетельствует о недостаточной эффективности используемых в настоящее время методов лечения. Традиционные подходы к терапии не учитывают стрессового влияния экзогенных факторов индустриального общества на репродуктивную систему женщины. В связи с этим, весьма актуальным представляется изучение процессов адаптации репродуктивной системы и, в частности, эндометрия к воздействию природных и производственных факторов.

Экосистемные системы, складывающиеся в различных регионах страны, имеют определенные экологические характеристики и особые социальные параметры. Для Свердловской области в целом наиболее характерными и важными являются следующие группы приоритетных факторов риска для здоровья населения [1]:

- социально-экономический уровень развития территории: в том числе факторы, обуславливающие социальную напряженность в обществе (показатели задолженности по заработной плате, уровень преступности, уровень безработицы);
- экономические факторы (показатели финансового, промышленного и экономического развития территорий);
- уровень оказания медицинской помощи (показатели, характеризующие ресурсы и развитие здравоохранения, показатели обеспеченности, доступности и качества медицинского обслуживания);
- факторы инфраструктурного развития и благоустройства территорий (интегральные и частные показатели развития коммунального хозяйства и обеспеченности благоустроенным жильем);
- экологические факторы риска, связанные с загрязнением окружающей среды.

Согласно предложенной классификации [9] выделяют следующие экологически опасные факторы:

- химические (тяжелые металлы, диоксины и пестициды, нитраты, нитриты, нитрозосоединения, асбест и иные минеральные волокна, полициклические ароматические углеводороды и др.);

- физические (излучения, в том числе ионизирующая радиация, электромагнитное, радиочастотное и микроволновое излучения, звуковые, световые, волновые, температурные и др.);  
- биологические (вирусы, бактерии, грибы, простейшие и т.д.);  
- космические (кислотные осадки, парниковый эффект, нарушения целостности озонового слоя и т.д.).

Одним из существенных итогов исследований ученых стала концепция об определенной стабильности, фазности, последовательности развития патологических реакций в организме женщины [6]. В условиях различной производственной среды в репродуктивной сфере женщины развиваются одни и те же или сходные специфические и неспецифические реакции, контролируемые ее конституциональными особенностями.

В большинстве случаев клинические, патофизиологические, гормональные, биохимические, иммунологические и другие проявления вредного воздействия антропогенных и природных факторов носят однонаправленный и одноипный характер [5, 6].

Первичным и наиболее важным звеном в процессе взаимодействия организма с неблагоприятными факторами окружающей среды является иммунная система. Представляется интересным изучение реакций иммунной системы в ответ на стрессовое воздействие техногенных факторов.

В организме человека существует отдельная негормональная система аутокринной и паракринной регуляции процессов клеточного гомеостаза, включающая в себя локально продуцируемые факторы роста, интерлейкины (ИЛ) и цитокины (ЦК) [48]. Они участвуют в передаче митогенного сигнала, регулируют процессы пролиферации, роста и дифференцировки различных типов соматических клеток, модулируют активность, трансформацию и продукцию Т- и В-клеток иммунной системы, LAK-клеток (lymphokine activated killer) и TIL-клеток (tumor-infiltrating lymphocytes) [44, 45]. LAK-клетки происходят из «нулевой» популяции лимфоцитов. Они не имеют на своей поверхности рецепторов, убивают опухолевые клетки без предварительной сенсibilизации к специфическим опухолевым антигенам и не нуждаются в присутствии на клетке-мишени белков гистосовместимости МНС (major histocompatibility complex). TIL-клетки инфильтрируют опухолевые клетки и обладают цитотоксическим действием [52].

В ответ на дестабилизирующее действие неблагоприятных факторов окружающей среды в организме женщины развиваются последовательные стадии адаптационных реакций [5, 6]. Реакция тревоги или острая стадия стрессовой реакции состоит из двух фаз - фазы шока и фазы противошока. Первая фаза характеризуется активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, усилением глюконеогенеза в печени, понижением проницаемости сосудов и, в том числе гемато-энцефалического барьера, активацией свертывающей системы крови. Происходит подавление иммунных реакций, выработки антител, тимико-лимфатическая инволюция с эозинопенией и лимфопенией, что играет защитную роль для предотвращения аутосенсibilизации.

Во вторую фазу происходит активация ренин-ангиотензиновой системы, стимулирующей выработку альдостерона, который оказывает провоспалительное действие, усиливает проницаемость мембран, стимулирует пролиферативную активность фибробластов. В это же время возрастает выработка и поступление в кровь СТГ, который повышает чувствительность органов и тканей к провоспалительным гормонам [5]. Биологический смысл развития воспалительного процесса на этой стадии состоит в локализации патогенного агента в месте внедрения и его элиминации.

Рассмотрим более подробно течение данной стадии стрессовой реакции на тканевом уровне. По данным литературы [16, 34], при стрессе обнаружено увеличение синтеза ИЛ-1 в эпителиальных тканях, в том числе, в тканях эндометрия. В ответ на стрессовое воздействие биологических факторов (липополисахаридов бактериальной стенки, пептидогликанов, белка А, иммунных комплексов, лейкотриенов), физических факторов (ультрафиолетового облучения, электромагнитного излучения) или химических факторов (пластмасс, полициклических ароматических углеводов) происходит синтез ИЛ-1 практически всеми иммунокомпетентными клетками [4]. В то же время не удается обнаружить ИЛ-1 в тканях и плазме здоровых людей [16, 34]. ИЛ-1 воздействуя на макрофаги, стимулирует фагоцитоз, гемотаксис, цитотоксичность [4, 41]. Он индуцирует дегрануляцию лейкоцитов и выброс лизосомальных факторов, активирующих процессы перекисного окисления липидов [4, 42]. Кроме того, ИЛ-1 стимулирует пролиферативную активность фибробластов и продукцию ими факторов роста, интерферонов (ИФ) [49]. Под действием ИЛ-1 активируется продукция ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) [4, 41, 42].

ИЛ-6 стимулирует пролиферацию и функциональную активность цитотоксических Т-клеток, трансформированных В-клеток, индуцирует дифференцировку нормальных активированных В-лимфоцитов в антителпродуцирующие клетки. ИЛ-6 увеличивает выход в кровь из костного мозга зрелых форм гранулоцитов и макрофагов [4]. Он оказывает прямое действие на клетки головного мозга, индуцируя продукцию АКТГ [4, 42].

TNF- $\alpha$  вызывает подавление дифференцировки лейкоцитов и экспрессии HLA-белков (human lymphocyte antigens) у них посредством выработки эндотелинов 1, 2, 3. Это вызывает снижение противоопухолевого иммунитета, но позволяет избежать аутоагрессии во время стресса. TNF- $\alpha$  активирует хемотаксис, антител-зависимую клеточную цитотоксичность, стимулирует выработку простагландинов (ПГ-E2), запускает процесс перекисного окисления липидов [26].

Важным активатором противовирусной, антипротозойной, иммуно-модулирующей активности является интерферон-гамма (ИФ- $\gamma$ ). Он участвует через энзимы в противостоянии эндометрия *Toxoplasma* и *Chlamidia* [46], поддерживает продукцию ИЛ-1, активирует перекисное окисление липидов, ингибирует активность провоспалительных цитокинов, уменьшая экспрессию их рецепторов. Таким образом, ИФ- $\gamma$  сопровождает локальное воспаление [13, 14, 46].

Итак, в острую стадию развития адаптационной реакции организма на стресс происходит активная выработка провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- $\alpha$ ), осуществляющих взаимосвязь между различными клетками в целях достижения наиболее адекватной элиминации агента, вызвавшего нарушение гомеостаза [15,25,26]. В то же время, данные цитокины вызывают угнетение механизмов местного противоопухолевого иммунитета, что на определенном этапе адаптационного процесса является целесообразным. Это защищает организм от неконтролируемой аутоагрессии к собственным поврежденным тканям и направляет местный иммунитет на скорейшую изоляцию и выведение повреждающего фактора.

Дальнейшее развитие адаптационного процесса будет определяться силой и длительностью воздействия стрессового фактора, а так же исходным состоянием органа-мишени, сенсбилизацией его «факторами обусловливания» - эндогенными (генетическая предрасположенность, HLA- структура, возраст), экзогенными (гормональные препараты, диета и др.) и специфическими влияниями первичного стрессового агента [5].

Если продолжающееся влияние стрессора измеримо с возможностями адаптации, начальная стадия неизбежно переходит в следующую стадию - «стадию устойчивости» или хроническую стадию стресса [5]. Если же реакция на воздействие стрессора примет недостаточный, избыточный или порочный характер, то удовлетворительно переносимая в норме стрессорная реакция может стать патологической и вызвать болезни адаптации.

На «стадии устойчивости» или стадии хронического стресса биологические системы переходят на новый, более высокий уровень равновесия. Переход на этот уровень, отчасти, запрограммирован в последовательности течения острой фазы адаптационного процесса. Так, активно синтезируемый в первую фазу ИЛ-1 индуцирует синтез специфических ростовых факторов, в первую очередь ИЛ-2 и ИЛ-4, и стимулирует экспрессию их рецепторов [8,29]. ИЛ-1 усиливает пролиферацию только активированных антигеном лимфоцитов, обладая ко-стимулирующим действием и выполняя роль второго сигнала в стимуляции пролиферации лимфоцитов после контакта с антигеном. Таким образом, индуцируется синтез и накопления в тканях, в частности в ткани эндометрия, цитокинов и факторов роста, обладающих противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами. Рассмотрим более подробно биологическое действие важнейших из них.

ИЛ-2 является лимфокином, секретлируемым Т-хелперными клетками, активированными определенными митогенами или взаимодействием Т-клеточных рецепторов с комплексом антиген/МНС-протеин на поверхности антиген-презентированных клеток [37,50]. ИЛ-2 обладает противовоспалительным действием, отвечает за местный противоопухолевый иммунитет, стимулирует пролиферацию ЛАК-клеток и ТИЛ-клеток, которые уничтожают опухолевые клетки без предварительного распознавания определенного антигена и затрудняют экспансию опухоли за счет образования лимфоцитарной инфильтрации

[44,45,52]. Эти ценные свойства ИЛ-2 используются в создании современных противоопухолевых препаратов (ронлейкин, беталейкин), однако, на сегодняшний день остаются актуальными проблемы побочных эффектов данных препаратов.

ИЛ-4 был описан как В-клеточный стимулирующий фактор (BSF) [37] и как В-клеточный фактор дифференцировки (BDF $\gamma$ ) [47]. ИЛ-4 является противовоспалительным цитокином, обладающим иммуномодулирующим эффектом на эпителиальные клетки, в том числе и на эндометрий [10,40]. Он модулирует дифференцировку Т-клеток в Т-хелперы2 и Т-хелперы2 - подобные клетки, которые, в свою очередь, модулируют гуморальный иммунитет и синтез противоопухолевых антител [24,32,38]. В то же время, ИЛ-4 подавляет продукцию Т-хелперов1, что приводит к супрессии реакций гиперчувствительности, повышает генерацию антиген-специфических цитотоксических клеток, пролиферацию активированных Т-клеток, NK-клеток и ЛАК-клеток, обладающих противоопухолевой активностью [10,40]. При взаимодействии с Т-клетками ингибирует неконтролируемую В-клеточную пролиферацию, которая может приводить к образованию опухолей. И, наконец, ИЛ-4 ингибирует проявления провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- $\alpha$ , включая перекисное окисление липидов, выделение окиси азота и продукцию коллагена макрофагами [10,40].

Одно из важнейших мест в местной противоопухолевой защите занимает ИЛ-7. Он обладает способностью стимулировать образование ЛАК-клеток из Т-клеток, в том числе CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> предварительно распознанных ИЛ-7 [35]. ИЛ-7 является важнейшим фактором регуляции Т-и-В-клеточного развития. Благодаря своим свойствам, он имеет терапевтическое значение в лечении иммуно-дефицитных состояний и иммунотерапии рака [14,33].

Противовоспалительным действием обладает ИЛ-10, который подавляет продукцию ИЛ-1 и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- $\alpha$ ), активирует моноциты и макрофаги, подавляет процессы перекисного окисления липидов [22,27,39].

Таким образом, при нормально протекающей реакции адаптации воспалительные и иммунодепрессивные изменения на местном уровне (характеризующие острую фазу стресса) постепенно сменяются противоположными процессами (фаза устойчивости). Под воздействием противовоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-10) купируется повреждение тканей, активируются местные механизмы противоопухолевой защиты и биологическая система, в данном случае эндометрий, приходит в состояние равновесия на новом, более высоком уровне. Воздействие стрессового агента (техногенных факторов) уравновешивается изменившимся гомеостазом цитокинов и факторов роста на местном уровне.

При несоответствии силы и продолжительности стрессового воздействия адаптационным возможностям организма в целом и органа-мишени (эндометрия) в частности, при высокой сенсбилизации органа-мишени «факторами обусловливания» стрессовая реакция начинает носить патологический характер и вызывает болезнь адаптации [5]. В основе

болезни адаптации лежит недостаточность, избыточность или порочность реакции на стрессоры.

В фазе декомпенсации или стадии истощения происходит срыв механизмов противоопухолевой иммунологической резистентности, нарушение равновесия между про-и-противовоспалительными цитокинами. Дезинтеграция синтеза противовоспалительных противоопухолевых шитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-10 и др.) приводит к нарушению равновесия между пролиферацией и дифференцировкой клеток-мишеней (эндометрия). Активация провоспалительных цитокинов приводит выраженному, неконтролируемому повреждению клеточных структур, инициации свободнорадикального окисления, освобождению множества антигенных детерминант, что при ослаблении местного иммунологического контроля может стать причиной инициации опухолевого роста [25,26,42,49].

Показано, что снижение факторов местной иммунологической резистентности сопровождается активацией синтеза в тканях некоторых факторов роста, в частности, семейства факторов роста фибробластов (FGF, FGF-3), эпидермального фактора роста (EGF), трансформирующих факторов роста (TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ ), амфигулина (AR), обладающих проопухолевой активностью [19,23,33].

Показано значение эпидермального фактора роста в развитии пролиферативных процессов эндометрия [20,28]. EGF благодаря киназной активности участвует в передаче митогенного сигнала, повышает пролиферативную активность и развитие гиперплазии эндометрия на фоне локального увеличения экспрессии рецепторов к EGF.

Эпидермальный фактор роста является фактором пролиферации эпителиальных клеток, в частности, эндометрия. *In vitro* EGF является митогеном для всех эпителиальных клеток, *in vivo* - индуцирует развитие эпителиальных клеток [18].

Семейство факторов роста фибробластов (FGF) обладает проопухолевой активностью, продуцируя патологические состояния, результатом которых является клеточная пролиферация и экспрессия ангиогенинов, улучшающих кровоснабжение опухоли и обеспечивающих высокую сосудистую проницаемость в опухоли [12,43]. FGF-3, продукт гена *int-2*, приводит к гиперплазии эпителия молочных желез и генитального тракта, FGF-7 стимулирует пролиферацию всех эпителиальных клеток, включая эндометрий, обладает выраженной митогенной активностью [51].

Важнейшее значение в развитии опухолевых и гиперпластических процессов эндометрия играет TGF- $\beta$ . Он воздействует на все эпителиальные клетки, оказывая стимулирующий или ингибирующий эффект на пролиферацию и дифференцировку, в зависимости от присутствия других факторов роста [11]. Проопухолевое действие TGF- $\beta$  реализуется за счет ингибирования им активности LAK-клеток и NK-клеток, супрессии пролиферации T- и B- лимфоцитов [18,48]. Sporn M.B., Golg L.I. et al. [48] исследовали экспрессию факторов роста в нормальной и патологической ткани эндометрия. Они показали статистически достоверное прогрессирование в железистом эпителии.

экспрессии TGF- $\beta$ 1, - $\beta$ 2, - $\beta$ 3 при прогрессировании гиперплазии.

Другие факторы роста - TGF- $\alpha$ , амфигулин (AR), так же относящиеся к семейству эпидермальных факторов роста, активируют предшественников эпителиальных клеток [21,33] и, следовательно, эндометрия. Являясь факторами роста эпителиальных опухолевых клеток, они *in vivo* ускоряют эпителиальное развитие, стимулируют синтез ангиогенина [21].

Итак, на этапе истощения адаптационных возможностей организма в ответ на стрессовое воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды происходит ослабление активности иммунокомпетентных клеток, дезинтеграция противоопухолевых механизмов со снижением или утратой эффективности надзора за процессами пролиферации. Это может способствовать росту частоты возникновения и рецидивов гиперплазии эндометрия.

Таким образом, на неспецифические техногенные нагрузки, являющиеся стрессовым фактором, женский организм отвечает развитием фазово протекающего адаптационного процесса. Ведущую роль в нем играет состояние иммунной системы, осуществляющей контроль постоянства среды организма и противоопухолевую защиту.

Медиаторы иммунной системы (шитокины, интерфероны, факторы роста) имеют большое значение в регуляции пролиферативных процессов эндометрия. Однако, традиционная терапия проводится без учета особенностей иммунного статуса женщин и стадийности иммунологических реакций на стресс.

Неудовлетворенность результатами традиционной терапии диктует необходимость углубленного изучения иммунологического гомеостаза у пациенток с опухолевыми и гиперпластическими процессами эндометрия. Данные исследований позволят обосновать использование в комплексной терапии гиперплазии эндометрия медикаментозных и немедикаментозных методов иммунокоррекции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Атлас "Окружающая среда и здоровье населения России". - М.:ПАИМС, 1995. - С.56.
2. Бохман Я.В. Бонтэя, Вишеневская А.С. Гормональная терапия рака эндометрия. - С-Пб, 1994.
3. Вихляева Е.Н. Щедрина Р.Н. Клинико-прикладное значение исследования гормональной реакции при стойкой гиперпластической трансформации эндометрия // Акушерство и гинекология. - 1998. - №11. - С.26-30.
4. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А. Эндогенные иммуномодуляторы. - С-Пб: Гипократ, 1992. - 256с.
5. Патологическая физиология. Часть I. - Изд-во Свердловского мед. института, 1991. - С.59-75.
6. Роль экологических и производственных факторов в формировании патологии репродуктивной функции женщин. - М., 1992.
7. Серебренникова К.Г. Дисгормональная патология эндометрия в период менопаузы: Автореф. дисс. ... док.мед.наук. - М., 1992.

8. Симбирцев А.С., Пигарева Н.В., Кеглишский С.А. и др. // Иммунология. - 1990. - №6. - С.39-42.
9. Худoley В.В., Мизгирев И.В. // Вопросы онкологии. - 1997 - Т.43. - №3. - С.356.
10. Blanchereau J. et al. / Cytokine Hand-book, Ed. Academic Press, New York, 1990. - P.99
11. Watt P.J. // Cell. - 1991. - Vol.66. - P.1
12. Basilico C. et al. // Ann. N.Y. Acad. Sci. - 1989. - Vol.567. - P.95
13. Billiau F., Dijmans R. // Biochem. Pharmacol. - 1990. - Vol.40. - P.1433
14. Bosco M.C. et al. // Blood. - 1994. - Vol.83. - P.3462.
15. Tumour necrosis factor alpha in stool as a marker of intestinal inflammation / C.P. Braegger, S. Nicholls, S.H. Murch et al. // Lancet. - 1992. - Vol.339. - P.89-91.
16. Cannon J.G., Evans W.J., Hughes V.A. et al. // J.Appl.Physiol. - 1986. - Vol.61. - P.1869-1874.
17. Carini C.E., Essex M.N. // Aids Res.Human Retrov. - 1994. - Vol.10. - P.121.
18. Carpenter G., Wahlit M.I. "The Epidermal Growth Factor Family" in Peptide Growth Factors and Their Receptops. / Sporn M.B.and Roberts A.B., eds. Springer-Veriag, New York, P.69.
19. Chang L C et al. // Cancer Res. - 1989. - Vol.49. - P.6700
20. Coker K.E. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994. - Vol.91. - P.67-69.
21. Cook P.W. et al. // Mol. Cell. Biol. - 1991. - Vol.11. - P.2547.
22. Corradin S.B. et al // Eur. J. Immunol. - 1993. - Vol.23. - P.2045.
23. Dublin E.A et al. // J. Pathol. - 1993. - Vol.170. - P.15.
24. Erard F. et al // Science. - 1993. - Vol.260. - P.1802.
25. Ertel W., Morrison M.H., Wang P. et al. The complex pattern of cytokines in sepsis // Ann. Surg. - 1991. -Vol.214. - P.141-148.
26. Ertel et al. // Ann. Surg. - 1991. - Vol.213. - P.265-271
27. Fiorentino D.F. et al. // J. Immunol. - 1991. - Vol.147. - P.3815.
28. Gotoh N. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994. - Vol.91. - P.167.
29. Ho S.N., Abraham R.T., Nelson A. et al. // J.Immunol. - 1987. - Vol.139. - P.1532-1540.
30. Hooper W.C. // Leuk. Res. - 1991. - Vol.15. - P.179.
31. Howard M. et al. // J. Exp. Med. - 1982. - Vol.155. - P.914.
32. Kariv I. et al. // Eur. J. Immunol. - 1994. - Vol.24. - P.549.
33. Li S. et al. // J. Cell. Physiol. - 1992. - Vol.153. - P.103.
34. Lord P., Wilmoth L., Mizel S.B., McCall C.E. // J.Clin.Invest. - 1991. - Vol.87. - P.1312-1321.
35. Lynch D.H. et al. // J. Immunol. - 1990. - Vol.145. - P.1983.
36. Lynch D.H. et al. // J. Exp. Med. - 1994. - Vol.179. - P.31.
37. Morgan D.A. et al. // Science. - 1976. - Vol.193. - P.1007.
38. Mossman T.R. et al. // Ann. Rev. Immunol. - 1989. - Vol.70. - P.145.
39. Nitro H. et al. // Int. Immunol. - 1994. - Vol.6. - P.661.
40. Paul W.E. et al. // Blood. - 1991. - Vol.77. - P.1859.
41. Plasma levels of endotoxin, TNF and IL-6 in the early stage after polytraumatic injury. / L. Pfeiffer, M. Kretzschmar, F.G. Knebel et al. // 7th European Congress on Intensive Care Medicine (Innsbruck, Austria 14-17 June 1994). - Bologna (Italy): Monduzzi, 1994. -P.645-648.
42. Reticuloendothelial system function, mediator release and endotoxemia after trauma / D. Remmers, H.C. Pape, A. Dwenger et al. // 7th European Congress on Intensive Care Medicine (Innsbruck, Austria 14-17 June 1994). - Bologna (Italy): Monduzzi, 1994. - P.649-654.
43. Rogelj S. et al. // J. Cell. Biochem. - 1989. - Vol.39. - P.13.
44. Rosenberg S.A // Ann. Surg. - 1988. - Vol.208. - P.121.
45. Rosenberg S.A. et al. // Science. - 1986. - Vol.223. - P.1318.
46. Sen G.C., Lengyel P. // J. Biol.Chem. - 1993. - Vol.40. - P.1433.
47. Smith K.A. // Immunol. - 1980. - Vol.51. - P.337.
48. Sporn M.B., Roberts A.B. // Cell Biol. - 1992. - Vol.119. - P.1017.
49. Van Damme J., De Ley M., Van Snick J. et al. // J.Immunol. - 1987. - Vol.139. - P.1867-1872.
50. Vitetta E.S. // J. Exp. Med. - 1985. - Vol.162. - P.1726.
51. Wemmer S. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1992. - Vol.89. - P.6896.
52. Yang S.C. et al. // Cancer Res. - 1991. - Vol.51. - P.3669.