На правах рукописи

КОСТОЛОМОВА ЕЛЕНА ГЕННАДЬЕВНА

СОПРЯЖЕННОСТЬ ИММУНОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ МАКРООРГАНИЗМА И ИЗОЛИРОВАННЫХ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ КРИОВОЗДЕЙСТВИЯ

03.00.13 – физиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Тюмень - 2006

Работа выполнена в Тюменском филиале государственного учреждения «Научно-исследовательский институт клинической иммунологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук и Тюменском государственном университете.

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук, профессор Ю.Г. Суховей

Официальные оппоненты:
Доктор биологических наук, профессор А.П. Кузнецов
Доктор медицинских наук М.М.Кохан

Ведущая организация: Новосибирская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ, г. Новосибирск.

Защита состоится «22 декабря» 2006 года в 12-00 часов на заседании диссертационного Совета Д.212.274.07 в Тюменском государственном университете по адресу: 625003, г. Тюмень, ул. Пирогова, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале библиотеки Тюменского государственного университета.

Автореферат разослан «11 ноября» 2006 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор биологических наук, профессор Е.А. Чирятьев

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ.

Проблема активизации защитных сил организма немедикаментозными средствами - одна из важнейших в современной медицине и физиологии (Виноградова Т. В., 1988, 2002; Аржакова Л. И.,2000).

Известно, что в качестве средств, активно влияющих на иммунную систему, могут выступать факторы внешней среды, среди которых одним из наиболее значимых является холод (Слоним А. Д., 1986; Медведев В. И., 1984; Агаджанян Н. А. 1984, 2001).

Сложность изучения влияния низких температур на организм человека заключается в том, что холод оказывает неоднозначное влияние (Малов Ю.С., 1999). Кроме известного отрицательного воздействия: холодовые травмы (от отморожения до «холодовой болезни») (Kruger C., 1991**;** Teodorczyk-Injeyan J.A., 1991, 1992; Rokita E., 1997; Peteiro-Cartelle F.J., 1999), последствия переохлаждения в виде возникновения инфекционно-воспалительных заболеваний, зачастую тяжелых, принимающих хроническое течение (Арефьева, Н.А., 1992; Эмирбеков с соавт., 1998; Воронцов И.М. с соавт., 1991; Ветрова Ю. В. с соавт., 2000; Аржакова Л.И., 2000,), известны и, безусловно, положительные эффекты. Так, с давних пор криовоздействие используется для повышения защитных сил организма (Ногаллер А.М. с соавт., 1984; Литасова Е.Е. с соавт., 1997; Морозов В.Н. с соавт., 2001; Meerson F.Z., 1994). Следует отметить, что исследования, посвященные данной проблеме, довольно широко освещены в научной литературе, однако, они неоднозначны, а порой носят взаимоисключающий характер. Это объясняется тем, что криовоздействие характеризуется набором таких параметров, как интенсивность, длительность и периодичность (Барбараш Н.А. 1996). Сочетания этих характеристик составляют «режим» воздействия. Именно режим, как совокупность физических характеристик определяет характер и исход влияния холода на организм человека.

Еще одним аспектом данной проблемы является то, что на различные органы и системы влияние одних и тех же криорежимов различно (Аржакова Л.И., 2000; Козырева Т.В. с соавт., 2003; Каленова Л.Ф. с соавт., 2003, 2005, 2006; Суховей Ю.Г. с соавт., 2004). Это зависит от преморбидного фона, в первую очередь тренированности организма, наличия хронических заболеваний, клинико-анамнестических признаков иммунной недостаточности и пр. (Суховей Ю.Г. с соавт., 2004**;** Попов А.В. с соавт., 2003). Поэтому изучение механизмов влияния холода на организм человека невозможно без учета исходного состояния.

Особую актуальность имеет изучение иммунологических механизмов реагирования на холод. Иммунная система представляет собой уникальный, природный защитный механизм (Петров Р.В., 1992; Хаитов Р.М. с соавт., 2000, 2002; Сепиашвили Р.И. 2003) и одной из первых реагирует при воздействии экстремальных факторов природной среды (Черешнев В.А. с соавт., 2001), в числе которых не последнее место отводится холодовым воздействиям. С одной стороны нарушения функционирования иммунной системы лежат в основе патогенеза инфекционно-воспалительных заболеваний, зачастую являющихся следствием переохлаждения, с другой стороны, воздействуя именно на иммунную систему, можно достичь эффекта стимуляции.

Поэтому на сегодняшний день представляется актуальным комплексное изучение влияния различных режимов криовоздействия на иммунную систему с учетом исходной тренированности организма к холоду.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ.

Изучить влияние различных режимов криовоздействия на сопряженность иммунофизиологических реакций макроорганизма и изолированных иммунокомпетентных клеток.

ОСНОВНЫЕ ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ.

1. Провести сравнительное исследование иммунного статуса лиц, подвергающихся периодическому холодовому воздействию и «практически здоровых», не занимающихся экстремальными видами закаливания.

2. Оценить влияние погружения в ледяную воду на изменения параметров иммунной системы лиц, адаптированных к периодическим холодовым воздействиям (группа «моржей») в сравнении с группой неадаптированных (контрольная группа).

3. Провести сравнительное изучение влияния длительности криовоздействия на функциональную активность лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов группы «моржей» и контрольной группы (in vitro).

4. Изучить динамику функциональной активности моноцитов и нейтрофилов при циклическом холодовом воздействии группы «моржей» в сравнении с контрольной группы (in vitro).

НАУЧНАЯ НОВИЗНА.

Впервые проведено комплексное исследование характера влияния периодического холодового воздействия на показатели иммунного статуса любителей зимнего плаванья «моржей». Установлено, что у любителей зимнего плавания формируется иной, отличный от контрольной группы тип поддержания здоровья. Особенность заключается в перераспределении рецепторно-субпопуляционных маркеров лимфоцитарно-клеточного звена, повышении уровня иммуноглобулинов классов M и G на фоне снижения уровня ЦИК (3,5 %) и достоверно более низкий интенсивности фагоцитоза нейтрофилов и активности кислородзависимого метаболизма моноцитов.

Впервые проведен сравнительный анализ параметров иммунной системы «практически здоровых» и «моржей» в ответ на погружение в ледяную воду. Привычное погружение («моржи») в ледяную воду приводит к увеличению абсолютного и относительного содержания активированных лимфоцитов (Ki67+) и CD95 позитивных клеток, зрелых Т-лимфоцитов, повышению уровня сывороточного IL-4. При первом погружении (контрольная группа) увеличивается уровень CD16+, Ki67+ и CD95+ клеток, снижается число CD3+ лимфоцитов, на фоне снижения IL-4, отмечен рост уровня сывороточного INF-γ.

Впервые проведено комплексное исследование влияния различных по длительности, интенсивности и периодичности температурных режимов на функциональные характеристики иммунокомпетентных клеток (ИКК) (in vitro) в зависимости от исходной тренированности макроорганизма. Установлено, что ИКК обладают различной чувствительностью циклам in vitro в зависимости от исходной тренированности макроорганизма.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ.

Учитывая, что ИКК по-разному отвечают на криовоздействие, в зависимости от тренированности организма к холодовым нагрузкам, полученные результаты могут послужить основанием для разработки диагностических тестов in vitro с целью прогнозирования чувствительности макроорганизма к холодовым нагрузкам и эффективности закаливания.

Различия физиологических реакций ИКК на криовоздействие (in vitro) позволяют использовать данный феномен в качестве дополнительного критерия при выявлении возможной устойчивости макроорганизма к холодовым нагрузкам.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ.

1**.** У любителей зимнего плавания формируется иной тип иммунного статуса, проявляющийся перераспределением активационно-пролиферативной составляющей лимфоцитарно-клеточного звена, повышением уровня иммуноглобулинов классов M и G на фоне уменьшения крупномолекулярных ЦИК, снижении интенсивности фагоцитоза нейтрофилов и активности кислородзависимого метаболизма моноцитов.

2. Реакция иммунной системы на эпизод холодового воздействия зависит от «тренированности» макроорганизма.

3**.** ИКК являются носителями памяти стереотипа реагирования макроорганизма на холодовое воздействие.

ВНЕДРЕНИЕ В ПРАКТИКУ.

Результаты работы внедрены в лечебно-профилактические программы ТФ ГУ НИИКИ СО РАМН, санатория-профилактория «Юность» ТюмГНГУ. Материалы исследования используются в

лекционном курсе «Основы иммунологии» на кафедре анатомии и физиологии человека и животных ТюмГУ.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ И ПУБЛИКАЦИИ.

Основные положения работы доложены на Международной конференции «Криосфера земли как среда жизнеобеспечения» (Пущино, 2003); III-й конференции иммунологов Урала (Челябинск, 2003); V-й конференции иммунологов Урала (Уфа, 2005); совместном заседании Ученого совета ТФ ГУ НИИКИ СО РАМН и «НИИ общей и прикладной криологии» ТюмГНГУ (Тюмень, 2006); Международной конференции «Теория и практика оценки криосферы земли и прогноз ее изменений» (Тюмень, 2006). Материалы работы были включены в методические рекомендации «Криотерапия в практике врача клинициста». – Тюмень, 2005. – 26 с. По материалам диссертации опубликовано 17 печатных работ.

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ РАБОТЫ.

Диссертационная работа изложена на 138 страницах машинописного текста, содержит 23 таблицы и 33 диаграммы. Работа состоит из введения, обзора литературы, глав с характеристикой обследуемого контингента и описанием методов исследования, результатов собственных исследований, их обсуждения и заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 170 отечественных и 35 иностранных источника.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Контингент и методы исследования. Обследовано 67 человек, занимающихся зимним плаванием (37 мужчин и 30 женщин (клуб «Кристалл» г. Тюмень). Исследование проведено в феврале 2002 года. Средний возраст обследуемых составил 42,85±15,88 года.

В контрольную группу обследованных вошли 51 «практически здоровых» человек (22 мужчины (43.1%) и 29 женщин (56.9%)) в возрасте от 19 до 47 лет, не страдающих повышенной частотой возникновения острых воспалительных процессов и не имеющих клинико-анамнестических и лабораторных признаков иммунной недостаточности.

Группы сравнения репрезентативны по полу и возрасту.

На момент обследования лица всех исследуемых групп не имели клинических проявлений острого воспаления, либо обострения хронических инфекционно - воспалительных заболеваний.

Полученные данные обрабатывались на ПЭВМ IBM/PC при помощи стандартного статистического пакета (SPSS 11,5 for Windows).

В настоящей работе использованы методы лабораторного иммунологического обследования, подбор которых осуществлялся с учетом основных задач исследования, при этом учитывалась необходимость изучения не только количественных параметров различных звеньев иммунной системы, но и их функциональных характеристик.

В работе использованы следующие лабораторные методы:

1. Изучение лимфоцитарно-клеточного звена иммунной системы проводилось методом непрямой иммунофлуоресценции и иммуногистохимии для определения фенотипа лимфоцитов с помощью моноклональных антител (МКА) (Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И., 1995). Для фенотипирования клеток использовались МКА фирмы «Сорбент» (Москва): CD38+, CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+, CD71+, HLA-DR+ и «Becton Dickinson» (США) : CD95+, Ki67+.

2. Количественное определение уровня иммуноглобулинов классов A, M, G в сыворотке крови определялся иммуноферментным методом. Для постановки использовался набор реагентов ProCon Ig производства ООО «Протеиновый контур» по инструкции производителя.

3. Количественное определение интерлейкина-4 (IL-4) и **γ**-интерферона (γ-ИФН) производилось с использованием тест-системы производства ООО «Цитокин» по инструкции производителя.

4. Для количественного определения циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) использовался стандартный метод (Гриневич Ю.А., 1974).

5. Для оценки пролиферативной активности лимфоцитов использовался метод бласттрансформации (Иммунологические методы под ред. Г.Фримеля 1987).

6. Изучение фагоцитарной активности моноцитов уровня экспрессии FcγRIII (ЕА-РОК), поглотительной (ЕА-фагоцитоз) активности моноцитов проводили по методу присоединения и поглощения опсонизированных антителами эритроцитов барана (ЭБ) (Parish C.R., 1975 Knap W., 1977).

7. Определение метаболической активности проводили с помощью НСТ-теста в спонтанном и стимулированном варианте, основанном на учете внутриклеточных отложений диформазана – нерастворимой формы восстановленного нитросинего тетрозолия (Park B.N., Fikring S.M., 1968.).

8. Фагоцитарная активность нейтрофилов оценивалась методом фагоцитоза пекарских дрожжей (Фримель Г., 1987).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

Первым этапом изучения формирования механизмов иммунного ответа под влиянием низкотемпературных воздействий явилось изучение особенностей иммунного статуса лиц, подвергающихся периодическому холодовому воздействию.

Установлено, что у любителей зимнего плаванья (таблица 1) иммунный статус значительно отличается от контрольной группы.

Таблица 1

Характеристика иммунологических показателей лиц, занимающихся зимним плаванием (группа «моржи») и контрольной группы, (M±m)

ПОКАЗАТЕЛИ	КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА (n=51)	«МОРЖИ»(n=67)
CD 38, %	18,41±1,07	12,37±0,54**
CD 38 абс. знач.	464,38±28,63	271,43±19,61***
CD 8, %	23,05±0,74	26,81±0,86**
CD 8 абс. знач.	591,75±29,86	576,14±35,12
CD 4, %	34,31±0,76	31,48±0,78*
CD 4 абс. знач.	901,47±59,41	685,80±44,56**
CD 3, %	55,69±0,93	59,22±0,70
CD 3 абс. знач.	1440,59±79,46	1315,11±99,45
CD 25, %	1,85±0,18	2,28±0,21***
CD 25 абс. знач.	48,86±4,17	47,78±5,14
CD 16, %	14,74±0,87	18,62±1,22*
CD 16 абс. знач.	378,66±27,86	519,76±20,83*
CD DR, %	7,42±0,22	4,97±0,22***
CD DR абс. знач.	189,13±9,44	169,01±12,56 *
Ig A, г/л	2,24±0,11	2,27±0,13
Ig M, г/л	1,41±0,08	1,97±0,08 ***
Ig G, г/л	10,81±0,36	13,87±0,44 ***
ЦИК с ПЭГ 3,5, усл.ед.	26,52±2,07	17,67±1,71**
ЦИК с ПЭГ 7,0, усл.ед.	273,45±14,04	272,58±15,60
ФИ ч/з 30, %	78,03±1,44	79,75±1,40
ФИ ч/з 120, %	88,47±1,24	92,00±0,87 *
ФЧ ч/з 30, ед.	2,72±0,11	2,16±0,07 **
ФЧ ч/з 120, ед.	3,22±0,08	2,60±0,07 **
НСТ-тест, % спонтанный	9,33±0,33	8,42±0,43*
НСТ-тест, % стимулированный	12,053±0,53	10,92±0,55*
ЕА-РОМ	11,00±0,47	11,08±0,30
ЕА-фагоцит	8,33±0,58	8,42±0,51

достоверность различия по сравнению с контролем* p< 0.05;** p< 0.01;*** p< 0.001

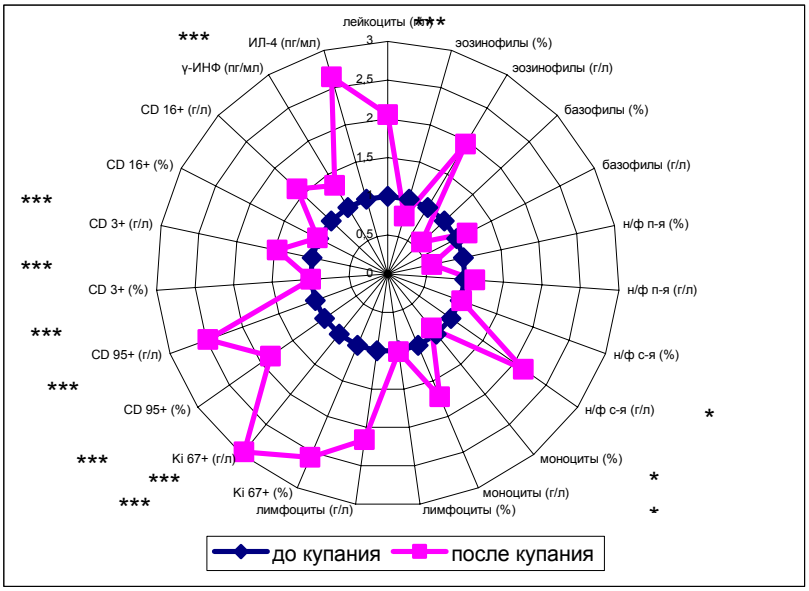
Выявлены отличия ряда параметров фагоцитарного звена. На фоне более высокого уровня активности фагоцитоза нейтрофилов (ФИ) (92,00±0,87 и 88,47±1,24; p< 0.05), отмечены достоверно более низкие показатели его интенсивности (ФЧ) (2,60±0,07 и 3,22±0,08; p< 0.01). Снижен уровень кислородзависимого метаболизма моноцитов, как в спонтанном (8,42±0,43 и 9,33±0,33; p< 0.05), так и в стимулированном (10,92±0,45 и 12,53±0,51 p< 0.05) НСТ - тесте. Снижен уровень активационно – пролиферативных процессов лимфоцитарно-клеточного звена иммунной системы, что проявляется достоверно более низкими показателями маркеров CD 38 (p< 0.001), HLA DR (p<0.001), это сочетается с более низким содержанием хелперно-индукторной субпопуляции - CD 4+ (p< 0.01) и более высокими показателями CD 16+ клеток (p< 0.05), на фоне увеличения сывороточного уровня Ig M (p<0,001) и Ig G (p<0,001).

Из приведенных данных видно, что большее число параметров, характеризующих иммунный статус лиц, подвергшихся периодическому холодовому воздействию, достоверно, причем с высокой степенью достоверности, отличается от контрольной группы. Эти отличия не однонаправлены и отличны во всех исследованных звеньях иммунной системы. Исходя из изложенного выше, и учитывая, что обследование проводилось в период отсутствия клинико-лабораторных признаков воспалительного заболевания, становится очевидным, что у любителей зимнего плавания формируется иной, отличный от контрольной группы тип поддержания иммунного здоровья.

На следующем этапе исследования изучали особенности реагирования адаптированного и не адаптированного организма на экстремальное холодовое воздействие. С целью выявления различий в реакциях на погружение в ледяную воду были обследованы группа «моржей» и лиц, не занимающихся экстремальными видами закаливания «контрольная группа».

Диаграмма 1

Динамика иммунологических показателей группы «моржей» после погружения в ледяную воду



достоверность различия по сравнению с контролем* p< 0.05;** p< 0.01;*** p< 0.001

После погружением в ледяную воду (диаграмма 1) в группе лиц, адаптированных к холодовому воздействию, наблюдается достоверное повышение уровня лейкоцитов в крови обследуемых (p<0,001) за счет абсолютного увеличения содержания нейтрофилов (p<0,01), лимфоцитов (p<0,05) и моноцитов (p<0,01).

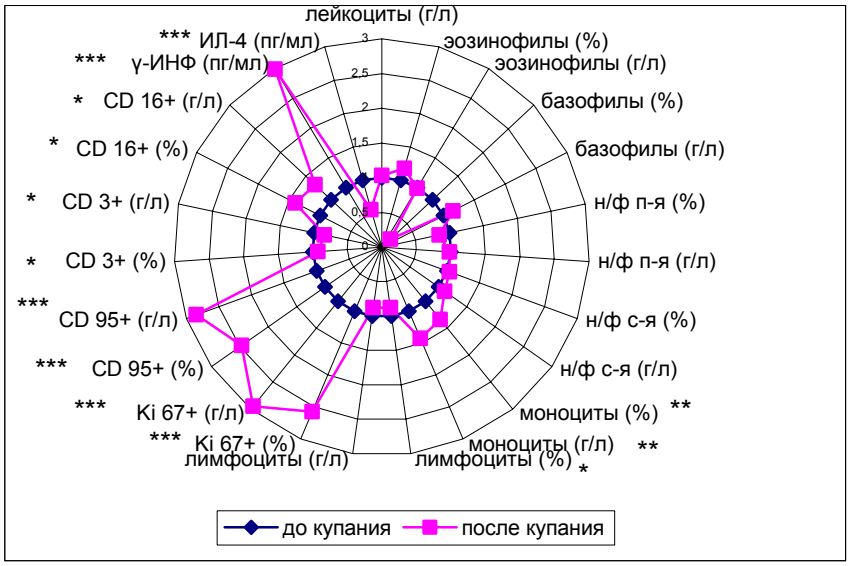
В результате анализа параметров лимфоцитарно-клеточного звена (диаграмма 1) выявлено, что после холодового воздействия наблюдается достоверное увеличение абсолютного и относительного содержания маркеров Ki67 и CD95, Т-лимфоцитов (CD3+клеток). Увеличение Ki67+ и CD95+ клеток, связанных между собой корреляционной связью (КК=0,41; p<0,01), подтвержденной данными факторного анализа (F=19,78 при Sig=0,0001) свидетельствует о повышении активационно-пролиферативных процессов лимфоцитарно-клеточного звена.

Кроме этого (диаграмма 1), установлен достоверный рост концентрации IL-4 ($p<0,001$) в сыворотке крови группы «моржей» после погружения.

В группе лиц, не адаптированных к холодовым воздействиям, погружение в ледяную воду приводит к достоверно отличным результатам по сравнению с группой «моржей» (диаграмма 2).

Диаграмма 2

Динамика иммунологических показателей контрольной группы после погружения в ледяную воду



достоверность различия по сравнению с контролем* $p< 0.05$;** $p< 0.01$;*** $p< 0.001$

Отличия заключаются в том, что, во-первых, у «новичков» не отмечено увеличение всего пула циркулирующих лейкоцитов, как это наблюдается у «моржей», но имеет место увеличение количества моноцитов ($p<0,01$) (диаграмма 2).

Ответ лимфоцитарно - клеточного звена так же отличен: при росте количества CD16+; Ki67+ и CD95+ клеток, число CD3+ лимфоцитов непосредственно после купания не только не увеличивается (как в группе «моржей»), но и снижается. Рост уровня CD16 позитивных клеток опосредует так называемую антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ), или киллерную (К) клеточную активность (Тяжелова В.Г. 2003). Показатель CD16+ имеет сильную отрицательную корреляционную связь с CD3+ (КК=-0,94; $p<0,001$), что подтверждается факторным анализом ($F=8,3$ при $Sig=0,01$).

Следует особо отметить различия в реакциях со стороны таких цитокинов, как IL-4 и INF-γ. У «новичков» уровень IL-4 не повышается, а наоборот падает, в отличие от группы «моржей», а концентрация INF-γ достоверно растет.

Основными продуцентами IL-4 являются Th2 и тучные клетки. IL-4 обладает плеотропным эффектом на клетки-мишени: стимулирует поляризацию Т-хелперов в направлении Th2 (Тотолян А.А., Фрейдлин И.С., 2000; Демьянов А.В. с соавт, 2003; Herrmann F., Canistra S.A., 1985). Учитывая повышенную чувствительность Th1 клеток к действию факторов апоптоза (Ярилин А.А., 1998) можно полагать, что индукция апоптоза Т-лимфоцитов в результате холодового воздействия является одним из механизмов смещения цитокинового баланса в сторону Th2 клеток и, соответственно, преобладания связанных с ними иммунорегуляторных механизмов у лиц, адаптированных к периодическим холодовым нагрузкам.

Повышение уровня γ-ИФН в контрольной группе можно рассматривать, как превалирующую Th1 активность, поскольку, данная субпопуляция Т-клеток является основным продуцентом этого цитокина (Теплова С.Н., Алексеев Д.А., 2002; Черных Е.Р. с соавт., 2004). Помимо этого, γ-ИФН регулирует адаптивный иммунный ответ, стимулируя поляризацию Т-хелперов в направлении Th1 (Кетлинская О.С., 1995; Тотолян А. А. , Фрейдлин И. С., 2000; Демьянов А.В. с соавт, 2003; Фрейдлин И.С., 2005; Nasise M.P. et al., 1995).

Таким образом: отмечаем отчетливую дифференцированную реакцию иммунной системы на холодовое воздействие, тип реакций зависит от целого ряда причин, одной из которых является «тренированность» макроорганизма к холодовым воздействиям.

Говоря о возможных механизмах такого рода реакций, необходимо четко представлять себе, уровень и иерархию реагирования. Одним из первых, уровней можно считать собственно ИКК. На наш взгляд причина разного реагирования системы иммунитета тренированного и не тренированного организма может быть обусловлена различным функциональным состоянием собственно ИКК. Различия, выявленные в реагировании иммунной системы макроорганизма на холодовое экстремальное воздействие, явились отправной точкой для изучения особенностей реагирования основных ИКК на холодовое воздействие in vitro. Поскольку конечными эффекторами иммунной системы являются ИКК (Цуцаева А. А., 1991), отвечающие за различные этапы формирования иммунного ответа, то следующим этапом изучали влияние различных по длительности, интенсивности и повторяемости режимов криовоздействия, на выделенные из периферической крови ИКК in vitro. Эксперимент проводился при t +2°С, данная температура была выбрана исходя из следующего. Поскольку клинические исследования проводились на «моржах», периодически погружающихся в прорубь, где температура воды составляет около +2° С (Чусов Ю. Н., 1984; Турсунов М. М., 1987; Скрипалев В. С., 1988; Воронцова, И. М., 1990; Иванченко В. Г., 1991.). Безусловно, при погружении в прорубь на несколько минут, ИКК не успевают охладиться до такой температуры так, как организм поддерживает постоянную температуру тела, но сигнал к клеткам может передаваться через температурные рецепторы. С другой стороны поверхностные слои кожи, где присутствуют ИКК, возможно могут охладиться до данной температуры. Для идентичности эксперимента на выделенные клетки охлаждались до температуры +2° С.

Для изучения были взяты: лимфоциты, как основные клетки, обеспечивающие формирование специфического (адаптивного) иммунного ответа, его клеточного и гуморального звеньев. Моноциты – как представители клеток, активно работающих в качестве факторов неспецифического (врожденного) иммунитета и связующих со специфическим иммунитетом в качестве антигенпрезентирующих клеток (АПК). И, наконец, нейтрофилы – основные представители клеточного компонента неспецифического иммунитета.

При изучении влияния различной экспозиции холодового воздействия на изолированные лимфоциты группы лиц, привычных к холодовым воздействиям, и контрольной группы. Установлено: однократное охлаждение изолированных лимфоцитов в течение 5 минут при t+2°С не приводит к существенным изменениям соотношения клеточных детерминант, как в контрольной группе, так и в группе «моржей».

Однократное охлаждение изолированных лимфоцитов в течение 30 минут при t+2°С (таблица 2) в контрольной группе приводит к перераспределению клеточных детерминант в сторону достоверного снижения уровня маркеров CD38 и CD4. Это можно объяснить тем, что в данной группе после 30 минутной экспозиции количество жизнеспособных клеток в суспензии снизилось с $2{,}5x10^6$ до $1{,}5x10^6$, что, по-видимому, приводит к первоочередной гибели CD38+ и CD4+ лимфоцитов. Одной из возможных причин снижения уровня CD38+ и CD4+ может быть селективная чувствительность детерминант субпопуляции к холодовому воздействию. Это согласуется с мнением (Воронцов И.М. с соавт., 1991; Ветрова Ю.В. с соавт., 2000), которые указывают на первоочередную гибель популяции CD4+ при холодовом воздействии.

Таблица 2

Субпопуляционный состав лимфоцитов после охлаждения в течение 30 минут (t+2°С) in vitro (M±m), (n=30)

маркер	ед. изм	контрольная группа		группа «моржи»	
		до охлаждения	охлаждение t+2°С. 30 минут	до охлаждения	охлаждение t+2°С. 30 минут
CD 38	%	18,41±1,07	16,98±0,34*	12,37±0,54	10,98±0,74 *
	10^6/л	0,46±0,35	0,25±0,12**	0,31±0,78	0,24±0,33
CD 8	%	23,05±0,74	36,81±0,86***	26,81±0,86	39,94±0,56**
	10^6/л	0,58±0,13	0,55±0,11	0,67±0,28	0,87±0,24
CD 4	%	34,31±0,76	30,21±0,68**	31,48±0,78	28,21±0,58 *

	10^6/л	0,88±0,26	0,45±0,13**	0,79±0,36	0,62±0,33
CD 3	%	55,69±0,93	60,42±0,54	54,19±0,45	54,19±1,02
	10^6/л	1,39±0,58	0,91±0,41	1,35±0,18	1,19±1,29
CD 71	%	0	0	0	0
	10^6/л	0	0	0	0
CD 25	%	1,85±0,18	2,43±0,25***	2,28±0,21	3,57±0,15 *
	10^6/л	0,05±0,02	0,06±0,02	0,06±0,08	0,07±0,11
CD 16	%	14,74±0,87	20,12±1,25*	18,71±0,67	21,79±0,84 *
	10^6/л	0,43±0,23	0,48±0,18	0,46±0,14	0,47±0,28
HLA DR	%	7,42±0,22	5,87±0,54*	4,97±0,22	2,87±0,37 *
	10^6/л	0,18±0,16	0,09±0,08	0,12±0,16	0,06±0,07 **
Ki 67	%	0,47±0,13	5,13±0,32***	0,63±0,13	3,12±0,24***
	10^6/л	0,01±0,01	0,08±0,03***	0,02±0,01	0,07±0,03 **
CD 95	%	3,00±0,49	5,67±0,24**	2,43±0,33	4,50±0,31**
	10^6/л	0,08±0,04	0,09±0,03	0,06±0,02	0,1±0,05 **

достоверность различия по сравнению с контролем* $p< 0.05$;** $p< 0.01$;*** $p< 0.001$

В группе «моржей» (таблица 2) однократное охлаждение (30 мин.) приводит к повышению уровней клеток - носителей маркеров CD95, Ki 67 и достоверному снижению маркера HLA-DR. Необходимо отметить, что количество жизнеспособных клеток не меняется. Это может свидетельствовать о более выраженной устойчивости изолированных лимфоцитов группы «моржей» к охлаждению.

Следующим этапом было определение пролиферативной активности лимфоцитов (РБТ) после предварительного охлаждения различной экспозиции.

После 5 минут охлаждения (таблица 3) в контрольной группе спонтанная митогенная активность увеличилась в 2 раза ($p<0,01$), с достоверным ростом после 30 минут охлаждения ($p<0,001$). В группе «моржей» спонтанная митогенная активность начинает расти лишь после 30 минутной холодовой экспозиции ($p<0,001$).

Таблица 3

Влияние длительности охлаждения на пролиферативный ответ в, РБТЛ в изучаемых группах in vitro M±m

	Ед. измерения	спонтанный	ФГА конц.5 мкг/мл	охлаждение при t-+2ºС.	
				5 минут	30 минут
Контрольная группа	%	32,3±2,8	75,0±4,8 *	72,5±5,1 *	98,6±5,4 **#
«моржи»	%	34,3±2,8	75,5±5,4 *	39,5± 3,1	75,2±4,8 **

достоверность различия по сравнению со спонтанным:* $p<0,01$;** $p<0,001$
достоверность различия по сравнению с кратковременным охлаждением # $p<0,05$

Следовательно, охлаждение изолированных лимфоцитов является отчетливым митогенным стимулом. Изменение пролиферативной активности изолированных лимфоцитов под влиянием холода (in vitro) зависит от длительности охлаждения и «входящей тренированности» макроорганизма к холоду.

Одной из ключевых характеристик иммунного статуса является соотношение Th1 и Th2 активности. Репертуарным лимфокином Th1 является γ-ИНФ, а Th2 - ИЛ-4 (Козлов В.А., 2002; Симбирцев А.С., 1999; Тяжелова В.Г., 2003; Коненков В.И. с соавт., 2005).

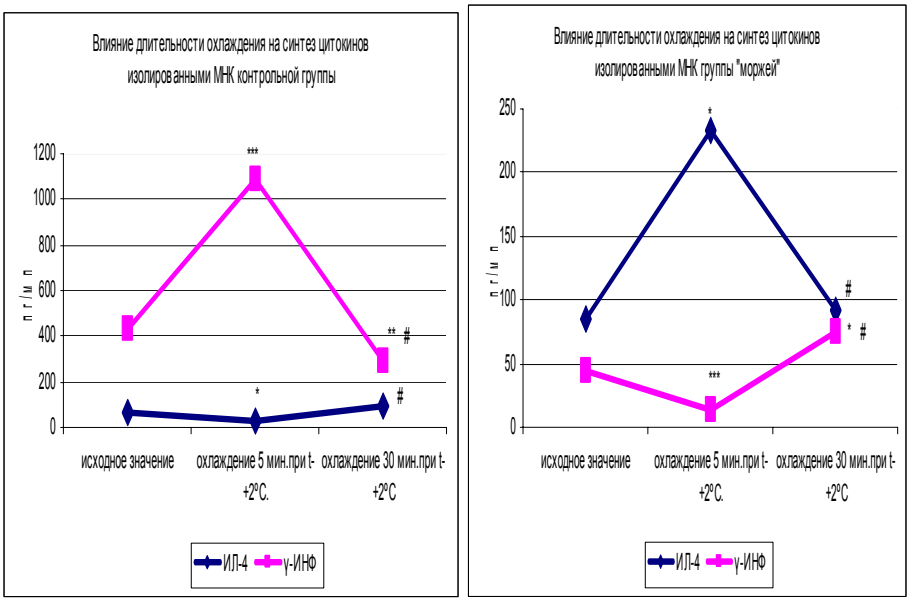
Для дальнейшего исследования были взяты супернананты изолированных МНК сравниваемых групп после предварительной 5 и 30 минутной холодовой экспозиции при tº +2ºС in vitro. Затем клетки инкубировали при температуре +37ºС 72 часа, исследовали уровень γ-ИНФ и ИЛ-4 в супернатантах.

Холодовая (5 мин.) экспозиция (диаграмма 3) приводит к значительному увеличению уровня γ-ИНФ в контрольной группе ($p<0,001$) и снижению в группе «моржей» ($p<0,001$). Уровень ИЛ-4

показывает противоположную закономерность, достоверно снижается в контрольной группе ($p<0,01$) и увеличивается в группе «моржей» ($p<0,01$).

Таким образом: кратковременное охлаждение влияет на продукцию изолированными МНК репертуарных лимфокинов Th1 и Th2-ответа. Предварительное кратковременное кривоздействие модулирует продукцию γ-ИНФ и ИЛ-4 изолированными МНК в зависимости от исходной адоптированности макроорганизма к холодовым нагрузкам.

Диаграмма 3



достоверность различия по сравнению с контролем:* $p<0,05$, ** $p<0,01$,*** $p<0,001$
достоверность различия по сравнению с кратковременным охлаждением # $p<0,001$

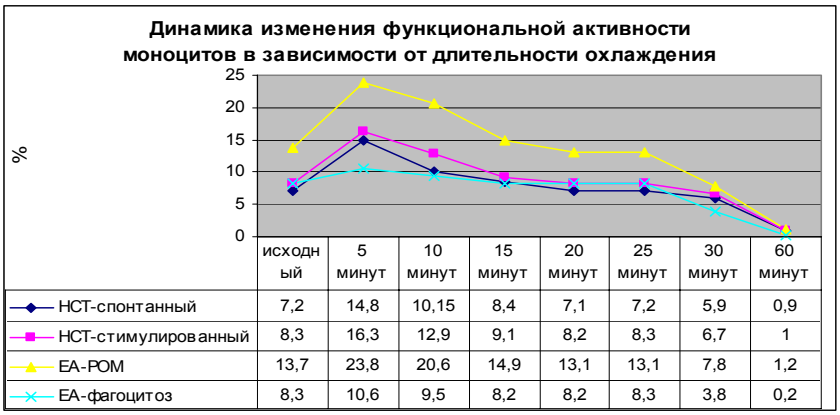
Экспозиция 30 минутная приводит к снижению продукции γ-ИНФ и увеличению уровня ИЛ-4 в контрольной группе, в группе «моржей» отмечен достоверный рост продукции γ-ИНФ.
Таким образом: изолированные МНК в ответ на холодовую нагрузку, вне зависимости от длительности, секретируют репертуарные лимфокины Th1, Th2 активности в обратной закономерности. В группе «моржей» - увеличение, в контрольной - снижение.

Следующим этапом явилось выяснение динамики функциональной активности изолированных моноцитов в ответ на холодовую экспозицию «моржей» и контрольной групп.

Моноциты, полученные методом адгезии к пластику, подвергали различной холодовой экспозиции (tº +2ºС) от 5 до 60 минут с интервалом в 5 минут.

После 5 минут охлаждения (диаграмма 4) уровень функциональной активности по данным всех тестов (ЕА-РОМ, ЕА-фагоцитоз, НСТ-тест в спонтанном и стимулированном варианте) возрастает. При более длительном охлаждении 30 минут имеет место достоверное по сравнению, как с контролем, так и пятиминутным охлаждением снижение функциональной активности. Полученная закономерность характерна, как для опытной, так и контрольной группы.

Диаграмма 4



	исходный	5 минут	10 минут	15 минут	20 минут	25 минут	30 минут	60 минут
НСТ-спонтанный	7,2	14,8	10,15	8,4	7,1	7,2	5,9	0,9
НСТ-стимулированный	8,3	16,3	12,9	9,1	8,2	8,3	6,7	1
ЕА-РОМ	13,7	23,8	20,6	14,9	13,1	13,1	7,8	1,2
ЕА-фагоцитоз	8,3	10,6	9,5	8,2	8,2	8,3	3,8	0,2

Таким образом, динамика функциональных проб моноцитов зависит от длительности охлаждения: однократное кратковременное охлаждение является фактором, активирующим функциональную активность моноцитов, а длительное – угнетающим.

Следующим этапом было изучение восстановления функциональной активности изолированных моноцитов после отогрева при tº +37ºС (max 60 минут) с дискретным интервалом в 5 минут.

Диаграмма 5

	исходный уровень	5мин.+2° С	15мин.+3 7°С	15мин.+3 7°С	30мин.+3 7°С	60мин.+3 7°С
Контрольная группа	9,95	14,68	5,11	13,20	10,00	9,60
"моржи"	13,70	23,80	7,60	21,00	15,20	12,60

	исходный уровень	30мин.+2 °С	5мин.+37 °С	15мин.+3 7°С	30мин.+3 7°С	60мин.+3 7°С
Контрольная группа	9,95	2,30	3,10	13,20	10,00	9,60
"моржи"	13,70	7,80	4,70	17,80	13,50	11,40

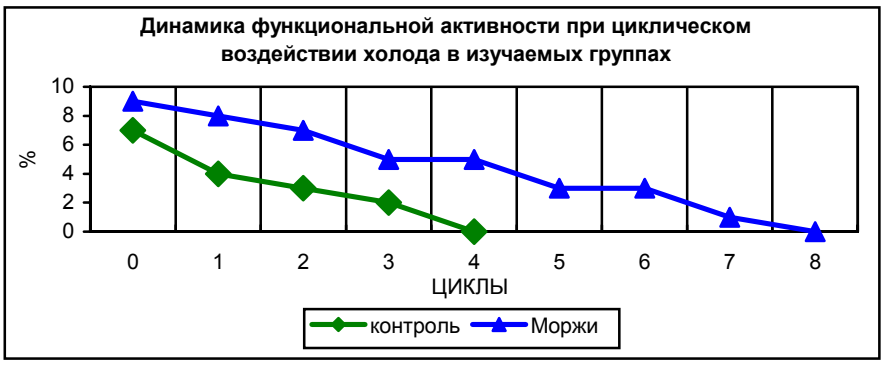
достоверность различия по сравнению с предыдущим временным промежутком: p< 0,05*, p< 0,01**, p< 0,001***

На 5 минуте отогрева (диаграмма 5) приводит к понижению уровня всех функциональных проб (ЕА-РОМ, ЕА-фагоцитоз, НСТ-тест) ниже исходных параметров, затем отмечается рост показателей достигающих максимальных значений к 15 минуте отогрева, к 30 минуте отогрева показатели возвращаются к исходному уровню. Полученная закономерность характерна, как для опытной, так и контрольной группы.

Таким образом: динамика восстановления функциональной активности изолированных моноцитов не зависит от исходной адаптированности к холоду макроорганизма.

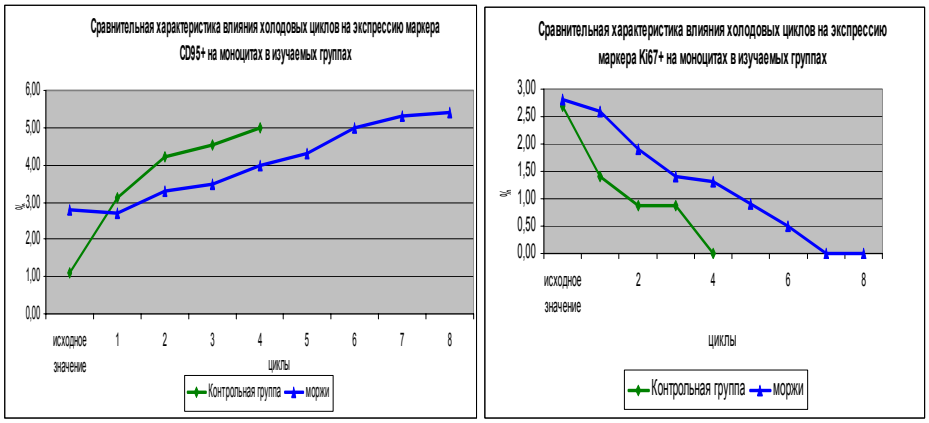
Далее определялся предел максимально возможного количества циклов (30 минут охлаждение (tº +2ºС) – 30 минут отогрев (tº +37ºС)) для изолированных моноцитов группы «моржей» в сравнении с контрольной группой.

Диаграмма 6



Установлено, что при циклическом воздействии моноциты ведут себя различно (диаграмма 6), в зависимости от тренированности организма к холоду. Исходный уровень функциональной активности по данным всех тестов (ЕА-РОМ, ЕА-фагоцитоз, НСТ-тест) в изучаемой группе достоверно выше, чем в контрольной группе, что может свидетельствовать о более высокой активности, в том числе и рецепторного аппарата моноцитов. Примечательно, что в контрольной группе снижение функциональной активности моноцитов постепенное и не регистрируется на четвертом цикле, в группе «моржей», уровень, плавно снижаясь, сохраняется до восьмого цикла, что вероятно связано с функциональными особенностями изолированных моноцитов макроорганизма адаптированного к периодическим холодовым воздействиям.

Диаграмма 7



При угасании функциональной активности (диаграмма 7) отмечается тотальная гибель моноцитов с массовой экспрессией проапоптотического маркера CD95 и снижение уровня маркера Ki67, что может свидетельствовать о запуске механизмов программируемой гибели клеток, поскольку антиген CD95, экспрессируется на активированных моноцитах/макрофагах и является акцептором проапоптотических сигналов и трансдуктором сигнала апоптоза (Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В., 2002; Черных Е.Р. с соавт., 2004 Swain S.L., 1995; Schwartz R.H., 1996; Baryshnikov A.Yu. et al., 1997). Снижение уровня маркера Ki67 у исследуемых клеток свидетельствует о подавлении пролиферативной активности, поскольку Ki67 – ядерный антиген, активных фаз клеточного цикла G1, G2, S, M. (Петров С.Б., Киясов А.П., 1998).

На следующем этапе эксперимента изучали особенности реагирования функциональной активности изолированных нейтрофилов в зависимости от длительности охлаждения.

Метаболическая (НСТ-тест), рецепторная (ЕА-РОН) активность и интенсивность фагоцитоза (ФИ 120 мин.) (таблица 4) изолированных нейтрофилов при кратковременном охлаждении (в течение 5 минут tº +2ºС) в контрольной группе достоверно растет. В группе «моржей», в отличие от контрольной группы ФИ 120 мин снижается. Фагоцитарная активность (ФЧ 30 мин.) снижается в обеих группах. Следует отметить, что количество жизнеспособных клеток в суспензии в группе «моржей» после 5 минутного охлаждения не уменьшилось по сравнению с исходным содержанием. В контрольной группе жизнеспособность клеток снизилась в 1,5 раза (5,0±0,2 и 3,25±0,03; p< 0,05).

Таблица 4

Изменение функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов при кратковременном и длительном охлаждении в группе «моржей» по сравнению с контрольной группой (t +2°С) M±m

Показатели	ед. изм	Исходный уровень		охлаждение tº +2ºС			
				5минут		30 минут	
		Контрольная	«моржи»	Контрольная	«моржи»	Контрольн	«моржи»

		группа		группа		ая группа	
НСТ сп.	%	8,4±0,4	4,6±0,7##	12,5±1,7 *	4,8±0,8##	0	0
НСТ ст.	%	39,6±1,4	23,6±1,5##	49,2±2,3 *	24,4±1,8 ##	0	0
ЕА-РОН	%	60,2±1,5	52,2±2,5	75,0±1,3 *	55.9±1,3 #	0	0
ФИ 30мин.	%	82,0±2,3	79,8±3,3	82,6±1,7	72,1±1,5	0	0
ФИ 120 мин.	%	72,6±2,1	92±2,1#	89,4±2,8*	76,2±1,8+	0	0
ФЧ 30 мин.	Ед.	2,1±0,19	2,16±0,09	1,1±1,19*	1,4±0,09+	0	0
ФЧ 120 мин.	Ед.	1,8±0,21	2,6±0,21#	1,9±0,21	2,2±0,21	0	0

достоверность различия по сравнению с исходным уровнем в контрольной группе: * p< 0,05
достоверность различия по сравнению с исходным уровнем в группе «моржей»: + p< 0,01
достоверность различия между группами сравнения: # p< 0,05, ##p< 0,01

После длительного охлаждения (30 минут при tº+2ºС) функциональная активность изолированных нейтрофилов в отличие от изолированных моноцитов не определяется, как в контрольной группе, так и в группе «моржей».

Таким образом: изолированные моноциты более криоустойчивы, нежели нейтрофилы.

Следующим этапом было изучение ответа нейтрофилов на циклы (охлаждение – отогрев), по схеме 5 минут холод (tº+2ºС), 5 минут тепло (tº+37ºС). В результате исследований получено следующее: в отличие от контрольной группы, где жизнеспособность клеток уменьшается уже после первого цикла (5,0±0,2 и 3,0±0,09 соответственно; p<0,05), в группе «моржей» количество жизнеспособных клеток в суспензии снижется лишь на третьем цикле (на 10-15%, после четвертого-25-30%, пятого-45-55%, шестого- 60-70%, после седьмого цикла жизнеспособность составила 0,4%).

После каждого цикла исследовалась функциональная активность нейтрофилов. В группе «моржей» имеет место постепенное снижение уровня метаболической активности нейтрофилов в течение восьми циклов. До третьего цикла активность не меняется, а с третьего по восьмой отмечено достоверное снижение уровня показателей. В контрольной группе уровень НСТ - теста после первого цикла возрастает, в последствии снижается постепенно, и не определяются на пятом цикле. Рецепторная активность нейтрофилов в группе «моржей» изменяется аналогично контрольной группе, единственное отличие составляет количество циклов шесть в контрольной группе и восемь в группе сравнения. Фагоцитарная активность нейтрофилов в контрольной группе после первого цикла возрастает, резко снижается ко второму циклу, затем постепенно снижается к пятому циклу. В группе «моржи» отмечается резкое снижение фагоцитарной активности ко второму циклу, затем постепенное к восьмому.

Нейтрофилы «моржей», как и моноциты, более устойчивы охлаждению и выдерживают семь циклов при пяти в контрольной группе.

Полученные результаты могут быть свидетельством того, что ИКК могут быть носителями памяти стереотипа реагирования на не специфическое воздействие, наряду с прочими физиологическими механизмами, к таковым с уверенностью можно отнести и температурный фактор.

ВЫВОДЫ.

1. У лиц, подвергающихся периодическим низкотемпературным воздействиям, формируется достоверно отличающийся от контрольной группы иммунный статус. Отличия заключаются в понижении уровня CD 4+ клеток и активационных клеточных детерминант CD 38 и HLA DR, снижении активности фагоцитоза, активации гуморального звена (повышение уровня иммуноглобулинов класса M и G).

2. Погружение в ледяную воду в группе лиц, адаптированных к периодическим холодовым воздействиям, приводит к достоверному увеличению в периферической крови общего числа Т-лимфоцитов (CD 3+) и активационно – пролиферативных маркеров (Ki 67 и CD 95), со значительным увеличением сывороточной концентрации ИЛ -4. В группе неадаптированных достоверно снижается уровень CD 3+ клеток, при этом наблюдается рост уровня натуральных киллеров (CD 16+), экспрессия маркеров Ki 67 и CD 95, на фоне роста концентрации γ-ИНФ.

3. Популяции изолированных ИКК по-разному реагируют на длительность холодовой экспозиции. Кратковременное охлаждение является фактором, активирующим функциональную активность моноцитов и нейтрофилов, а длительное угнетающим. Длительное охлаждение лимфоцитов в группе «моржей» приводит к перераспределению клеточных детерминант в сторону достоверного повышения уровней клеток - носителей маркеров CD95, Ki 67, снижению HLA DR +, в контрольной группе снижению уровня маркеров CD38 и CD4.

4. ИКК являются носителями памяти стереотипа реагирования макроорганизма на температурный фактор. Так в группе лиц, чей организм периодически подвергается экстремальному криовоздействию изолированные моноциты и нейтрофилы достоверно более устойчивы к «циклам» «холод» - «тепло», чем моноциты и нейтрофилы лиц, ране не подвергавшихся периодическим экстремальным холодовым нагрузкам.

5. Спонтанная митогенная активность изолированных лимфоцитов в реакции бласттрансформации зависит от исходной тренированности макроорганизма к криовоздействиям, лимфоциты группы «моржей» отвечают двукратным повышением спонтанной митогенной активности после 30 минут холодовой экспозиции в отличие от контроля, где двукратное повышение спонтанной митогенной активности отмечается после 5 минут.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1.При лабораторном обследовании лиц, подвергающихся периодическим низкотемпературным воздействиям, необходимо учитывать отличительные особенности иммунного статуса.

2. При планировании закаливающих процедур, либо лечебных мероприятий сопряженных с криовоздействием (криосауна, азототерапия), необходимо учитывать особенности иммунного статуса, как лиц привычных к периодическим холодовым нагрузкам, так и непривычных и производить подбор режима криовоздействия с учетом этих особенностей.

3. Рекомендовать криопроцедуры с целью не медикаментозной коррекции иммунного статуса лиц, с признаками иммунной недостаточности осуществив предварительно индивидуальный подбор режима коррекции на изолированных ИКК in vitro.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.

1. Костоломова, Е. Г. Влияние холодового воздействия на морфофункциональные состояния мононуклеарных клеток (МНК) в культуре / Ю.Г.Суховей, С.А. Петров, Л.А. Береснева, И.Г. Унгер // Материалы 6-й отчетной конференции ГУ НИИКИ СО РАМН. – Новосибирск, 2003. – С. 80-85
2. Суховей, Ю. Г. Особенности питания и иммунобиологическая реактивность организма у коренных народов Крайнего Севера / Л.А. Береснева., С.А. Петров, И.Г. Унгер, Е.Г. Костоломова // Материалы 6-й отчетной конференции ГУ НИИКИ СО РАМН. – Новосибирск, 2003. – С. 211-215
3. Костоломова Е.Г. Влияние холодового воздействия на функциональное состояние моноцитов периферической крови человека / Ю.Г.Суховей, С.А. Петров, Л.А. Береснева, И.Г. Унгер // Материалы международной конференции, посвященной 95-летию со дня рождения П.И. Мельникова «Криосфера земли как среда жизнеобеспечения». – Пущино, 26-28 мая 2003 г. – С. 154-155.
4. Суховей, Ю. Г. Изменение иммунного статуса при погружении в ледяную воду лиц, занимающихся «моржеванием» / А.В. Попов, Е.Г. Костоломова // Материалы международной конференции, посвященной 95-летию со дня рождения П.И. Мельникова «Криосфера земли как среда жизнеобеспечения». – Пущино, 26-28 мая 2003 г. – С. 159-160.
5. Попов, А. В. Динамика показателей иммунного статуса до и после погружения в ледяную воду у лиц, занимающихся зимним плаванием / Ю.Г Суховей, С.А. Петров, Е.Г. Костоломова // Медицинская иммунология. – 2003. – том 5, № 3-4. – С. 383-384
6. Каленова, Л. Ф. Влияние цикла «холод-тепло» на иммунную систему у мышей / Ю.Г. Суховей, А.В. Попов, Т.А. Фишер, Е.Г. Костоломова // International Journal on Immunorehabilitation. – 2003. – Т. 5, № 2. – С.160
7. Суховей, Ю. Г. Соотношение уровней сывороточных концентраций ИФН-γ и ИЛ-4 при экстремальном холодовом воздействий / А.В. Попов, Е.Г. Костоломова // International Journal on Immunorehabilitation. – 2003. – Т. 5, № 2. – С.161
8. Костоломова, Е. Г. Чувствительность моноцитов периферической крови человека к температурным циклам / Ю.Г. Суховей , И.Г. Унгер, С.А. Петров, А.В. Попов ,Л.А. Береснева // International Journal on Immunorehabilitation. – 2003. – Т. 5, № 2. – С.161
9. Попов, А. В. Концентрация сывороточных ИНФ-γ и ИЛ-4 при реактивации туберкулезной инфекции в зависимости от частоты ОРВИ в анамнезе / Ю. Г. Суховей, Е.Г. Костоломова // International Journal on Immunorehabilitation. – 2003. – Т. 5, № 2. – С. 206
10. Суховей, Ю. Г. Дифференцированная чувствительность иммунокомпетентной клетки к циклам тепло-холод / Е.Г. Костоломова, С.А. Петров, А.В. Попов // Иммунология Урала (материалы III конференции иммунологов Урала, 16-17 октября, г. Челябинск). – 2003. - № 1(3). – С. 62
11. Суховей Ю.Г. Влияние гипотермического воздействия ледяной воды на иммунные характеристики адаптированных лиц / Попов А.В., Костоломова Е.Г. // Иммунология Урала (материалы III конференции иммунологов Урала, 16-17 октября, г. Челябинск). – 2003. - № 1(3). – С. 62-63
12. Костоломова, Е. Г. Влияние различных температурных режимов на функциональную активность моноцитов пациентов с повышенной частотой возникновения воспалительных заболеваний / Суховей Ю.Г., Унгер И.Г., Петров С.А. //Материалы международной конференции «Криосфера нефтегазоносных провинций», посвященная 60-летию Тюменской области, 22-27 мая 2004 г., г. Тюмень. – С. 27.
13. Костоломова, Е. Г. Криопротекторные свойства полиоксидония in vitro/ Суховей Ю.Г., Петров С.А., Унгер И.Г. //Russian Journal of Immunology (тезисы докладов объединенного иммунологического форума, 31 мая – 4 июня 2004 г., г. Екатеринбург). – 2004. – Vol. 9. – Supplement 1. – С. 271
14. Орлова, Т. В. Влияние исходного базисного состояния иммунной системы на эффективность вакцинации от гриппа / Суховей Ю.Г., Костоломова Е.Г. //Russian Journal of Immunology (тезисы докладов объединенного иммунологического форума, 31 мая – 4 июня 2004 г., г. Екатеринбург). – 2004. – Vol. 9. – Supplement 1. – С. 342

15. Суховей, Ю. Г. Криотерапия в практике врача клинициста (методические рекомендации). / Сахаров С.П., Орлова Т.В., Унгер И.Г., Костоломова Е.Г. – Тюмень, 2005. – 26 с.
16. Костоломова, Е. Г. Криоустойчивость нейтрофильных лейкоцитов в эксперименте при различных иммунопатологических состояниях / Унгер И.Г., Орлова Т.В., Суховей Ю.Г. //Иммунология Урала. – 2005. - № 1 (4). – С. 15-16
17. Костоломова, Е. Г. Влияние режимов криовоздействия на способность ИКК к пролиферации и продукции цитокинов (in vitro) / Унгер И.Г. // Материалы международной конференции «Теория и практика оценки криосферы земли и прогноз ее изменений».- 2006.- Т.2.- С.345.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.

АОК – антителообразующий комплекс
АПК - антигенпрезентирующие клетки
ВИДС – вторичные иммунодефицитные состояния
ГЗТ – гиперреакция замедленного типа
ЕК, NK – натуральные киллеры
ИДС – иммунодефицитное состояние
ИКК – иммунокомпетентные клетки
ИН – иммунная недостаточность
ИЛ, IL – интерлекин
ИФН – интерферон
КК – коэффициент корреляции
МКА – моноклональные антитела
МНК – мононуклеарные клетки
НСТ – нитросиний тетразолий
ОРВИ – острые респираторно-вирусные инфекции
ОРЗ – острое респираторное заболевание
ПЭГ – полиэтиленгликоль 6000
Т-лф – Т-лимфоциты
ТФ ГУ «НИИКИ» СО РАМН – Тюменский филиал государственного учреждения «Научно-исследовательский институт клинической иммунологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук
ТюмГНГУ – Тюменский государственный нефтегазовый университет
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ФГА – фитогемаглютинин
ФИ – фагоцитарный индекс
ФЧ – фагоцитарное число
ЧДБ – часто и длительно болеющие
ЭБ – эритроциты барана
ЭТС – эмбриональная телячья сыворотка
F – Коэффициент значимости действия факторов
CD – кластер дифференцировки
CR – рецептор комплемента
HLA – Human Leucocyte Antigens
Ig – иммуноглобулин
P – коэффициент достоверности

Костоломова Елена Геннадьевна

(03.00.13 – физиология)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук