

ОДЕССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ

На правах рукописи

ШПОТА Елена Евгеньевна

УДК 616.233 – 002 – 08

**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ
БРОНХОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ С СИНДРОМОМ НИЗКОГО
ТРИЙОДТИРОНИНА И ИХ ЛЕЧЕНИЕ**

14.01.27 – пульмонология

Диссертация на соискание научной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель -
АСМОЛОВ Александр Константинович
доктор медицинских наук, профессор

Одесса - 2005

СОДЕРЖАНИЕ

| | стр. |
|---|------|
| УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ | 4 |
| ВВЕДЕНИЕ | 6 |
| РАЗДЕЛ 1. ЗНАЧЕНИЕ ДИСБАЛАНСА В СИСТЕМАХ ГОРМОНОВ ТИРОИДНОЙ ЛИНИИ, ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ-ФИБРИНОЛИЗА И ИММУНИТЕТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКИХ НЕСПЕЦИФИЧЕ- СКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) | 11 |
| РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКИ ИССЛЕДОВАНИЙ | 29 |
| 2.1. Характеристика контингента обследованных лиц | 29 |
| 2.2. Характеристика методов исследования | 40 |
| РАЗДЕЛ 3. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГИПОФИЗАРНО- ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕ- ЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ | 55 |
| РАЗДЕЛ 4. РОЛЬ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ В РЕГУЛЯЦИИ ПРО- КОАГУЛЯНТНОЙ И ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕЙ- КОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ ДЕСТРУКТИВНЫМИ ФОРМАМИ ХРОНИЧЕСКИХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ | 67 |
| РАЗДЕЛ 5. ГОРМОНАЛЬНАЯ И ЛИМФОИДНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПРО- ЛИФЕРАТИВНОЙ, ПРОКОАГУЛЯНТНОЙ И ФИБРИНОЛИТИ- ЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ БРОНХИАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ У БОЛЬ- НЫХ МУЖСКОГО ПОЛА С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕС- КИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ | 79 |
| РАЗДЕЛ 6. ГОРМОНООПОСРЕДОВАННАЯ ДИНАМИКА ИММУНО- АКТИВНЫХ, ПРОКОАГУЛЯНТНЫХ И ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЭКСТРАКТОВ ТКАНЕЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ БРОН- ХОВ (ПОЛУЧЕННЫХ INTRA OPERATIONEM) У БОЛЬНЫХ ХНЗЛ | 89 |

| | |
|--|-----|
| РАЗДЕЛ 7. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ТРИЙОДТИРОНИНОМ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОБОСТРЕНИЯ ВТОРИЧНОГО БРОНХИТА У БОЛЬНЫХ С ГНОЙНО- ДЕСТРУКТИВНЫМИ ФОРМАМИ ХНЗЛ | 105 |
| АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ | 113 |
| ВЫВОДЫ | 130 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | 132 |
| СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ | 133 |

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ААП – активность активатора плазминогена

БА – бронхиальная астма

БАС – бронхоальвеолярные смывы

ВР – время рекальцификации

ГЗТ – гиперчувствительность замедленного типа

Еа-РОЛ – реакция активного розеткообразования лейкоцитов

ИДС – иммунодефицитные состояния

ИК – иммунные комплексы

ИРИ – иммунорегуляторный индекс

КонА – конканавалин

МКАТ – моноклональные антитела

ПАЭ - пролиферативная активность клеток эпителия

ПИ – пролиферативный индекс

ПТЛ – поглощение несвязанной формы тироксина лимфоцитами

РАСК – регуляция агрегантного состояния крови

T₃ – трийодтиронин

T₄ – тироксин

ТА – тканевой активатор

ТТГ – тиротропный гормон

ФА – фибринолитическая активность

ФГА – фитогемагглютинин

ХБ – хронический бронхит

ХНЗЛ – хронические неспецифические заболевания легких

ХОБ – хронический обструктивный бронхит

ЩЖ – щитовидная железа

LATS – long acting thyroid stimulator

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Медицинское значение вторичного хронического бронхита при гнойно-некротических формах ХНЗЛ определяется, в первую очередь, своей высокой распространенностью; в структуре заболеваемости в Украине они входят в число лидирующих причин по числу дней нетрудоспособности, причинам инвалидности и смертности при отсутствии своевременного хирургического лечения. Удельный же вес неспецифических воспалительных заболеваний легких среди всех впервые зарегистрированных заболеваний, как отмечено в материалах II съезда фтизиатров и пульмонологов Украины, составляет 26,1% [130].

Учение о ХНЗЛ в последнее десятилетие существенно дополнилось новыми научными фактами, среди которых, по нашему мнению, нужно особо выделить роль инфекции и дисбаланса основных гомеостатических систем при вторичном характере хронического бронхита; значении формирования синдрома полиорганной недостаточности у больных, прежде всего, гнойно-некротическими заболеваниями легких; дальнейшую расшифровку эпидемиологических аспектов и факторов риска развития хронических бронхолегочных заболеваний, роли оксидантных и антиоксидантных систем, мультифакторных механизмов обструкции бронхов и др. [5, 23, 24, 38, 42, 55, 152]. Разработка современных лечебных программ непосредственно связана с расшифровкой новых аспектов патогенеза бронхиальной обструкции, патогенетической роли инфекционных ассоциаций, пересмотром проблемы вторичных иммунодефицитных состояний (включая вопросы иммуноэкологии) и др. [23, 24, 42, 47, 53, 126, 146]. Вместе с тем, несмотря на появление в последнее десятилетие новых эффективных лекарственных средств (прежде всего антибактериальных препаратов), актуальность вопросов, связанных с лечением гнойных заболеваний нижних дыхательных путей, не уменьшается [147].

Таким образом, ХНЗЛ, включая гнойно-некротические заболевания нижних дыхательных путей, представляет собой актуальную проблему современной пульмонологии, требующую продолжения поиска новых эффективных пу-

тей дифференцированной терапии, регламентации показаний к своевременному хирургическому лечению, действенных профилактических мер.

Учитывая вышесказанное, продолжение научного поиска по изучению патогенетической роли дисбаланса функциональной интеграции эндокринной системы с другими основными гомеостатическими системами при хронических воспалительных заболеваниях легких представляется нам весьма перспективным направлением, так как открывает новые пути дифференцированной терапии данной группы заболеваний.

Цель исследования: дать научное обоснование целесообразности использования и оценить клиническую эффективность заместительной терапии гормонами щитовидной железы в комплексном лечении вторичного хронического бронхита у больных гнойно-некротическими формами хронических неспецифических заболеваний легких в фазе обострения.

Основные задачи исследования:

1. Изучить особенности пролиферативной активности, а также прокоагулянтных и фибринолитических свойств эпителия бронхов у больных хроническим абсцессом легкого, бронхоэктатической болезнью, кистозной болезнью легких, кистой легкого и хроническим гнойным обструктивным бронхитом в фазе обострения хронического бронхолегочного заболевания и дать им оценку с позиции пато- и саногенеза.
2. Установить влияние гормонов тироидной линии на активность репаративных процессов в бронхиальном эпителии у больных гнойно-некротическими формами ХНЗЛ.
3. Изучить особенности гормоноопосредованной иммунной регуляции пролиферативных процессов в бронхиальном эпителии у больных ХНЗЛ.
4. Дать патофизиологическое обоснование целесообразности использования тироидных гормонов для стимуляции репаративной регенерации бронхиального эпителия при обострении вторичного бронхита у больных гнойно-некротическими формами ХНЗЛ, протекающими на фоне сниженного синтеза тироидных гормонов.

5. Установить клиническую эффективность применения тироидных гормонов для повышения эффективности купирования обострения вторичного хронического бронхита у больных гнойно-некротическими формами ХНЗЛ.

Научная новизна полученных результатов.

Результаты исследования документируют, что у больных хроническим абсцессом легкого, бронхоэктатической болезнью, кистозной болезнью легких, кистой легкого и хроническим гнойным обструктивным бронхитом имеет место выраженный дисбаланс функциональной активности бронхиального эпителия. При этом выраженность депрессии репаративной регенерации бронхиального эпителия определяются формой (нозологической принадлежностью) хронического бронхолегочного заболевания, а также уровнем секреции гормонов тироидной линии.

Доказано, что прогрессирование вторичного хронического бронхита у больных гнойно-некротическими формами ХНЗЛ характеризуется формированием эндокринного дисбаланса (синтез гормонов тироидной линии).

Установлено, что синдром низкого трийодтиронина у больных ХНЗЛ является своеобразным “фактором отягощения” течения заболевания за счет формирования более глубокого нарушения репаративной регенерации бронхиального эпителия (включая прокоагулянтную и фибринолитическую активность клеток эпителия) и усугубления иммунного дисбаланса.

У больных гнойно-некротическими формами ХНЗЛ впервые установлена зависимость морфогенетической активности лимфоцитов от эндокринного потенциала крови (уровня тироидных гормонов).

Доказана способность физиологических концентраций тироидных гормонов потенцировать репаративную регенерацию бронхиального эпителия (включая лимфоцито-зависимую стимуляцию), а также оказывать иммуномодулирующий эффект у больных с гнойно-некротическими формами ХНЗЛ в условиях дефицита синтеза эндогенного трийодтиронина, что позволило обосновать целесообразность применения заместительной терапии тироидными гормонами

в качестве стимулятора пролиферативной активности эпителия бронхов и экстраиммунного иммунокорректора у подобных больных.

Новым является использование трийодтиронина в качестве модулятора функциональной активности клеточного иммунитета и бронхиального эпителия (включая прокоагулянтную и фибринолитическую активность клеток) в комплексной терапии обострения ХБ у больных с гнойно-некротическими формами ХНЗЛ в условиях формирования у них синдрома низкого трийодтиронина.

Практическое значение полученных результатов.

Результаты исследования расширяют понимание патогенетической сущности вторичного ХБ у больных гнойно-некротическими формами ХНЗЛ за счет расшифровки особенностей дисбаланса иммуноэндокринной системы и гормоноопосредованной иммунозависимой регенерации бронхиального эпителия. Последнее, в свою очередь, свидетельствует о том, что комплексная оценка эндокринного потенциала существенна при выборе рациональной комплексной терапии у больных гнойно-некротическими формами ХНЗЛ с обострением ХБ.

Разработан и внедрен в клиническую практику метод стимуляции репаративной регенерации бронхиального эпителия, а также экстраиммунной иммуномодулирующей терапии у больных гнойно-некротическими формами ХНЗЛ на фоне сниженного синтеза эндогенного трийодтиронина, заключающийся в использовании курса заместительной терапии указанным гормоном.

Внедрение результатов работы в практику.

Результаты работы используются в практике Одесского областного туберкулезного диспансера, кафедры фтизиопульмонологии Одесского государственного медицинского университета.

Личный вклад аспиранта.

Автором выполнен патентный поиск, результаты которого освещены в разделе “Обзор литературы”, свидетельствующий об отсутствии аналогов научных разработок. Основные публикации по теме диссертации носят приоритетный характер. Автором самостоятельно проводился отбор больных, их комплексное обследование, лечение и контроль над его эффективностью. Произведе-

ден также научный анализ полученных результатов, их математическая обработка, сформулированы основные положения, выводы и практические рекомендации.

Апробация результатов диссертации. Материалы диссертационного исследования докладывались на: III-ем съезде фтизиатров и пульмонологов Украины

Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 работ, в том числе 4 работы в зарегистрированных ВАК Украины изданиях.

РАЗДЕЛ 1

ЗНАЧЕНИЕ ДИСБАЛАНСА В СИСТЕМАХ ГОРМОНОВ ТИРОИДНОЙ
ЛИНИИ, ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ-ФИБРИНОЛИЗА И ИММУНИТЕТА В
ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКИХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ЛЕГКИХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Известно, что ЩЖ секретирует три гормона: T_3 , T_4 и тиреокальцитонин, который продуцируется С-клетками. Первые два гормона являются стимуляторами окисления в клетках, они необходимы в клеточном обмене. Тиреокальцитонин с паратгормоном обеспечивают кальциевый обмен [110].

Между уровнем секреции гормонов тиреоидной линии и развитием и хронизацией хронического неспецифического воспалительного процесса различной локализации существует взаимозависимость. Так, в последние годы доказано, что дефицит тиреоидных гормонов способствует как развитию, так и поддержанию хронического воспаления в бронхах при бронхиальной астме [207]. У больных же БА в возрасте старше 40 лет выявлено сниженное содержание тироксина при физиологическом уровне T_3 [32]. С другой стороны, под влиянием хронически протекающих воспалительных процессов в бронхолегочной системе, а также длительной антибактериальной терапии изменяется синтез и функциональная активность гормонов щитовидной железы [239].

Влияние гормонов тиреоидной линии на течение воспалительного процесса во многом связано с их иммуноактивным действием. В экспериментах на животных обнаружено стимулирующее дозозависимое влияние T_4 и T_3 на гуморальный иммунитет [17, 173, 178, 219]. Это влияние реализуется, прежде всего, на антигеннезависимой посттимической стадии дифференцировки Т-клеток [52].

T_4 и T_3 при экзогенном введении существенно изменяют функциональную активность иммунокомпетентных клеток, и это действие реализуется через цитоплазматические и ядерные рецепторы иммуноцитов [124, 231]. Так, T_4 и T_3 оказывают ингибирующее влияние на функциональную активность Т-

супрессоров, стимулируют дифференцировку В-лимфоцитов [219]. Под влиянием приема T_3 ответ лимфоцитов периферической крови человека на ФГА существенно повышается [237].

Низкие дозы T_4 и T_3 стимулируют синтез белка и ростовые процессы в тканях и клетках, а высокие дозы оказывают тормозное действие [118]. В культуральных экспериментальных моделях трийодтиронин активирует цитотоксические функции лимфоцитов и фагоцитарную активность моноцитов [237]. Тироксин при введении лабораторным животным усиливает активность ЕК-клеток [233].

Развитие тиреотоксикоза способствует развитию иммунопатологических реакций гиперчувствительности за счет, прежде всего, нарушения метаболизма кортикостероидов, простагландинов и гистамина [125]. Напротив, тиреоидэктомия приводит к замедлению роста всех лимфоидных органов, снижению гуморального иммунного ответа при снижении клеточных реакций [59, 198].

После экстирпации ЩЖ у экспериментальных животных уровень ТТГ резко возрастает, повышается глюкокортикоидная реакция на антиген [132, 243]. Удаление ЩЖ, вызывая выраженное нарушение уровня гормонов тиреоидной системы, приводит к изменениям состояния и других гормональных систем, что проявляется, прежде всего, при антигенной нагрузке. При этом торможение продукции антител в ранние сроки после операции связывается, прежде всего, со снижением уровня T_3 и T_4 (гормонов, стимулирующих продукцию антител в физиологических концентрациях), а повышение уровня ТТГ, наблюдаемое в этот период (также обладающего стимулирующими функциональную активность иммуноцитов свойствами в витральных условиях), не компенсирует этого эффекта, то стимуляция продукции антител в поздние сроки после операции до настоящего времени не объяснена. Предполагается, что в этих условиях возможно изменение чувствительности иммунокомпетентных клеток к гормонам и активация интраиммунных механизмов регуляции при ингибции стимулирующих воздействий извне [59]. Установлено также, что ежедневным прие-

мом T_3 и T_4 можно купировать нарушения иммуногенеза, вызванные гипофизэктомией [97].

Изменения структуры и функции ЩЖ, наступающие в процессе старения и характеризующиеся, в частности, снижением синтеза и секреции T_3 и T_4 , а также изменением характера их обмена и взаимодействия с эффекторными тканями, имеют важное значение в нарушении нейрогормональной регуляции на уровне гипоталамо-гипофизарно-тиреоидных взаимоотношений [154]. Сниженный синтез половых гормонов (возрастная инволюция или патологические дисгормонозы) прямо или косвенно влияет и на функцию ЩЖ, так как эстрогены и гестагены активируют систему гипоталамус-гипофиз-ЩЖ, а андрогены ослабляют функцию ЩЖ, уменьшая тироксинсвязывающую способность белков [156].

В физиологических концентрациях тиреоидные гормоны могут оказывать прямое стимулирующее действие на дифференцировку В-клеток, увеличивать количество иммуноглобулин-синтезирующих клеток, стимулировать фагоцитарную активность моноцитов и нейтрофилов [59].

Обнаружено существенное влияние препаратов ИЛ-1 на активность тиреоидной системы. Так, *in vitro* ИЛ-1 $_{\alpha}$ и ИЛ-1 $_{\beta}$ угнетают синтез тиреоидных гормонов тиреоцитами. При введении животным человеческого рекомбинантного ИЛ-1 $_{\beta}$ отмечается снижение уровней T_3 и T_4 , тиреоидстимулирующего гормона и угнетение реакции на него ЩЖ [153, 228].

Накопленная за последние десятилетия научная информация по расшифровке нейроэндокринно-иммунных связей нашла соответствующее применение в клинике. Так, например, учитывая иммуноэндокринную природу аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, при диагностическом обследовании наряду с определением уровня гормонов ЩЖ, функциональной активности по динамике поглощения йода и показателей обмена, а также сканированием, стало широко использоваться иммунологическое исследование содержания в сыворотке крови антител к тироглобулину и концентрации тироглобулина; антител к микросомным антигенам, коллоидному антигену; тиреоидстимулирующих

антител (LATS - long acting thyroïd stimulator) [36]. Дисбаланс гормонов тироидной линии и, прежде всего “синдром низкого трийодтиронина”, имеет место и при многих нетиреоидных заболеваниях, включая острые воспалительные патологические состояния [18, 28, 58, 150, 168, 171, 188, 202].

Изучается роль гормонов тироидной линии у больных туберкулезом легких [245]. Доказана клиническая эффективность включения трийодтиронина в дозе 50 мкг ежедневно курсом 2 месяца в комплекс противотуберкулезной терапии больных не только со сниженной, но и нормальной тироидной функцией, что способствовало достоверному повышению частоты и сокращению сроков прекращения бактериовыделения и заживления полостей распада [26].

При проведении патентного поиска с использованием Интернет (PubMed – indexed for MEDLINE) обнаружены единичные статьи, в которых документированы патогенетическая роль функционального дисбаланса ЩЖ и клиническая эффективность нормализации функции ЩЖ у больных хроническими obstructивными заболеваниями легких [192, 224].

Наиболее близкими по тематике нашего исследования являются научные изыскания, проведенные в Крымском государственном медицинском университете имени С.И.Георгиевского и посвященные изучению вопросов фибронектин-зависимой функциональной интеграции гормонов ЩЖ и системы иммунитета при ХОБ [69, 70, 103, 114]. Авторами, в частности, установлено, что у больных ХОБ III степени тяжести имеет место эндокринный дисбаланс, характеризующийся снижением содержания общего тироксина, трийодтиронина и биологической активности факторов тимуса, фибронектин-опосредованная тироксин - и тималин-зависимая стимуляция активности Т-клеточного звена иммунитета, фибронектин-зависимое влияние тироксина на антигениндуцированный иммунный ответ. Доказана также способность фибронектина в условиях системного дефицита тироидных гормонов снижать гормональный дисбаланс на клеточном (тканевом) уровне за счет потенцирования тималин-зависимого поглощения тироксина лимфоцитами. При этом в задачи указанного исследова-

ния не входили вопросы коррекции уровня тиреоидных гормонов с использованием соответствующих гормональных препаратов.

При проведении патентного поиска научных работ, посвященных изучению патогенетической роли дисбаланса гормонов ЩЖ у больных с гнойно-деструктивными формами ХНЗЛ, нами не обнаружено.

В динамическом процессе образования и лизиса фибрина, закономерно образующегося в очаге воспаления, биологические "интересы" иммунной, гемокоагуляционной и фибринолитической системы пересекаются и, вполне вероятно, интегральный вектор взаимодействия этих систем определяет развитие и исход таких общепатологических процессов, как деструкция, хроническое воспаление, пневмосклероз и эмфизема, закономерно регистрирующихся у больных ХНЗЛ [25].

В соответствии с современными подходами к оценке изменений иммунной реактивности при бронхолегочной патологии сдвиги в иммунной системе разделяются на: иммунологические реакции, имеющие закономерный, часто временный характер, свидетельствующие о способности иммунной системы к ответу на возникший стимул (антигенные, химические или физические воздействия, стресс) и проявляющиеся изменением функционального состояния иммунокомпетентных клеток, активацией неспецифических факторов защиты и/или переключением их на специфические (синтез антител, клеточная сенсibilизация); иммунодефицитные состояния (ИДС), которые обусловлены повреждением иммунокомпетентных клеток, либо истощением их функциональных резервов и имеют обычно стойкий характер и сопровождаются клиническими проявлениями ИДС [5, 196].

При ХНЗЛ выявлено снижение уровня сывороточного тимического фактора, что свидетельствует о наличии при этой группе заболеваний хронической тимической недостаточности, требующей заместительной терапии препаратами тимуса. При этом физиологический уровень Т-лимфоцитов при снижении уровня сывороточного тимического фактора объясняется существованием пула длительно живущих Т-клеток, частично компенсирующих иммунные наруше-

ния даже при удалении вилочковой железы [161]. Вместе с тем именно с недостаточностью функции тимуса связывают развитие иммунодефицитного состояния у $1/3$ больных ХНЗЛ [119].

С использованием экспериментальных моделей доказано, что тимэктомия у лабораторных животных приводит к выраженным сдвигам в сосудисто-тромбоцитарном и коагуляционном гемостазе: увеличивается общее количество тромбоцитов, возрастает их ретенция к раневой поверхности, агрегация на АДФ и тромбин и ретрактильная активность тромбоцитарной пробки, что сопровождается уменьшением времени и интенсивности кровотечения; времени свертывания крови и рекальцификации плазмы, каолинового, кефалинового и тромбинового показателей, концентрация антитромбина III, повышается содержание протромбина и V, VII, VIII, X факторов свертывания. При этом наступает депрессия эуглобулинового и хагеманзависимого фибринолиза, уменьшается концентрация (или активность) плазмина, плазминогена, активаторов плазминогена [65]. По данным Митюриной О.В. и соавт., у тимэктомированных мышей, в отличие от животных контрольной группы, и через 2 месяца после операции сохраняется высокой активностью компонентов комплемента C1, C2, C3 и C4 [84]. Применение тималина у больных с тимической недостаточностью проводило к увеличению количества и функциональной активности Т-лимфоцитов, нормализации показателей свертывающей системы крови, уменьшению уровня фибриногена и активации фибринолиза [65].

Хроническая тимическая недостаточность является тем фоном, на котором реализуется дисфункция Т-клеточного звена иммунитета, приводящая к организующей роли активированных Т-лимфоцитов в индуцировании клеточного инфильтрирования дыхательных путей и развитии интрамурального воспаления [158, 160]. Так, в БАС при обструктивных заболеваниях легких выявлено повышение как $CD4^+$, так и $CD8^+$ лимфоцитов [236].

При ХБ в БАС увеличивается количество полинуклеаров, макрофагов и эпителиальных клеток, содержащих микроорганизмы. В эпителиальном слое у

больных ХБ увеличивается число внутриэпителиальных $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ лимфоцитов и встречается умеренное число полинуклеарных лейкоцитов [226].

Установлено, что развитие хронического воспалительного процесса в бронхах непосредственно связано с Т-лимфоцитами хелперами 2 типа (T_H2) [40, 149, 187]. T_H2 являются регуляторами синтеза IgE и вырабатывают такие важнейшие цитокины, как ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и ИЛ-13. ИЛ-4, действуя на IgM-позитивные предшественники В-лимфоцитов, усиливают их дифференцировку и переключают эти клетки на выработку IgE. При этом облигатным является прямой контакт T_H2 и В-лимфоцитов. ИЛ-10, обладает ингибирующим влиянием по отношению к T_H1 (хелперам 1 типа), соотношение этих клеток с T_H2 является главным фактором регуляции продукции IgE [81].

Цитокины, опосредующие профиль T_H2 клеток способны нарушать гемокоагуляционный баланс, изменяя гемостатические свойства лимфоцитов. Так, в исследованиях Витковского Ю.А. и соавт. [20], при блокировании ИЛ-4 и ИЛ-10 с помощью соответствующих моноклональных антител (МКАТ) доказана способность пула лимфоцитов выделять антикоагулянты, прокоагулянты и фибринолитические агенты. С позиций формирования иммуногемокоагуляционного дисбаланса наиболее важными, с нашей точки зрения, следует считать данные о том, что нейтрализация ИЛ-4 приводит к продукции антикоагулянтов, В-лимфоциты приобретают способность препятствовать образованию протромбиназы по внешнему пути, связывание ИЛ-10 с МКАТ вызывает появление в среде активаторов плазминогена, сопровождается торможением внешнего и усилением внутреннего пути формирования протромбиназы.

При изучении дифференцировочных кластеров лимфоцитов периферической крови при ХНЗЛ с использованием моноклональных антител наиболее часто выявляются снижение общего количества $CD3^+$ лимфоцитов (зрелые Т-лимфоциты), а также $CD8^+$ лимфоцитов (супрессорные/киллерные Т-лимфоциты) [1, 136].

Существует тесная функциональная взаимосвязь иммунных и функциональных нарушений при ХБ [94]. Так, обнаружено, что снижение абсолютного

содержания Т-хелперов, регистрировавшееся у больных ХБ, связано как с нарушением дифференцировки предшественников $OKT4^+$ лимфоцитов, так и в их перераспределением в легкие, подтверждением чего является наличие лимфоидной инфильтрации бронхов при обострении ХБ. Во-вторых, неадекватная реакция иммунной системы на воспаление у больных с нормальным ИРИ связана со снижением компенсаторных возможностей макроорганизма. Из этого следует, что наиболее благоприятное клиническое течение заболеваний и наименьшая степень обструктивных нарушений имела место у больных 1-й группы – при глубоком дефиците Т-супрессоров. Установлено также, что у больных хроническим катаральным бронхитом, функциональная активность неспецифических супрессоров повышена, а при гнойном бронхите, наоборот, снижена [10].

У больных ХБ с исходно повышенным содержанием $CD4^+$ -лимфоцитов в периферической крови чаще имеет место гнойно-обструктивная форма ХБ с выраженным обострением патологического процесса и хорошим эффектом антибактериальной терапии. Низкое содержание Т-хелперных клеток у больных ХБ характеризуется вялым течением обострения и незначительным эффектом антибактериальной терапии [134].

Борисова А.М. [22] в зависимости от исходного количества зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+$) в системном кровотоке подразделяет больных ХНЗЛ на три группы. 1-я группа – больные с исходно сниженным количеством $CD3^+$ клеток. Характерным для этой группы больных было значительное снижение хелперных лимфоцитов ($CD4^+$) при умеренном снижении Т-супрессоров ($CD8^+$), а по количеству В-лимфоцитов ($CD21^+$) и величине ИРИ не отличались от группы здоровых лиц. Клинически в этой группе отмечалась высокая частота обострений, протекающих длительно с выраженной последующей астенизацией больного, малой эффективностью антибактериальной терапии. Этиологическими факторами обострений чаще всего являлась условно-патогенная флора (золотистый стафилококк, протей, кишечная палочка). 2-я группа – больные с исходным количеством Т-лимфоцитов, не отличающимся достоверно от группы здоровых лиц. Клиническая картина характеризовалась частыми обостре-

ниями, эффективностью, но кратковременным характером действия антибактериальной терапии. В мокроте и БАС высевались золотистый стафилококк и пиогенный стрептококк. 3-я группа – больные с исходно повышенным уровнем $CD3^+$ клеток (10% всех больных). Особенностью этой группы было увеличение количества Т-хелперов ($CD4^+$), снижение количества Т-супрессоров ($CD8^+$) и уровня В-лимфоцитов. Клинически течение заболевания характеризовалось частыми и длительными обострениями, торпидностью к проводимой терапии. В качестве основных этиологических факторов обострения заболевания выступала вирусная и бактериальная инфекция. Наиболее клинически неблагоприятными являются формы ХБ как с исходно пониженным уровнем $CD3^+$ клеток, так и с исходно повышенным. При дефиците Т-супрессоров клинически выявлялся бронхоспастический синдром и увеличение частоты сопутствующих вирусных инфекций и ОРЗ; при увеличении Т-супрессоров также отмечены значительные изменения показателей вентиляции за счет усугубления воспалительного процесса в бронхах с развитием обструкции.

Клинико-иммунологическая гетерогенность была выявлена при изучении процессов дифференцировки Т-лимфоцитов у больных ХБ [127]. В качестве ведущего параметра было использовано биохимическое определение Н - и М-субъединиц лактатдегидрогеназы (Н/М-ЛДГ₁₋₅) в лимфоцитах. В зависимости от величины этого параметра больные были распределены на 2 группы: 1-я – со сниженным; 2-я – с нормальным. Такое распределение больных позволило выявить ряд клинико-патогенетических и иммунологических особенностей. Так, у больных 1-й группы достоверно чаще, чем во 2-й выявлялись клинические маркеры иммунодефицита, которые проявлялись инфекционным и полиаллергическим синдромом. Иммунный статус больных 1-й группы характеризовался относительным и абсолютным сокращением популяции дифференцированных и функционально зрелых лимфоцитов: на фоне достоверного сокращения популяции $OKT3^+$ и $OKT4^+$ клеток как в абсолютном, так в процентном отношении, нарастала субпопуляция, так называемых «дважды меченых», лимфоцитов ($OKT4^+$ и $OKT8^+$), которые являются проявлением низкой степени зре-

лости этих клеток. Авторами установлено, что нарушение дифференцировки Т-лимфоцитов в большей степени выражены у больных со значимым инфекционно-зависимым механизмом патогенеза ХБ.

При бронхообструктивных заболеваниях обнаружено снижение функциональной активности Т-лимфоцитов и по их пролиферативному ответу на неспецифические Т-клеточные митогены – фитогемагглютинин и конканавалин А (РБТЛ с ФГА и КонА) [3, 19].

Депрессия пролиферативного ответа Т-лимфоцитов на неспецифические митогены у больных обструктивными формами ХНЗЛ сочетается с повышением сенсibilизации лимфоцитов к тканевым и бактериальным антигенам [19, 143, 149]. Морфологическим отражением сенсibilизации лейкоцитов к тканям бронхов является инфильтрация эозинофилами, лимфоцитами и нейтрофилами всех слоев бронхиальной стенки, которая закономерно встречается в различных количественных соотношениях при ХОБ, а также при БА [88, 145].

Реализация иммунного ответа в норме и изменения в клеточных механизмах иммунной реактивности при патологии закономерно приводят к сдвигам в системной регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) [25, 34], с вовлечением гемостатических реакций [65]. Так, известно, что стимулированные Т-лимфоциты, опосредующие ГЗТ, выделяют 2 лимфокина, усиливающими образование моноцитами прокоагулянта с тромбопластическими свойствами. В эксперименте, введенные парентерально, эти лимфокины способствуют интерстициальному отложению фибрина с последующей инфильтрацией нейтрофилами и мононуклеарами. Эти лимфокины являются гепаринсвязывающими белками и им отводится важная роль в гистопатологических изменениях при ГЗТ [225].

Возникновение микротромбов и тромбогеморрагического синдрома имеет место при ГЗТ, непосредственно связанной с синтезом прокоагулянта мононуклеарными фагоцитами. Установлено также, что моноциты, инкубированные с антигеном, активируют лимфоциты, которые при этом приобретают свойства стимулировать экспрессию прокоагулянта моноцитами. Продукция прокоагу-

лянта блокируется антителами против HLA-DR главного комплекса гистосовместимости. Таким образом, синтез прокоагулянта моноцитами/ макрофагами в значительной степени объясняет механизм отложений фибрина в участках повреждения тканей, а также развитие тромбгеморрагического синдрома при иммунных расстройствах [25, 29].

В экспериментах *in vitro* показано, что лимфоциты под влиянием тромбина выделяют соединения с прокоагулянтной, антигепариновой и фибринолитической активностью. Одновременно тромбин стимулирует бласттрансформацию лимфоцитов [65].

С использованием моноклональных антител установлено, что лейкоциты способны секретировать и активатор плазминогена – урокиназу. Выработка последней осуществлялась в процессе адгезии мононуклеарных фагоцитов, а также в процессе цитотоксических реакций [234].

Продуцировать активатор плазминогена способны и В-лимфоциты [240]. Установлено, что сенсibilизированные лимфоциты в условиях культуры ткани в присутствии специфического антигена могут стимулировать продукцию активатора плазминогена макрофагами [190, 191]. Так, активированные ФГА или Кон-А Т-лимфоциты способны стимулировать продукцию мононуклеарными фагоцитами активатора плазминогена [221]. Такой же способностью обладала надосадочная жидкость культуры активированных лимфоцитов. О гуморальной природе фактора свидетельствовал тот факт, что для проявления его действия не было необходимости в прямом контакте между лимфоцитами макрофагами. Этот фактор получил название индуктор активатора плазминогена, а синтез его осуществляется Т-лимфоцитами-хелперами и киллерами [217].

На 0 и В-лимфоцитах и макрофагах описаны рецепторы к физиологическому активатору плазминогена – урокиназе [164, 206]. Установлено, что дисфункция клеточного иммунитета при ХБ, при затяжном течении пневмонии сопровождается снижением экспрессии лимфоцитами рецепторов к урокиназе, депрессией системного фибринолиза, приводит к неадекватному лизису фибри-

на и является патогенетической основой для карнификации легочной паренхимы, обструкции воздухоносных путей, микроциркуляторных нарушений.

Важную роль в развитии гиперкоагуляции и торможении фибринолиза играют как Т-, так и В-лимфоциты. Авторы считают, что Т-хелперы усиливают сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и свертываемость крови, но тормозят фибринолиз, Т-супрессоры тормозят тромбоцитарный гемостаз и свертываемость крови, стимулируя фибринолиз. Т-киллеры вызывают усиление свертываемости крови и торможение или активацию фибринолиза в зависимости от типа клеток-мишеней, на которые они действуют. В-лимфоциты, вырабатывая аутоантитела к активированным факторам свертывания крови (тромбину и фактору Стюарт-Проуэра), приводят к развитию гипокоагуляции [65].

Уровень гуморального иммунитета отражает сложные механизмы взаимодействия между различными субпопуляциями клеток, участвующими в осуществлении иммунного ответа. Именно этой сложной, многоуровневой системой межклеточных взаимодействий и объясняется противоречивость данных по изучению гуморального иммунитета при ХНЗЛ – как повышение уровня всех трех основных классов иммуноглобулинов, так и их снижение, либо разнонаправленные сдвиги [16,166, 179, 212, 220].

В последнее время появились работы по сравнительному изучению содержания иммуноглобулинов, антител к бактериальным поверхностным антигенам грамположительных и Ре-антигену грамотрицательных бактерий в бронхиальном секрете и слюне у больных ХНЗЛ [24]. Так, установлено, что у больных ХБ основные нарушения касаются верхних отделов респираторного тракта и выражаются в снижении уровней IgM и специфических антител к антигенам грамположительных бактерий в слюне по сравнению с показателями группы здоровых лиц.

У больных ХБ обнаружено как увеличение концентрации sIgA в бронхиальном секрете и слюне, так и в ряде случаев повышение уровня sIgA. У больных с повышенным уровнем sIgA признаки эндобронхита были более выраже-

ны, а у больных с пониженным sIgA отмечены гипотрофия слизистых оболочек респираторного тракта, вялое течение воспаления [179].

Известно, что иммунный дисбаланс способствует персистенции в организме инфекции, а хронический воспалительный процесс закономерно сопровождается тканевым повреждением, формированием аутоантигенов с последующей выработкой аутоантител [230].

Многочисленными исследованиями доказано, что у больных ХНЗЛ содержание ЦИК в крови увеличено и это увеличение коррелирует с тяжестью патологического процесса [48, 117, 126].

По данным Andrews B., Penny R. [161], образующиеся при ХНЗЛ комплексы антиген (аутоантиген) - аутоантитело оказывают повреждающее действие на ткани. К факторам, способствующим формированию иммунокомплексного компонента воспалительного процесса, относятся генетические особенности, сопровождающиеся нарушенным синтезом антител; функциональная недостаточность Т-звена иммунитета – дефицит Т-супрессоров, приводящий к формированию определенных клонов В-лимфоцитов и выработке аутоантител; дефицит Т-хелперов, а также снижение функции фагоцитарных клеток, что приводит к недостаточной обработке антигенного материала и нарушению клиренса иммунных комплексов (ИК). Установлено также, что патогенетическое влияние ИК обусловлено либо активацией медиаторных систем плазмы, прежде всего системы комплемента, либо воздействием на рецепторы к Fc-фрагменту иммуноглобулинов. Под влиянием ИК активизируются также калликреин-кининовая и свертывающая системы, в результате чего возникают различные нарушения микроциркуляции (сладж-синдром, ДВС-синдром, диapedез клеточных элементов и др.), утяжеляющие течение воспалительного процесса [80]. Фиксация ИК на поверхности эндотелия легочных капилляров может приводить к усиленной адгезии на нем клеточных элементов крови и к усилению проницаемости сосудистой стенки. Поврежденные ткани могут приобретать новые антигенные свойства с образованием аутоантител и новых ИК [181]. В свою очередь, ЦИК способны усиливать иммуногемокоагуляционный дисба-

ланс путем увеличения продукции и секреции мононуклеарными клетками тромбопластина, особенно в процессе фагоцитоза микроорганизмов [209].

В норме на уровне периферических отделов бронхиального дерева и альвеол механизмы защиты легкого представлены кооперативным взаимодействием фагоцитов (макрофагов и нейтрофилов), лимфоцитов и различных опсоинов [128].

Секреция различных цитокинов клетками моноцитарно-макрофагальной системы также может приводить к формированию иммуно-гемокоагуляционного дисбаланса. Так, провоспалительный цитокин – ИЛ-1, может тормозить нормальную и повышенную фибринолитическую активность, однако глубокой депрессии системы фибринолиза при этом не отмечается [4, 10]. Установлено также, что обработка ИЛ-1 эндотелиальных клеток приводит к снижению экспрессии на них тканевого активатора плазминогена и повышению экспрессии его ингибитора [197, 210, 215, 216].

Анализ БАС, полученных при бронхоскопии, показывает, что при ХБ число клеток в бронхоальвеолярном пространстве увеличивается преимущественно за счет нейтрофилов при уменьшении количества альвеолярных макрофагов. Однако исследования абсолютного числа альвеолярных макрофагов в БАС показывает, что их содержание снижается лишь при высокой активности воспалительного процесса [82].

Дискуссионным остается вопрос о фагоцитарной активности и об уровне кислородзависимых систем микробицидности в альвеолярных макрофагах и нейтрофилах при ХОБ. Так, обнаружено как снижение фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов и нейтрофилов БАС при ХБ [22, 149], так и повышение хемотаксической и фагоцитарной активности при параллельном снижении метаболической способности нейтрофилов БАС по мере увеличения активности воспаления [88]. Изучение кислородзависимых механизмов внутриклеточной микробицидности показало повышение их при ХБ в нейтрофилах БАС и понижение в альвеолярных макрофагах.

Нейтрофилы и макрофаги являются связующим звеном между иммуногенезом, гемостазом и неспецифической резистентностью организма. В зависимости от биологического запроса фагоцитарные клетки выделяют прокоагулянты и ингибиторы фибринолиза, антикоагулянты и активаторы плазминогена. Изменение их прокоагулянтной и фибринолитической активности связывают с изменением иммунной реактивности [25, 65].

В нейтрофилах содержится фактор 3 тромбоцитов, аналоги плазменных факторов свертывания крови, стимуляторы и ингибиторы фибринолиза [65]. Интенсивный синтез и секреция прокоагулянтов нейтрофилами при ряде патологических состояний способствует развитию ДВС-синдрома. Инкубация лейкоцитов с IgG или ИК закономерно приводит к повышению тромбопластической активности нейтрофилов. Как и фактор XIIa, продукты протеолиза, ФН и кининогенин при взаимодействии с нейтрофилами человека приводят к их агрегации, усилению контактной фазы свертывания крови и выделению из гранул эластазы. Необходимо отметить, что эластаза и катепсин G, содержащиеся в нейтрофилах, тормозят процесс свертывания крови [193].

К факторам фибринолитической системы лейкоцитов относятся катепсины, переводящие плазминоген в плазмин и осуществляющие химический тромболизис. Последний наступает при распаде лейкоцитов. Помимо этого лейкоциты участвуют в ликвидации тромба путем фагоцитарного тромболизиса (вовлечение в сгусток крови гранулоцитов в результате амёбовидного движения). В гранулоцитах также обнаружены проактиваторы плазминогена, плазминоген, плазмин, субстанции со свойствами антиплазмينا и ингибиторы активации плазминогена [25]. Фибринолитическая активность лейкоцитов связана также с наличием в них кислой и щелочной фосфатаз, способных переводить плазминоген в плазмин [80]. Считается, что активатор плазминогена в очаге воспаления, с одной стороны, может вызвать нарушения свертывания крови, а с другой – лизис внутри- и внесосудистых отложений фибрина, создавая благоприятные возможности для направленной миграции клеток-эффекторов в воспалительный инфильтрат [189].

На всех этапах развития ХНЗЛ имеют место нарушения гемокоагуляции и фибринолиза, приводящие к образованию фибриновых сгустков в сосудах легких, что было доказано методом радиоизотопного сканирования при прогрессировании дыхательной недостаточности [21]. По данным Кокосова А.Н. с соавт. [56] уже на стадии угрозы развития ХБ имеют место гиперкоагуляционные сдвиги, особенно выраженные в холодное время года, а у части наблюдаемых выявлялись маркеры ДВС-синдрома, что, по мнению авторов, свидетельствовало о формировании тромбов в микроциркуляторном русле легких. Дальнейшее формирование ХБ сопровождалось нарастающей активацией свертывающей системы крови и ослаблением ее антикоагулянтных свойств.

При ХОБ нарушения в системе РАСК, прежде всего, характеризуются увеличением числа эритроцитов (вторичная полицитемия) с усилением их агрегационных свойств по мере развития заболевания, повышением вязкости крови, возрастанием уровня фибриногена, снижение уровня антитромбина III [21, 112, 113, 174], повышением агрегационной и адгезивной способности тромбоцитов, приводящих к их "вязкому" метаморфозу последующим выбросом биологически активных веществ, которые являются пусковым моментом формирования ДВС-синдрома [37, 73, 118, 120, 122]. Латентный ДВС-синдрома, который назван Бокаревым И.Н. "хроническим патологическим внутрисосудистым свертыванием крови" [21] является патогномоничным признаком ХБ, который в конечном итоге приводит к редукции сосудистого русла легких, ухудшению в них диффузионно-перфузионных соотношений, гипоксии и формированию хронического легочного сердца [37, 46].

Резюмируя представленные в обзоре литературы научные данные, посвященные сложным аспектам гормональной модуляции функций иммунитета и системы гемокоагуляция/фибринолиз, можно констатировать большой интерес исследователей к указанной проблеме, а также сделать ряд выводов:

1. Анализ научных публикаций не позволяет убедительно констатировать роль дисбаланса тиреоидных гормонов в патогенезе ХНЗЛ, а также научно обосновать целесообразность его медикаментозной коррекции.

2. Развитие и функционирование всех компонентов иммунной системы непосредственно зависит от функционального состояния эндокринных желез. В свою очередь, в экспериментах со стерильными животными документировано влияние уровня активности иммунной системы на гормональный баланс организма. Все это, в совокупности с результатами исследований Blalock J.E. и Smith E.M. [167], аргументировавшими способность лимфоидных клеток синтезировать различные гормоны, послужило основанием для постулирования наличия единой “иммунонейроэндокринной системы”.
3. Нарушения нейроэндокринной регуляции могут обуславливать все основные типы иммунной патологии, включая реакции гиперчувствительности, аутоиммунные состояния и заболевания.
4. Очевидная противоречивость результатов опубликованных работ (разнонаправленные эффекты гормонов), посвященных эндокринным воздействиям на иммунную систему, объясняется в настоящее время исходным (до проведения эксперимента) состоянием последней, дозозависимым эффектом и особенностями построения биологической модели экспериментов.
5. Невозможность определения в целостном организме роли только данного гормона в регуляции определенного процесса [123], включая реализацию иммунного ответа, из-за многокомпонентности гуморальных сдвигов, обуславливает высокую научную значимость оценки эффектов гормональной модификации отдельных этапов иммуногенеза в эксперименте *in vitro*.
6. Оценка нарушений функциональной интеграции иммунной и нейроэндокринной систем при изучении этиопатогенетической сущности конкретных заболеваний внутренних органов и поиске новых лечебных подходов представляется более перспективным научным направлением, чем автономное изучение отдельных систем обеспечения гомеостаза.

Таким образом, большой научный и практический интерес к проблеме нейроэндокринной регуляции иммунной системы в норме и при патологии, являющийся базисом для разработки новых путей дифференцированной патогенетической терапии бронхолегочных заболеваний, на наш взгляд, служит несо-

мненным аргументом в пользу продолжения научного поиска в этом направлении.

РАЗДЕЛ 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика контингента обследованных лиц

Объектом исследования явились 112 больных, страдающих хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ), лечившихся в легочно-хирургическом центре (ЛХЦ) и пульмонологическом центре Симферопольского городского клинического противотуберкулезного диспансера и разделенных на 3 группы. В 1-ю группу вошли 42 больных ХНЗЛ (7 больных хроническим абсцессом легкого, 10 больных бронхоэктатической болезнью, 2 больных кистозной болезнью легких, 18 больных хроническим гнойным бронхитом и 5 больных с кистой легкого) с физиологическим уровнем секреции тироидных гормонов, течение которых характеризовалось наличием вторичного хронического бронхита (ХБ); во 2-ю – 38 больных ХНЗЛ (9 больных хроническим абсцессом легкого, 9 больных бронхоэктатической болезнью, 2 больных кистозной болезнью легких, 13 больных хроническим гнойным бронхитом и 5 больных с кистой легкого) с вторичным ХБ и сниженным уровнем секреции гормонов ЩЖ, в лечебный комплекс которым в предоперационном периоде не включалась заместительная терапия трийодтиронином; в 3-ю группу – 32 больных ХНЗЛ (4 больных хроническим абсцессом легкого, 5 больных бронхоэктатической болезнью, 1 больной кистозной болезнью легких, 17 больных хроническим гнойным бронхитом и 5 больных с кистой легкого) с вторичным ХБ и сниженным уровнем секреции гормонов ЩЖ, в лечебный комплекс которым включалась заместительная терапия трийодтиронином. В качестве контроля использовалась кровь 24 здоровых доноров.

Материалом исследования служили кровь и бронхоальвеолярные смывы (БАС), полученные при проведении бронхоскопии, а также образцы слизистой оболочки бронхов, полученных *intra operationem* из резецируемых участков бронхолегочной ткани.

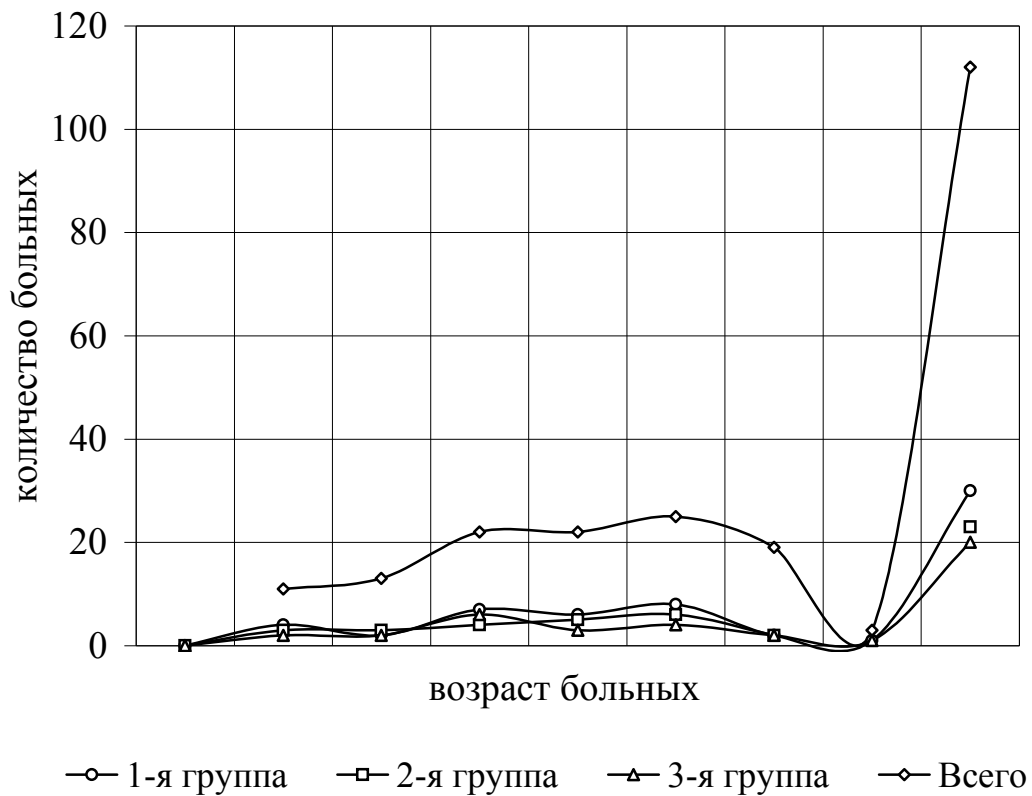
Возрастная характеристика обследованных больных приведена и представлена в табл. 2.1, а также на рис. 2.1.

Таблица 2.1

Характеристика обследованных больных по возрасту и полу

| Группы | Пол | Возраст больных в годах | | | | | | | Всего |
|------------|------|-------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------|-------|
| | | до 20 | 21-31 | 31-40 | 41-50 | 51-60 | 61-70 | 70 и более | |
| 1-я группа | муж. | 4 | 2 | 7 | 6 | 8 | 2 | 1 | 30 |
| | жен. | | 2 | 1 | 4 | 3 | 2 | | 12 |
| 2-я группа | муж. | 3 | 3 | 4 | 5 | 6 | 2 | | 23 |
| | жен. | 2 | 2 | 3 | 2 | 1 | 4 | 1 | 15 |
| 3-я группа | муж. | 2 | 2 | 6 | 3 | 4 | 2 | 1 | 20 |
| | жен. | | 2 | 1 | 2 | 3 | 7 | | 12 |
| Всего | | 11 | 13 | 22 | 22 | 25 | 19 | 3 | 112 |

Рис. 2.1. Характеристика обследованных больных по возрасту



Исследования проводились в возрастном диапазоне до 20, от 21 до 30, от 31 до 40, от 41 до 50, от 51 до 60, от 61 до 70 и от 70 лет и старше; наибольшее число больных зарегистрировано нами в возрасте от 51 до 60 лет. Бронхологическое исследование было проведено у 16 лиц контрольной группы, находившихся в клинике для решения диагностических проблем.

Диагноз устанавливался на основании данных комплексного клинико-рентгенологического обследования, с учетом показателей функции внешнего дыхания. Измерение и регистрация параметров внешнего дыхания, включающие спирограмму, пневмотахограмму, поток-объемную диаграмму с автоматическим расчетом пульмонологических показателей, осуществлялись на компьютеризированном комплексе «ТОН-1» выпуска Харьковского научно-производственного объединения ТОН. У всех пациентов в период обследования имело место обострение ХОБ.

Характеристика частоты основных диагностических, дифференциально-диагностических симптомов и осложнений заболевания у больных 1-й, 2-й и 3-й групп представлена в табл. 2.2, а также на рис. 2.2.

Таблица 2.2

Характеристика частоты основных диагностических и дифференциально-диагностических симптомов у больных 1-й, 2-й и 3-й групп, в % от числа обследованных в каждой группе

| Симптомы | Группы | | |
|--|--------|------|------|
| | 1-я | 2-я | 3-я |
| Указания на хроническую бронхолегочную патологию в анамнезе | 100 | 100 | 100 |
| Рентгенологическое подтверждение бронхолегочной патологии | 100 | 100 | 100 |
| Кашель | 100 | 100 | 100 |
| Одышка без ортопноэ | 100 | 100 | 100 |
| Отделение мокроты | 100 | 100 | 100 |
| Тахикардия | 28,5 | 42,1 | 44,2 |
| Отсутствие мерцательной аритмии | 100 | 100 | 100 |
| Отсутствие признаков перегрузки левого предсердия | 100 | 100 | 100 |
| Смещение правой границы сердца вправо | — | — | — |
| Выбухание <i>conus pulmonale</i> (в прямом или правом косом положении) | — | — | — |
| ЭКГ-признаки перегрузки (гипертрофии) правого желудочка и/или <i>P-pulmonale</i> | — | — | — |
| Позитивная надчревная пульсация | — | — | — |
| Диффузный теплый цианоз | — | — | — |
| Набухание вен шеи, позитивный венный пульс | — | — | — |
| Кровохарканье | — | — | — |
| Плоторакс | — | — | — |
| Пневмоторакс | — | — | — |

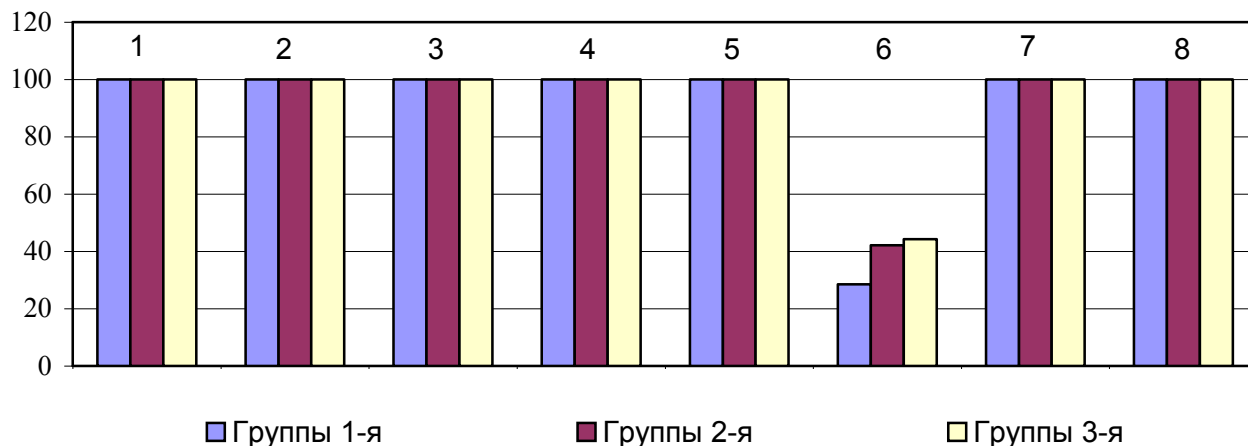


Рис. 2.2. Характеристика частоты основных диагностических и дифференциально-диагностических симптомов у больных 1-й, 2-й и 3-й групп, в % от числа обследованных в каждой группе: 1 – указания на хроническую бронхолегочную патологию в анамнезе; 2 – рентгенологическое подтверждение бронхолегочной патологии; 3 – кашель; 4 – одышка без ортопноэ; 5 – отделение мокроты; 6 – тахикардия; 7 – отсутствие мерцательной аритмии; 8 – Отсутствие признаков перегрузки левого предсердия

Как видно из табл. 2.2 и рис. 2.2, основными клиническими симптомами являлись: кашель, одышка без ортопноэ, отделение мокроты, тахикардия; указания на хроническую бронхолегочную патологию в анамнезе было у больных всех трех групп. Рентгенологическое подтверждение бронхолегочной патологии наблюдалось у всех больных.

Характеристика основных лекарственных средств, используемых для лечения больных 1-й и 2-й групп, представлена в табл. 2.3 и рис. 2.3.

Таблица 2.3

Характеристика основных лекарственных препаратов, используемых для лечения больных 1-й и 2-й групп в предоперационном периоде, в % от числа обследованных в каждой группе

| Препараты | Группы | | |
|------------------------------|--------|-----|-----|
| | 1-я | 2-я | 3-я |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Макролиды | 83,3 | 85 | 82 |
| Цефалоспорины I-II поколения | 90,5 | 96 | 94 |

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|-------|------|------|
| Аминогликозиды | 4,8 | 9 | 8 |
| Пенициллины | 14,3 | 40 | 43 |
| Муколитики | 100,0 | 100 | 100 |
| Теофиллины пролонгированного действия | 59,6 | 61,2 | 60,1 |
| Эуфиллин | 66,7 | 64,5 | 67,2 |
| Ипратропиума бромид (атровент) | 33,3 | 35,8 | |
| Комбивент | 4,8 | 3,9 | 4,3 |
| Орципренолин (астмопент) | 9,6 | 8,9 | 9,4 |
| Фенотерола гидробромид + динатрия кромогликат (дитек) | 2,4 | 2,8 | 2,7 |
| Глюкокортикоиды | - | - | - |

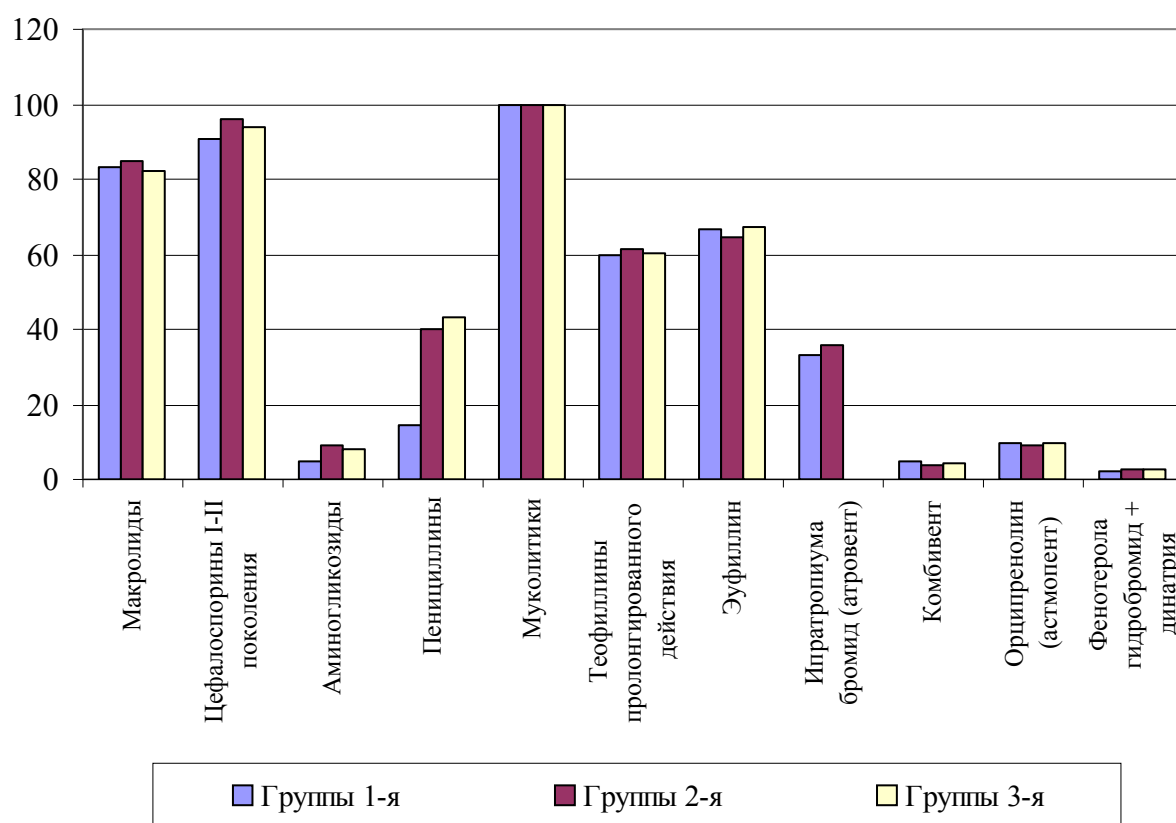


Рис. 2.3. Характеристика основных лекарственных препаратов, используемых для лечения больных 1-й и 2-й групп в предоперационном периоде, в % от числа обследованных в каждой группе

В табл. 2.4 и рис. 2.4 представлена характеристика основных сопутствующих заболеваний у больных 1-й, 2-й и 3-й групп.

Характеристика основных сопутствующих заболеваний у больных 1-й, 2-й и 3-й групп, в % от числа обследованных в каждой группе

| Заболевания | Группы | | |
|---|--------|-----|-----|
| | 1-я | 2-я | 3-я |
| Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки (гастриты, язвенная болезнь) | 3 | 2 | 3 |
| Стенокардия | 15 | 13 | 9 |
| Сердечная недостаточность (I функц. класс по NYNA) | 3 | 4 | 5 |
| Гипертоническая болезнь (I ст.) | 4 | 2 | 2 |
| Заболевания почек (пиелонефрит) в фазе ремиссии | 9 | 5 | 3 |
| Заболевания печени (хронические гепатиты, циррозы) | - | - | - |
| Эндокринологические заболевания | - | - | - |

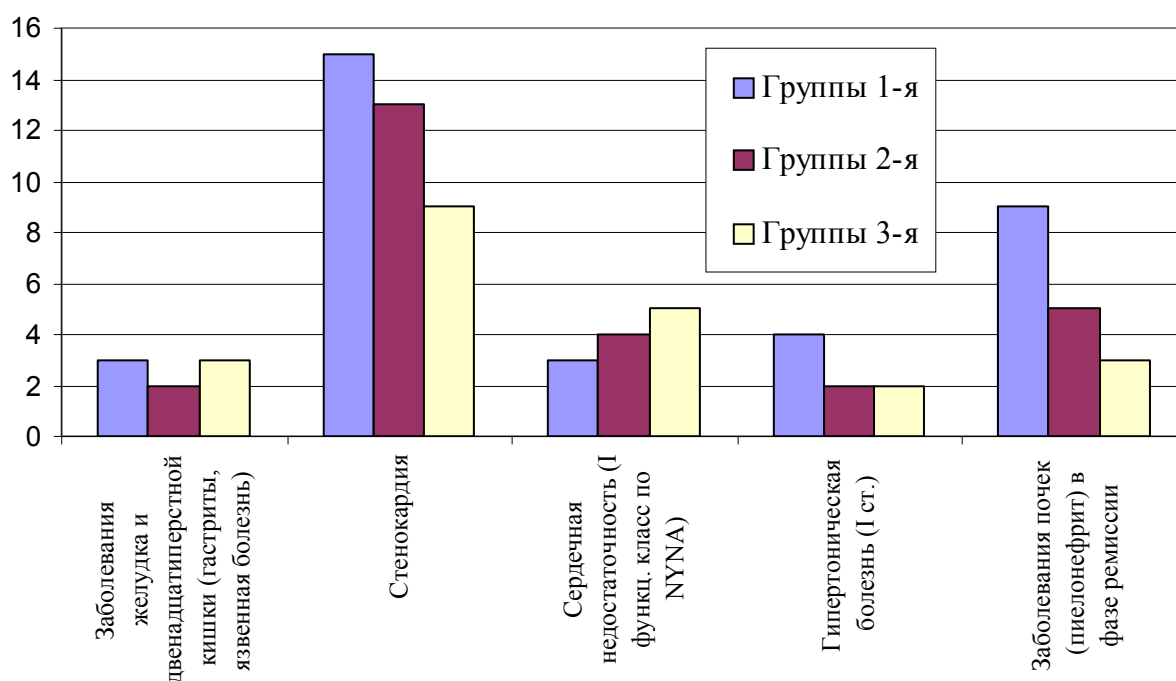


Рис. 2.4. Характеристика основных сопутствующих заболеваний у больных 1-й, 2-й и 3-й групп, в % от числа обследованных в каждой группе

Длительность заболевания и наблюдение больных до поступления в стационар представлена в табл. 2.5 и на рис. 2.5.

Длительность заболевания и наблюдения больных до поступления в стационар

| Длительность заболевания | Группы | | |
|--------------------------|--------|-----|-----|
| | 1-я | 2-я | 3-я |
| До 6-х месяцев | - | - | - |
| 7-12 месяцев | 2 | 1 | 1 |
| 1-2 года | 8 | 5 | 5 |
| 3-5 лет | 12 | 12 | 6 |
| 6-10 лет | 14 | 12 | 11 |
| 11-20 лет | 6 | 8 | 9 |
| Всего | 42 | 38 | 32 |

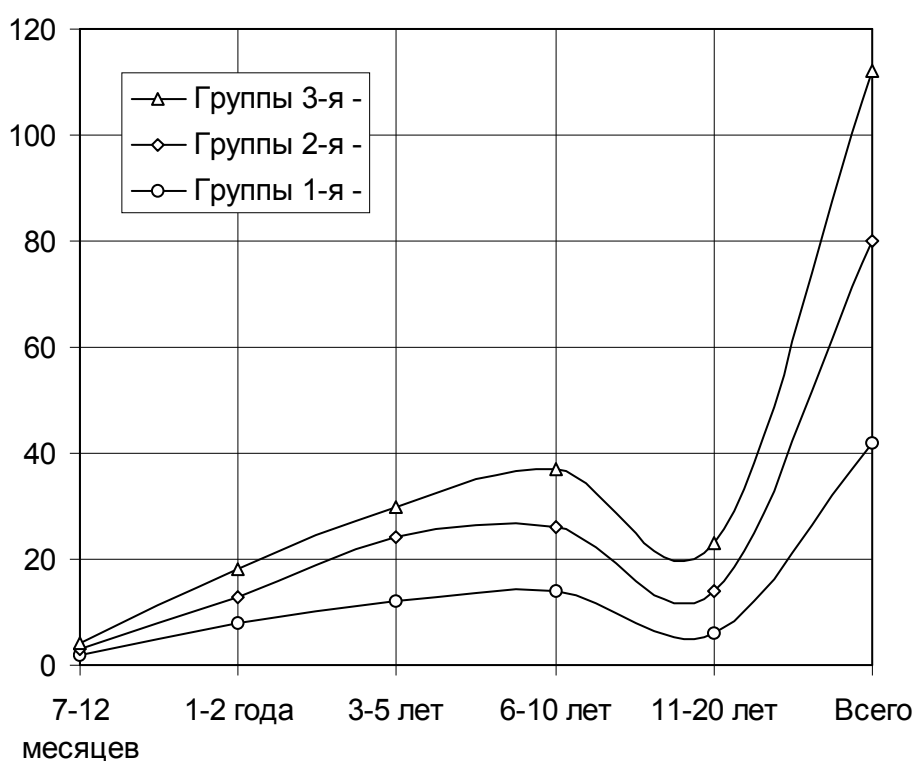


Рис. 2.5. Длительность заболевания и наблюдения больных до поступления в стационар

Статистическую обработку данных экспериментов выполняли при помощи программного продукта STATISTICA for WINDOWS 5.5 (фирма StatSoft, США).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример 1. Больной П., 47 лет, история болезни № 2172, поступил в пульмонологическое отделение Симферопольского городского клинического туберкулезного диспансера с диагнозом: Хронический гнойный обструктивный бронхит, стадия II, фаза обострения. Пневмосклероз. Эмфизема легких. ЛН II степени.

При поступлении в стационар предъявлял жалобы на кашель с трудноотделяемой мокротой желто-зеленого цвета, одышку при физическом напряжении, субфебрильную температуру тела, потливость, общую слабость, недомогание.

Из анамнеза заболевания: хронический кашель с отделением мокроты впервые появился более 20 лет назад. На диспансерном учете по поводу хронического обструктивного бронхита состоит 14 лет. В течение этого времени неоднократно проводились амбулаторное, стационарное и санаторно-курортное лечение. Частота обострений – 2-3 раза в год; на протяжении последних четырех лет отмечает заметное ухудшение состояния здоровья (снижается порог толерантности к физической нагрузке). Настоящее ухудшение состояния связывает с переохлаждением. После обращения к участковому терапевту направлен на стационарное лечение.

Из анамнеза жизни: курит с 14 лет. В 1986 гг. перенес пневмонию. Профессиональная деятельность связана с частыми переохлаждениями и запыленностью.

При объективном обследовании: состояние средней степени тяжести. При осмотре кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Число дыхательных движений в покое – 14 в минуту. Грудная клетка бочкообразной формы, при пальпации резистентна. Отмечается расширение межреберных промежутков, приближающийся к горизонтальному ход реберных дуг.

При перкуссии над поверхностью легких коробочный звук; топографически – смещение нижних границ легких вниз. Экскурсия нижнего края легких

снижена до 3 см. Аускультативно: ослабленное везикулярное дыхание, выдох значительно удлинен, сухие рассеянные хрипы.

При аускультации сердца – ритм правильный, тоны умеренно приглушены; акцент второго тона над легочной артерией, число сердечных сокращений – 88 в минуту. Артериальное давление – 130/85 мм.рт.ст.

Живот при пальпации мягкий. Печень у края реберной дуги, мягко-эластической консистенции. Физиологические отправления в норме.

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования

При поступлении: общий анализ крови от 15.10.02 г.: эритроциты – $5,1 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин – 170 г/л, цветовой показатель – 1,0, лейкоциты – $5,8 \cdot 10^9$ /л, базофилы – 1 %, эозинофилы – 1 %, палочкоядерные – 3 %, сегментоядерные – 65 %, лимфоциты – 24 %, моноциты – 4 %, СОЭ – 2 мм/ч. Анализ мокроты от 15.10.02 г.: серо-желтого цвета, слизисто-гнойная, вязкая, лейкоциты покрывают 1/2 поля зрения, клетки бронхиального эпителия – скопления, альвеолярные клетки - единичные, МБТ не обнаружены.

ЭКГ от 15.10.98 – синусовый ритм (82 сокращения в минуту), вертикальное положение электрической оси сердца.

Рентгенография органов грудной клетки от 27.09.02 г.: легкие эмфизематозны, без патологических теней. Усиление легочного рисунка. Диффузный пневмосклероз. Корни малоструктурны.

Из результатов спирографии от 10.10.03 г.: жизненная емкость легких – 124 % от должной величины, ОФВ₁ – 74,4 % от должной величины, соотношение ОФВ₁/ЖЕЛ – 31,1 % от должной величины.

Бронхоскопия от 10.10.03 г.: слизистая трахеи и бронхов катарально изменена, отечна, на стенках бронхов – слизисто-гнойная мокрота. Бронхоскопия от 15.10.02 г.: Картина без существенной динамики. Слизистая бронхов остается гиперемированной и отечной. На стенках бронхов – слизисто-гнойная мокрота.

Получал следующие препараты: ипратропиума бромид по 3 вдоха 4 раза в день, азитромицин по 0,25 г 2 раза в день, амброксол по 30 мг 4 раза в сутки, теопек по 0,15 г 2 раза в день.

При выписке: состояние больного улучшилось. Сохраняется эпизодический непродуктивный кашель по утрам; увеличилась толерантность к физической нагрузке (порог возникновения одышки). В легких – ослабленное везикулярное дыхание, хрипов нет.

Клинический пример 2. Больной Г., 54 года, история болезни № 170, поступил в хирургическое отделение Симферопольского городского клинического туберкулезного диспансера с диагнозом: Бронхоэктатическая болезнь нижней доли правого легкого. Состояние после нижней правосторонней лобэктомии (15.05.97). ЛН II степени.

При поступлении в стационар предъявлял следующие жалобы: кашель с трудноотделяемой мокротой желтоватого цвета, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, одышка при физической нагрузке, общая слабость, недомогание, утомляемость.

Из анамнеза заболевания: Состоит на диспансерном учете у участкового терапевта по поводу бронхоэктатической болезни около 20 лет. За время болезни периодически получал стационарное и амбулаторное лечение. Обострения заболевания – 2 – 3 раза в год.

Из анамнеза жизни: курит; профессиональная деятельность связана с частыми переохлаждениями.

При объективном обследовании: кожные покровы и видимые слизистые – обычной окраски. Грудная клетка асимметрична за счет состояния после нижней лобэктомии справа. Перкуторно над легкими в нижних отделах справа – притупление легочного звука; топографически положение нижней границы правого легкого соответствует состоянию после лобэктомии. Подвижность нижнего края легких по всем ориентировочным линиям справа значительно снижена.

Аускультативно: дыхание жесткое, справа в межлопаточной и аксиллярной областях – ослабленное, много сухих свистящих и жужжащих рассеянных хрипов. Число дыхательных движений в покое – 14 в минуту.

Число сердечных сокращений – 84 в минуту. Артериальное давление – 135/80 мм.рт.ст.

Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Физиологические отправления в норме.

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования.

При поступлении: общий анализ крови от 18.04.97 г.: эритроциты – $3,8 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин – 100 г/л, цветовой показатель – 0,8, лейкоциты – $4,7 \cdot 10^9/л$, эозинофилы – 2%, палочкоядерные – 3%, сегментоядерные – 34%, лимфоциты – 51%, моноциты – 10%, СОЭ – 40 мм/ч.

Анализ мокроты от 18.04.97 г.: серо-желтого цвета, слизисто-гнойная, вязкая, лейкоциты покрывают $\frac{1}{2}$ поля зрения, клетки бронхиального эпителия – 4-6 в поле зрения, альвеолярные макрофаги – единичные в поле зрения, альвеолярные клетки – 1-2 в поле зрения, МБТ не обнаружены.

ЭКГ от 18.04.97 г.: Ритм синусовый. Промежуточная позиция электрической оси сердца.

Бронхография №233 от 24.04.97 г.: Просвет бронхов верхней и средней доли не изменен, свободно проходим. Бронхи нижней доли деформированы, сближены между собой, мелкие разветвления контрастированы плохо. Заключение: цилиндрические бронхоэктазы нижней доли справа.

Рентгенография 12.05, 17.05: Правое легкое расправлено. Легочный рисунок, купол диафрагмы дифференцируются. Дренаж.

Из результатов спирографии от 24.04.97 г.: жизненная емкость легких – 60, 7 % от должной величины, ОФВ₁ – 59,7 % от должной величины, соотношение ОФВ₁/ЖЕЛ – 40,0 % от должной величины.

Бронхоскопия от 27.02.98 г.: справа и слева на стенках и в просвете – гной в большом количестве.

При выписке: общий анализ крови от 10.06.97 г.: эритроциты – $4,3 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин – 129 г/л, цветовой показатель – 0,9, лейкоциты – $7,2 \cdot 10^9$ /л, эозинофилы – 10%, базофилы – 2%, палочкоядерные – 2%, сегментоядерные – 33%, лимфоциты – 49%, моноциты – 4%, СОЭ – 4 мм/ч.

Анализ мокроты от 16.03.98 г.: серо-желтая, слизисто-гнойная, вязкая, лейкоциты – 19 - 20 в поле зрения, клетки бронхиального эпителия – скопления, МБТ не обнаружены.

Бронхоскопия от 16.03.98 г.: Динамика положительная. Мокроты значительно меньше.

Рентгенография 22.05, 7.06.97. – динамика положительная. Диафрагма уплощена, передний синус облитерирован.

В терапевтический комплекс входили: ипратропиума бромид по 3 вдоха 4 раза в сутки, цефтриаксон по 1 г 2 раза в день, амоксициллин по 1 г 3 раза в день, бромгексин по 8 мг 4 раза в сутки, теодур по 0,15 2 раза в день.

При выписке: состояние больного без значительного улучшения. Одышка и кашель незначительно уменьшились. В легких – жесткое дыхание, при форсировании выдоха – единичные сухие свистящие хрипы.

2.2. Характеристика методов исследования

2.2.1. Определение ТТГ, общего T_4 и T_3 . Определение ТТГ в сыворотке крови проводили с использованием тест-системы для количественного иммуноферментного анализа тиротропина в сыворотке или плазме крови человека фирмы “ДИАплюс” (Москва). Метод является одностадийным твердофазным иммуноферментным методом, основанным на принципе иммунологического “сэндвича”. В методе используются высокоспецифичные (мышинные) моноклональные антитела против ТТГ. В ходе постановки реакции образцы сыворотки пациентов, калибровочные пробы и контрольную сыворотку инкубировали в одну стадию с шариками, покрытыми антителами к ТТГ, а также вторыми моноклональными анти-ТТГ антителами, ковалентно связанными с пе-

роксидазой хрена. Во время инкубации ТТГ пробы реагируют одновременно с антителами на шарике и антителами конъюгата с образованием “сэндвич”-комплекса. После промывки шарики инкубируют с раствором субстрата, появляющаяся окраска позволяет непосредственно измерять количество связавшихся анти-ТТГ антител, конъюгированных с пероксидазой. Интенсивность окрашивания, развившуюся в ходе ферментной реакции, которая пропорциональна концентрации ТТГ в образце, измеряли на полуавтоматическом фотометре “CORMAY MULTI” при длине волны 450 нм.

Определение T_4 в сыворотке крови проводилось с использованием тест-системы для количественного одностадийного конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа общего тироксина в сыворотке или плазме крови человека фирмы “ДИАплюс” (“ T_4 ИФА ДИАплюс”) (Москва). Данная тест-система позволяет определять суммарную концентрацию белково-связанной и несвязанной форм T_4 .

В ходе постановки реакции образцы сыворотки крови пациентов, калибровочные пробы и контрольную сыворотку инкубировали в одну стадию с шариками, покрытыми ковалентно связанными с белком-носителем T_4 и конъюгатом моноклональных мышинных анти- T_4 антител с пероксидазой хрена. Во время инкубации вещества, содержащиеся в диссоциирующем буфере, высвобождают связанный T_4 , который конкурирует с иммобилизованным на шарике точно определенным количеством T_4 , за связывание с ограниченным количеством анти- T_4 антител конъюгата. После промывки, во время которой удаляются не связавшиеся с шариками конъюгат и T_4 , шарики инкубируют с рабочим раствором субстрата. Развившаяся окраска находится в прямой зависимости от количества связанного анти- T_4 конъюгата пероксидазы. Интенсивность образовавшейся в результате ферментативной реакции окраски (находится в обратной зависимости от концентрации T_4 в образце) измеряли на полуавтоматическом фотометре “CORMAY MULTI” при длине волны 450 нм.

Определение T_3 в сыворотке крови проводилось с использованием тест-системы для количественного одностадийного конкурентного твердофазного

иммуноферментного анализа 3,5,3'-трийодтиронина в сыворотке или плазме крови человека фирмы "ДИАплюс" ("Т₃ ИФА ДИАплюс") (Москва). Данная тест-система позволяет определять суммарную концентрацию белково-связанной и несвязанной форм Т₃.

В ходе постановки реакции образцы сыворотки пациентов, калибровочные пробы и контрольную сыворотку инкубируют в одну стадию с шариками, покрытыми полигаптенем (конъюгат Т₃ с белком) и конъюгатом овечьих анти-Т₃ антител с пероксидазой хрена. Во время инкубации анти-Т₃ антитела могут связаться либо с Т₃ на шариках, либо с Т₃ из образца, калибровочной пробы или контрольной сыворотки. После промывки шарики инкубируют с рабочим раствором субстрата. Развившаяся голубая окраска находится в прямой зависимости от количества связанного анти-Т₃ конъюгата пероксидазы. Интенсивность образовавшейся в результате ферментативной реакции окраски (находится в обратной зависимости от концентрации Т₃ в образце) измеряли на полуавтоматическом фотометре "CORMAY MULTI" при длине волны 450 нм.

Нами установлено, что уровень ТТГ в сыворотке крови 24 здоровых доноров составляет $2,2 \pm 0,07$ мМЕ/л, уровень Т₄ в сыворотке крови составляет $108,2 \pm 5,5$ нмоль/л (использовался фактор пересчета: нг/мл $\times 1,29 \rightarrow$ нмоль/л), уровень Т₃ в сыворотке крови составляет $1,9 \pm 0,08$ нмоль/л (использовался фактор пересчета: нг/мл $\times 1,54 \rightarrow$ нмоль/л).

2.2.2. Метод определения поглощения несвязанной формы тироксина лимфоцитами. За основу разработанного нами теста принята методика Трофимова В.И. и соавт. [96] для определения поглощения стероидных гормонов клетками периферической крови. Мононуклеарные клетки выделяли из гепаринизированной крови центрифугированием на градиенте плотности фиколл-верографина $\rho 1,077$ с последующим двукратным отмыванием в 0,01 М фосфатно-солевом буфере PBS (pH 7,2–7,4) и доведением количества лимфоцитов (контроль в камере Горяева) до 2×10^6 /мл. При постановке реакции взвесь мононуклеаров инкубировали в 1 мл физиологического раствора

натрия хлорида, куда вносили 25 мкг/100 мл L-тироксина (L-THYROXINE, formula: $C_{15}H_{11}I_4NO_4$, PURITY BY HPLC 99,4%, химической компании SIGMA, США) в течение 60 мин при температуре 37°C. Содержание гормона (несвязанной формы, так как белка в культуральном растворе нет) в растворе до начала инкубации и после инкубации сравнивали со стандартом и определяли с помощью набора “Т₄ ИФА ДИАплюс” (Москва) методом иммуноферментного анализа на полуавтоматическом фотометре “CORMAY MULTI”. Дополнительно нами исследовался показатель ПТЛ в вариантах “нагрузочных тестов” с преинкубацией клеток с тималином в следующей серии условно пронумерованных экспериментов:

эксперимент 1: суспензия мононуклеаров → определение ПТЛ;

эксперимент 2: суспензия мононуклеаров → инкубация клеток с 0,02 мл 0,01% раствора тималина в среде 199 → отмывание клеток → определение ПТЛ.

По данным наших исследований, у 24 здоровых доноров поглощение несвязанной формы тироксина лимфоцитами (ПТЛ) составляет $24,8 \pm 3,4^3$ нмоль/л/ 2×10^6 лимфоцитов.

2.2.3. Определение тироксин-опосредованной биологической активности тималина. Для определения биологической активности тималина нами использована собственная модификация метода Морозова В.Г. и Хавинсона В.Х. [87]. Метод основан на постановке реакции активного розеткообразования [170] в серии экспериментов, которые схематично можно представить в виде следующих условно пронумерованных опытов:

эксперимент 3: суспензия мононуклеаров (полученных при постановке эксперимента 1; использовалась доза 80×10^6) → определение Еа-РОЛ;

эксперимент 4: суспензия мононуклеаров → инкубация клеток с 0,5% раствором трипсина (в соотношении 10:1) → отмывание клеток → определение Еа-РОЛ;

эксперимент 5: суспензия мононуклеаров → инкубация клеток с 0,5% раствором трипсина (в соотношении 10:1) → отмывание клеток → инкубация клеток с 0,02 мл 0,01% раствора тималина в среде 199 → отмывание клеток → определение Еа-РОЛ;

эксперимент 6: суспензия мононуклеаров → инкубация клеток с 0,5% раствором трипсина (в соотношении 10:1) → отмывание клеток → инкубация клеток с 25 мкг/100 мл L-тироксина (химической компании SIGMA, США) в среде 199 → отмывание клеток → инкубация клеток с 0,02 мл 0,01% раствора тималина в среде 199 → отмывание клеток → определение Еа-РОЛ.

При постановке реакции происходит разрушение поверхностных Еа-рецепторов на лимфоцитах под влиянием трипсина и частичное их восстановление под влиянием тималина. Способность иммунорегуляторных пептидов тимуса восстанавливать структуру мембран Т-клеток документирована многими исследователями [31, 87].

Известно, что тималин (лекарственная форма фактора тимуса тимарина, являющегося полипептидом основной природы с молекулярной массой 5000 ± 500 Д) представляет собой тимический гормональный препарат [87]. Поэтому, по нашему мнению, использованная биологическая модель позволяет, помимо непосредственного определения биологической активности тималина, также судить о способности гормонов тироидной линии изменять чувствительность Т-лимфоцитов к действию аутологических гормонов тимуса. Особое значение, на наш взгляд, эта информация приобретает в свете фактов, свидетельствующих о наличии тималинэкспрессирующих клеток экстра тимической локализации – в эпителии трахеи и легких, – морфогенетически родственных эпителию тимуса [137]. Последнее обосновывает предположение о том, что иммуноактивное влияние тироксина у больных ХБ будет реализоваться и непосредственно в очаге воспаления – в бронхолегочной системе. Установлено также, что использование тималина в условиях патологии способствует восстановлению целого ряда физиологических функций организма: иммунной реактивности, гемопоеза, гемостаза, нейроэндокринной регуляции и др. [49].

Необходимо также подчеркнуть, что выбор “активной” субпопуляции Т-клеток в настоящей методике обосновывается тем, что Еа-РОЛ являются наиболее чувствительными к воздействию препаратов тимуса [222].

По данным нашей лаборатории, у 24 здоровых лиц содержание Еа-РОЛ составляет $12,2 \pm 0,4\%$.

2.2.4. Определение фибринолитической активности лейкоцитов крови. Особенностью использованного метода [100] является то, что в предварительно выделенные эуглобулины добавляются отмытые лейкоциты того же больного, что позволяет разобщить лейкоцитарные факторы фибринолиза от плазменных ингибиторов и дает возможность проявиться истинной фибринолитической активности лейкоцитов. Учитывая оригинальность использованного метода, мы посчитали целесообразным изложить его подробно.

Реактивы: 1) $1/6$ Н раствор уксусной кислоты. 2) Боратный буфер (9,0 NaCl+1,0 Na₂B₄O₇•10 H₂O на 1 л дистиллированной воды). 3) 0,016 М раствор хлористого кальция. 4) 1,34% раствор оксалата натрия. 5) Среда 199 на растворе Хенкса.

Ход определения. I этап. Выделение эуглобулинов. 1 мл оксалатной плазмы (1 мл оксалата натрия на 9 мл крови из локтевой вены) разбавляется 9 мл дистиллированной воды и подкисляется раствором уксусной кислоты до pH 5,3.

Пробы помещаются в холодильник (+4°C) на 30 мин, затем выпавшие эуглобулины отделяются центрифугированием. Надосадочная жидкость сливается опрокидыванием пробирки, стенки которой осушиваются фильтровальной бумагой.

II этап. Мононуклеарные лейкоциты получали из гепаринизированной венозной крови и, после отмывания, концентрацию лейкоцитов в 1 мм³ довели до 5000 (контроль в камере Горяева).

III этап. Постановка реакции. В пробирку с осадком эуглобулинов вводится 0,05 мл лейкоцитарной плазмы. Фибринолитическая активность плазмы

больного с добавлением лейкоцитов (показатель F) определяется по формуле: $F = C \cdot D / E$, где C – время лизиса эуглобулинового сгустка безлейкоцитарной плазмы больного (высчитывается при определении фибринолитической активности крови по методу Januszko T., Dubinska L. [199]), D – фибринолитическая активность безлейкоцитарной плазмы больного в процентах (также высчитывается при определении фибринолитической активности крови по методу Januszko T., Dubinska L. [199]), E – время лизиса эуглобулинового сгустка плазмы больного с добавлением лейкоцитов. Показатель влияния лейкоцитов на фибринолитическую активность крови (показатель L) определяется по формуле: $L = F - D$. При оценке результатов теста мы учитывали, что при положительном знаке показателя L имеет место активация лейкоцитами фибринолиза, при отрицательном – ингибция.

У здоровых лиц лейкоциты активируют фибринолиз; показатель L у них составляет $+22,9 \pm 1,3\%$.

Изучение влияния гормонов на фибринолитическую активность лейкоцитов осуществлялось в серии экспериментов:

эксперимент 7: суспензия мононуклеаров (полученных при постановке эксперимента 1; использовалась доза 80×10^6) → определение показателя L;

эксперимент 8: суспензия мононуклеаров → инкубация клеток с 0,02 мл 0,01% раствора тималина в среде 199 → отмывание клеток → определение показателя L;

эксперимент 9: суспензия мононуклеаров → инкубация клеток с 25 мкг/100 мл L-тироксина (химической компании SIGMA, США) в среде 199 → отмывание клеток → инкубация клеток с 0,02 мл 0,01% раствора тималина в среде 199 → отмывание клеток → определение показателя L.

2.2.5. Определение рецепторов к тромбину на лимфоцитах. Нами использована методика Кусельман А.И. [68], представляющая собой модификацию широко используемой реакции розеткообразования [201], в ко-

торой вместо эритроцитов барана участвуют нагруженные тромбином эритроциты быка.

Отличие настоящей методики заключается в том, что в ходе постановки реакции взвесь эритроцитов быка инкубировали с 10 ед. бычьего тромбина при 37°C в течение 1 часа. Затем эритроциты 5-кратно отмывали в среде 199 с последующей постановкой реакции розеткообразования. Специфичность реакции розеткообразования проверяли фактом ее прекращения путем предварительной инкубации суспензии лимфоцитов человека с раствором тромбина, что сопровождалось блокадой рецепторов тромбином с последующим резким уменьшением количества розеток (единичные розетки в части опытов).

Нами установлено, что в крови здоровых людей содержание лимфоцитов, образующих розетки с эритроцитами быка, нагруженными тромбином (E_{TP} -РОЛ), составляет $1,9 \pm 0,1\%$. Столь низкое содержание E_{TP} -РОЛ можно объяснить с позиции биологической целесообразности: в циркулирующей крови здоровых людей тромбин отсутствует.

Дополнительно нами осуществлялось определение E_{TP} -РОЛ в варианте “нагрузочных тестов”, с преинкубацией лимфоцитов с гормонами в серии опытов, проводимых параллельно с опытами 7–9 и сохранивших их условную нумерацию.

2.2.6. Определение рецепторов к урокиназе на лимфоцитах. Принцип метода [25] тот же, что и при определении на лимфоцитах рецепторов к тромбину. Отличием методики является то, что эритроциты быка вместо раствора тромбина инкубируются с 0,3 мл свежеприготовленного раствора урокиназы (фибринолитической активности 30 ФЕ) в течение 1 часа при 37°C. Для верификации неспецифического связывания эритроцитов быка с урокиназой 0,1 мл осадка отмывых эритроцитов, проинкубированных с урокиназой, и параллельно 0,1 мл надосадочной жидкости после 5 отмывания наносили на фибриновые пластинки [162]: эритроциты давали лизис фибрина, надосадочная жидкость – нет. Специфичность реакции розеткообразования подтвер-

ждали и фактом ее прекращения путем предварительной инкубации суспензии лимфоцитов человека с раствором урокиназы (блокировка рецептором мочевым активатором плазминогена).

Нами установлено, что у здоровых людей содержание лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к урокиназе (E_u-РОЛ) составляет 15,7±0,4%.

Изучение влияния гормонов на содержание E_u-РОЛ осуществлялось в серии экспериментов, проводимых параллельно опытам 7–9.

2.2.7. Определение рецепторов к тканевому активатору плазминогена на лимфоцитах. Тканевый активатор (ТА) плазминогена (синонимы – стабильный активатор, цитокиназа, внешний активатор) также представляет собой специфический прямой активатор плазминогена. Это сериновая протеиназа, в различных количествах содержащаяся в подавляющем большинстве тканей организма, особенно в яичниках и миометрии. Вопрос об идентичности ТА кровяному и сосудистому активатору дискутабелен на протяжении ряда десятилетий [25].

На 1 этапе постановки реакции [139] проводилось выделение тканевого активатора плазминогена [227]. Для этого кусочки миокарда человека, полученные при аутопсии отмывали, взвешивали, измельчали и гомогенизировали с 2М KCNS в соотношении 1:10. Гомогенат встряхивали в течение 1 часа, затем центрифугировали 1 час при 1800 об/мин. Надосадочную жидкость (источник активатора) фильтровали и разбавляли дистиллированной водой 1:7. Полученный раствор подкисляли до pH 1,0 и центрифугировали 15 мин. Надосадочную жидкость сливали, осадок повторно растворяли в первоначальном объеме тиоцианата калия, pH доводили до 7,4 твердым NaHCO₃. К каждому объему раствора добавляли 3 объема ацетона, и после выпадения осадка избыток ацетона выливали. Влажный порошок помещался на воронку и высушивался несколько часов в парах ацетона. Сухой порошок хранили при температуре 0°C. При постановке реакции порошок пересоздавали, смешивая 2,5 г его с 25 мл 2М KCNS, раствор встряхивали 2 часа, центрифугировали 15 мин, надосадочную

жидкость подкисляли до pH 1,0, центрифугировали. Осадок снова превращали в суспензию 10 мл KCNS. Последнюю доводили до pH 8,0. Полученный раствор служил в качестве активатора плазминогена.

2 этап описан выше в реакции розеткообразования с эритроцитами быка, обработанными урокиназой, только вместо урокиназы использовался раствор ТА плазминогена такой же фибринолитической активности (30 ФЕ).

Нами установлено, что у здоровых людей содержание лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к ТА (E_{TA} -РОЛ) составляет $20,8 \pm 0,5\%$

Изучение влияния гормонов на содержание E_{TA} -РОЛ осуществлялось в серии экспериментов, проводимых параллельно опытам 7–9.

2.2.8. Метод культивирования бронхиального эпителия. По данным Лурия Е.А. [75], на дифференцировку клеток в организме оказывают влияние многочисленные факторы, к которым относятся, прежде всего, гормональный и антигенный фон. При этом в такой сложной многокомпонентной системе, как целостный организм, практически невозможно оценить и количественно учесть роль отдельных воздействий на процессы развития различных типов тканей. К наиболее удачным биологическим моделям для анализа гистогенетического действия и “точек приложения” различных веществ относятся тканевые культуры.

Нами использован метод краткосрочных органных культур, обеспечивающий культивирование эпителия *in vitro* по Лурия Е.А. [76], согласно которому обеспечиваются изоляция клеточных элементов от организма и условия, при которых в клетках могут поддерживаться обменные процессы и осуществляться некоторые функции, не требующие длительной пролиферации и многоэтапной дифференцировки. Культивация проводилась в присутствии антибиотиков (бензилпенициллина натриевой соли 1000 ЕД и стрептомицина сульфата 0,01 г на 1 мл культуральной среды). Материалом исследования служили бронхоальвеолярные смывы (БАС), полученные при диагностической бронхоско-

пии. С БАС каждого больного параллельно проводились несколько экспериментов:

эксперимент 10: культивация бронхиального эпителия в термостате при 37°C в течение трех суток → определение пролиферативного индекса (ПИ), который отражал процент митозов, на 300 эпителиальных клеток;

эксперимент 11: культивация в тех же условиях, но с добавлением (препараты вводились в культуральную среду в начале эксперимента, а также на вторые сутки культивирования) 1,0 мг/мл тималина → определение ПИ;

эксперимент 12: культивация с добавлением в культуральную среду 1,0 мг/мл тималина + 25 мкг/100 мл L-тироксина в среде 199 → определение ПИ;

После завершения экспериментов готовились мазки, которые окрашивались по Романовскому-Гимза и микроскопировались под иммерсией.

При исследовании БАС 18 мужчин, находившихся в ЛХЦ Симферопольского городского клинического противотуберкулезного диспансера для решения дифференциально-диагностических вопросов, у которых после комплексного исследования не было обнаружено патологии бронхолегочной системы, нами установлено, что ПИ у здоровых лиц (контроль) составляет $21,4 \pm 1,1$.

По завершении культивирования эпителиальных клеток бронхов в опытах 10–12 проводилось исследование фибринолитической (активаторной) активности культуральной среды по методу Astrup T., Mullertz S. [162] и времени рекальцификации по Bergerhof H., Roca L. [165]. Эксперименты с определением фибринолитической (активаторной) активности (ФА) культуральной среды в опытах 10–12 условно обозначены нами как опыт 10(ФА), опыт 11(ФА), опыт 12(ФА), с определением времени рекальцификации (ВР) – соответственно как опыты 10(ВР) – 13(ВР). ВР и ФА культуральной среды 18 здоровых лиц по завершении культивирования эпителиальных клеток нами условно приняты соответственно за $100,0 \pm 0,9\%$ и $100,0 \pm 1,1\%$.

2.2.9. Исследование гормоноопосредованной лимфоидной регуляции пролиферативной способности бронхиального

эпителия. Параллельно описанным выше опытам 10–12 с краткосрочными органными культурами у больных 1 и 2 групп ставилась еще одна серия экспериментов:

эксперимент 10(Л): суспензия аутологичных мононуклеарных клеток в дозе 80×10^6 (контроль – в камере Горяева) → в культуральную среду при начале культивирования;

эксперимент 11(Л): суспензия мононуклеаров → преинкубация лимфоцитов с 0,02 мл 0,01% раствора тималина в среде 199 в течение 30 мин в термостате при 37°C → отмывание клеток → в культуральную среду;

эксперимент 12(Л): суспензия мононуклеаров → преинкубация клеток с 25 мкг/100 мл L-тироксина в среде 199 → отмывание клеток → инкубация клеток с 0,02 мл 0,01% раствора тималина в среде 199 → отмывание клеток → в культуральную среду.

2.2.10. Определение субпопуляций лимфоцитов по дифференцировочным антигенам. Нами использован метод мембранной иммуофлюоресценции [79, 163] с применением гибридных моноклональных антител к лейкоцитарным дифференцировочным антигенам и антигенам активации серии LT предприятия “Сорбент” (Институт иммунологии РАМН, Москва), специфичность которых подтверждена на V Международном рабочем совещании по дифференцировочным антигенам лейкоцитов человека (3–7 ноября 1993 г., Бостон, США). Для постановки реакции мононуклеарные клетки выделяли из гепаринизированной крови с последующим доведением количества лимфоцитов (контроль в камере Горяева) до $3,0\text{--}5,0 \times 10^{12}/\text{мл}$. В 0,1 мл взвеси лимфоцитов вносили 10,0 мкл исследуемой серии моноклональных антител и инкубировали 30 мин в холодильнике. После инкубации клетки дважды отмывали в фосфатно-солевом буфере PBS, добавляли 50 мкл раствора $F(ab')_2$ -фрагментов овечьих антител к IgG мышей, меченных ФИТЦ, с последующей инкубацией в холодильнике в течение 30 мин. Затем клетки дважды отмывали в

фосфатно-солевом буфере PBS и фиксировали 2% раствором нейтрального формалина. После трехкратного отмывания проводили подсчет клеток, экспрессирующих тот или иной антиген, на люминесцентном микроскопе.

При исследовании периферической крови 24 здоровых лиц нами установлено, что содержание $CD4^+$ -клеток составляет $44,2 \pm 2,2\%$, $CD8^+$ – $21,1 \pm 1,3\%$, $CD4^+/CD8^+$ (иммунорегуляторный индекс – ИРИ) – $2,12 \pm 0,09$.

Дополнительно нами исследовались показатели $CD4^+$ и $CD8^+$, а также рассчитывался ИРИ в вариантах “нагрузочных тестов” в следующей серии условно пронумерованных опытов:

эксперимент 16: суспензия мононуклеаров → инкубации клеток с 0,05 мл тканевого экстракта → определение CD;

эксперимент 17: суспензия мононуклеаров → инкубации клеток с 0,05 мл тканевого экстракта → инкубации клеток с 0,02 мл 0,01% раствора тималина в среде 199 → определение CD;

эксперимент 18: суспензия мононуклеаров → инкубации клеток с 0,05 мл тканевого экстракта → инкубации клеток с 25 мкг/100 мл L-тироксина в среде 199 → отмывание клеток → инкубации клеток с 0,02 мл 0,01% раствора тималина в среде 199 → определение CD.

2.2.11. Методика приготовления экстрактов слизистой оболочки бронхов, полученных *intra operationem* из резецируемых участков бронхолегочной ткани. Нами использована методика Скипетрова В.П. и соавт. [116], согласно которой взятые *intra operationem* из резецируемых участков бронхолегочной ткани кусочки бронхов тщательно отмывали от содержимого и крови, после чего отделяли слизистую оболочку, которую высушивали фильтровальной бумагой до “воздушно-сухого” состояния, взвешивали, заливали десятикратным количеством физиологического раствора и растирали до гомогенного состояния. Гомогенаты центрифугировали при 1500 об/мин в течение 5 минут. Для исследования использовали надоса-

дочную жидкость в исходной концентрации 1:10, а также в разведении (физиологическим раствором) 1:5000. Для определения влияния экстрактов различной концентрации на показатели иммунитета и гемостаза в описанные выше стандартные реакции на этапе постановки реакции вводилось 0,05 мл экстракта в определенной концентрации. Этот методический прием (разведение) позволяет определить активность иммунных, гемокоагулирующих и фибринолитических агентов в ткани бронхов, а также их устойчивость к разведению, что имеет место при вымывании тканевых факторов в системный кровоток.

2.2.12. Определение времени рекальцификации плазмы. Метод относится к основным общим коагуляционным тестам, характеризующим образование протромбиназы и тромбина. Методика [165] основана на определении времени свертывания плазмы при добавлении к ней оптимального количества CaCl_2 . При анализе результатов теста нужно учитывать, что время рекальцификации плазмы укорачивается при повышении свертываемости крови, а увеличивается при недостатке прокоагулянтов и при повышении антикоагулянтной активности крови.

Нами установлено, что у здоровых людей время рекальцификации плазмы (ВР) равно $110,5 \pm 1,6$ с, что было условно принято за $100,0 \pm 0,8\%$.

2.2.13. Определение фибринолитической (активаторной) активности крови. Описываемый метод является одной из модификаций метода определения времени лизиса эуглобулинового сгустка (эуглобулинового теста). Авторы модификации [199] для образования опытного сгустка предложили использовать более концентрированные растворы эуглобулинов, добиваясь этого путем растворения их в небольшом объеме буферной среды, – в 5 раз меньшем того объема плазмы, из которого эти эуглобулины были выделены. Так как *in vivo* удельная активность плазмина равна примерно 2% от общей фибринолитической активности плазмы [15] и вследствие этого ее влиянием на лизис эуглобулинового сгустка можно пренебречь, то лизис последнего будет

осуществляться в основном тем плазмином, который образуется после изоляции эуглобулинов из запаса плазминогена исследуемой пробы. Данный метод предусматривает определение фибринолитической активности крови, лимитируемой активностью активатора плазминогена *per se*, ибо активность основных ингибиторов протеиназ и, в первую очередь, α_2 -антиплазмина, при этом исключается: он, как известно, в состав эуглобулиновой фракции не входит. Выход активного фермента – плазмина, а следовательно – и скорость лизиса сгустка, будут состоять в прямо пропорциональной зависимости от количества в исследуемой пробе активатора и его функциональной активности.

Высокая информационная значимость данной модификации подтверждается четкими доказательствами того, что в какой бы форме не содержался активатор в плазме (в форме предсуществующего кровяного, образующегося из проактиватора, в форме введенного извне тканевого или мочевого активатора – урокиназы), он неизменно концентрируется в эуглобулиновом преципитате [15]. Путем подбора различных концентраций урокиназы в плазме крови наглядно продемонстрировано, что количество осаждающегося с эуглобулинами активатора плазминогена адекватно исходному его количеству в исследуемом материале. Это дало основание прийти к выводу, что фибринолитическая активность, заключенная в эуглобулиновом преципитате, пропорциональная активности активатора в исследуемой пробе.

В соответствие с использованным нами методом, активность активатора плазминогена (ААП) высчитывалась в % по формуле (обратно пропорциональная зависимость): $ААП = t_2/t_1 \times 100\%$, где t_1 – время лизиса опытного эуглобулинового сгустка, t_2 – время лизиса контрольного сгустка.

Нами установлено, что в группе здоровых лиц активность кровяного активатора плазминогена составляет $100,0 \pm 1,1\%$.

РАЗДЕЛ 3

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Предваряя анализ изложенных в разделе научных фактов, необходимо подчеркнуть, что основные параметры функциональной активности гипофизарно-тиреоидной системы в нашей работе положены в основу формирования групп сравнения и, таким образом, являются своеобразной "точкой отсчета" всей тематики исследования. В этой связи особое значение приобретает методическое обеспечение "эндокринологического аспекта" работы в целом, информационная значимость использованных методов оценки гормонального статуса, а также корректное осмысление полученных результатов у больных, традиционно не относящихся к "эндокринологическому профилю". Поэтому, с учетом вышесказанного, представляется целесообразным в самом начале изложения материала расставить определенные научные "акценты".

В основе современного учения о гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе лежит тот факт, что главным стимулятором секреции T_4 и T_3 является ТТГ. В свою очередь, секреция ТТГ контролируется двумя механизмами: пептидным гормоном тиролиберин (образуется в серобугорных ядрах гипоталамуса и поступает в воротную систему гипофиза), а также тиреоидными гормонами (ингибируют секрецию ТТГ по принципу отрицательной обратной связи, воздействуя на тиреотропные клетки аденогипофиза). T_4 и T_3 могут влиять и на секрецию тиролиберина, но является ли их эффект стимулирующим или ингибирующим – неизвестно [105, 108, 110, 118, 239].

T_4 и T_3 присутствуют в сыворотке как в свободной (несвязанной), так и в связанной формах. Гормональной активностью обладают только свободные T_4 и T_3 . Доля свободных гормонов очень мала. Содержание свободного T_4 и свободного T_3 составляет соответственно 0,03% и 0,3% их общего содержания в сыворотке. Преобладающее количество T_4 и T_3 прочно связано с транспортны-

ми белками, в первую очередь – с тироксинсвязывающим глобулином. На долю тироксинсвязывающего глобулина приходится 75% связанного T_4 и более 80% связанного T_3 . На долю других связывающих белков – транстиретина (тироксинсвязывающего преальбумина) и альбумина приходится примерно 15 и 10% связанного T_4 соответственно. T_3 не связывается ни с транстиретином, ни с альбумином [105, 110].

Изменения концентраций белков, связывающих тиреоидные гормоны, приводят к изменениям содержания самих T_4 и T_3 . Например, при повышении концентрации тироксинсвязывающего глобулина уровни общего T_4 и общего T_3 в сыворотке возрастают, а при дефиците тироксинсвязывающего глобулина – снижаются. Между общим содержанием T_4 и T_3 и содержанием свободных T_4 и T_3 существует динамическое равновесие. Увеличение концентрации тироксинсвязывающего глобулина вначале приводит к кратковременному снижению свободного T_4 и свободного T_3 . Затем секреция T_4 и T_3 усиливается и их общее содержание в сыворотке повышается до тех пор, пока не восстановится нормальный уровень свободного T_4 и свободного T_3 . Таким образом, уровни свободных T_4 и T_3 в сыворотке не изменяются, поэтому не изменяется и интенсивность процессов, регулируемых T_4 и T_3 в тканях-мишенях [188, 241].

За сутки ЩЖ (единственный источник T_4) секретируется 80–90 мкг T_4 . Около 30% T_4 превращается в T_3 (30 мкг/сут). Примерно 80% общего количества T_3 образуется в результате дейодирования T_4 в периферических тканях (главным образом в печени и почках), а 20% секретируется щитовидной железой. Гормональная активность T_3 в 3 раза выше, чем у T_4 .

Между тем важнейший вклад периферических тканей в образование T_3 делает его уровень в сыворотке крови лишь косвенным показателем функции ЩЖ, что обосновывает необходимость обязательной оценки и концентрации T_4 . Причина такого расхождения заключается в том, что около половины T_3 , попадающего в гипофиз, образуется местно из T_4 , и, таким образом, при оценке влияния тиреоидных гормонов на гипофиз необходимо учитывать концентрации и T_3 и T_4 . Подтверждение возможного несоответствия являются больные с

аутоиммунным тиреоидитом и ранними стадиями гипотиреоза, у которых концентрация T_3 в сыворотке нормальна, тогда как концентрация T_4 ниже нормы [105, 183].

С учетом вышесказанного, по нашему мнению, представляется возможным обосновать использованные в работе "биологические модели". Так, для оценки функции ЩЖ нами использовано определение как общего T_3 , так и общего T_4 . При этом, учитывая первоочередную биологическую роль T_3 , определение именно концентрации общего T_3 в сыворотке должно иметь основное значение для клинической оценки функции щитовидной железы (прежде всего – у лиц "неэндокринологического профиля" и с нормальным синтезом ТТГ) и периферических эффектов тиреоидных гормонов, а также для оценки внутриклеточной концентрации гормона в тканях.

С другой стороны, до этапа дейодирования T_4 в периферических тканях (внутриклеточно) T_4 является наиболее высокоинформативным параметром метаболического статуса организма [156], что и явилось основанием для включения в витральные эксперименты именно тироксина. Нами также учитывался еще один снижающий корректность использования в "нагрузочных" биологических моделях T_3 научный факт – альтернативный путь метаболизма T_4 – 5-монодейодирование внутреннего фенольного кольца T_4 с образованием позиционного изомера T_3 – реверсивного T_3 (общая суточная продукция реверсивного T_3 составляет примерно 30 мкг). Последний не обладает гормональной активностью. При всех нарушениях образования T_3 из T_4 содержание реверсивного T_3 в сыворотке резко возрастает.

Результаты исследования уровня ТТГ, T_4 и T_3 в сыворотке крови у больных 1-й, 2-й и 3-й групп представлены в табл. 3.1.

Из представленных в табл. 3.1 данных видно, что у больных 1-й, 2-й и 3-й групп уровень тиротропного гормона гипофиза и содержание общего тироксина в сыворотке крови не выходят за пределы диапазона физиологических колебаний этого показателя.

Таблица 3.1

Уровень ТТГ, T_4 и T_3 в сыворотке крови у больных 1-й, 2-й и 3-й групп при поступлении в стационар

| Группы | Стат. показатель | ТТГ, мМЕ/л | T_4 , нмоль/л | T_3 , нмоль/л |
|---------------|------------------|----------------|-----------------|-----------------|
| 1-я группа | $M \pm m$ | $2,1 \pm 0,09$ | $95,5 \pm 4,3$ | $1,8 \pm 0,08$ |
| | n | 42 | 42 | 42 |
| | p | $<0,5$ | $<0,1$ | $<0,5$ |
| 2-я группа | $M \pm m$ | $2,0 \pm 0,08$ | $93,9 \pm 5,5$ | $1,6 \pm 0,05$ |
| | n | 38 | 38 | 38 |
| | p | $<0,1$ | $<0,1$ | $<0,01$ |
| | p_1 | $<0,5$ | $>0,5$ | $<0,05$ |
| 3-я группа | $M \pm m$ | $2,0 \pm 0,09$ | $94,7 \pm 5,7$ | $1,6 \pm 0,06$ |
| | n | 32 | 32 | 32 |
| | p | $<0,1$ | $<0,1$ | $<0,01$ |
| | p_1 | $<0,5$ | $>0,5$ | $<0,05$ |
| | p_2 | $>0,5$ | $>0,5$ | $>0,5$ |
| Здоровые люди | $M \pm m$ | $2,2 \pm 0,07$ | $108,2 \pm 5,5$ | $1,9 \pm 0,08$ |
| | n | 24 | 24 | 24 |

Примечание: p – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем в группе здоровых лиц, p_1 – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем у больных 1-й группы, p_1 – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем у больных 2-й группы.

Содержание общего трийодтиронина у больных 1-й группы существенно не отличается от соответствующего показателя в группе здоровых лиц, а у больных 2-й и 3-й групп – снижено в 1,2 раза ($p < 0,01$, $p_1 < 0,05$).

Результаты исследования уровня T_4 и T_3 в экстрактах тканей слизистой оболочки бронхов (полученных *intra operationem*) у больных 1-й, 2-й и 3-й групп в исходном разведении 1:10 представлены в табл. 3.2.

Уровень T_4 и T_3 в экстрактах тканей слизистой оболочки бронхов (полученных *intra operacionem*) у больных 1-й, 2-й и 3-й групп в исходном разведении 1:10 (в % к уровню гормонов в системном кровотоке у здоровых лиц, условно принятому за 100%)

| Группы | Стат. показатель | T_4 | T_3 |
|---------------|------------------|-----------------|---|
| 1-я группа | $M \pm m$ | $32,6 \pm 2,5$ | $19,8 \pm 0,9$ |
| | n | 22 | 22 |
| 2-я группа | $M \pm m$ | $24,1 \pm 2,3$ | В доступном для метода диапазоне концентраций T_3 не выявлено |
| | n | 20 | |
| | p | $<0,02$ | |
| 3-я группа | $M \pm m$ | $25,7 \pm 2,2$ | В доступном для метода диапазоне концентраций T_3 не выявлено |
| | n | 18 | |
| | p | $<0,05$ | |
| | p_1 | $>0,5$ | |
| Здоровые люди | $M \pm m$ | $100,0 \pm 0,7$ | $100,0 \pm 0,8$ |
| | n | 24 | 24 |

Примечание: p – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем у больных 1-й группы, p_1 – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем у больных 2-й группы.

При оценке полученных результатов необходимо учитывать, что использованные нами для исследования T_4 и T_3 тест-системы для количественного одностадийного конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа позволяют определять соответствующие гормоны в любых биологических средах, а диапазон чувствительности тест-систем, указанный в прилагаемых инструкциях, также позволяет получить корректные результаты при 10-кратном разведении изучаемых биологических сред (например, сыворотки или плазмы крови).

Как видно из табл. 3.2, содержание общего тироксина в тканевых экстрактах слизистой оболочки бронхов у больных 2-й и 3-й групп, в сравнении с больными 1-й группы, статистически достоверно снижено на 26,1-21,2% ($p < 0,05$). Указанный научный факт, на первый взгляд, представляется довольно неожиданным, так как системный уровень T_4 у больных 1-й–3-й групп существенно не различается.

Можно предположить, что при физиологическом уровне содержания общего T_4 в периферическом кровотоке у больных 2-й и 3-й групп имеет место дисбаланс метаболизма тиреоидных гормонов на уровне тканей, характеризующийся либо нарушением механизмов "доставки" T_4 в ткани, либо его повышенным потреблением *in loco morbi*, с образованием больших количеств гормонально неактивного реверсивного T_3 , который не выявляется тест-системой для определения общего T_3 .

Подтверждением этой мысли служит зарегистрированное нами отсутствие T_3 (в диапазоне чувствительности тест-системы) в экстрактах тканей слизистой оболочки бронхов у больных 2-й и 3-й групп.

Учитывая, что около 80% общего количества T_3 образуется в результате дейодирования T_4 , весьма важное значение, по нашему мнению, приобретает изучение (в условиях физиологической секреции T_4 в сочетании со сниженным уровнем T_3) потребления тироксина клетками.

Результаты исследования потребления тироксина лимфоцитами (ПТЛ) в витральном эксперименте у больных 1-й, 2-й и 3-й групп представлены в табл. 3.3.

Анализ представленного в табл. 3.3 цифрового материала свидетельствует, что у больных 1-й группы показатель ПТЛ не выходит за пределы диапазона его физиологических колебаний и не меняется под влиянием преинкубации клеток с тималином.

У больных 2-й и 3-й групп при поступлении в стационар (эксперимент 1) исследованный показатель снижен соответственно на 46,0% и 48,8% ($p < 0,01$), а под влиянием фактора тимуса (эксперимент 2) статистически значимо возрастает на 34,3-37,0% ($p_1 < 0,02$).

Динамика потребления тироксина лимфоцитами под влиянием тималина у больных 1-й, 2-й и 3-й групп при поступлении в стационар, $^{-3}$ нмоль/л/ 2×10^6 лимфоцитов

| Группы | Стат. показатель | Эксперимент 1 (без тималина) | Эксперимент 2 (с тималином) |
|---------------|------------------|------------------------------|-----------------------------|
| 1-я группа | M±m | 22,7±2,1 | 25,1±1,9 |
| | n | 42 | 42 |
| | p | >0,5 | >0,5 |
| | p ₁ | – | <0,5 |
| 2-я группа | M±m | 13,4±1,4 | 18,0±1,3 |
| | n | 38 | 38 |
| | p | <0,01 | <0,01 |
| | p ₁ | – | <0,02 |
| | p ₂ | <0,001 | <0,001 |
| 3-я группа | M±m | 12,7±1,2 | 17,4±1,2 |
| | n | 32 | 32 |
| | p | <0,001 | <0,05 |
| | p ₁ | – | <0,01 |
| | p ₂ | <0,001 | <0,02 |
| | p ₃ | >0,5 | >0,5 |
| Здоровые люди | M±m | 24,8±3,4 | |
| | n | 24 | |

Примечание: p – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем в группе здоровых лиц, p₁ – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем в эксперименте 1 в той же группе больных, p₂ – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем у больных 1-й группы, p₃ – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем у больных 2-й группы.

Известно, что дозозависимое модулирующее влияние T_4 и T_3 на гуморальный и клеточный иммунитет реализуется, прежде всего, на посттимической стадии дифференцировки Т-клеток [17, 52, 173, 178, 219]. В этой связи, по нашему мнению, особый интерес вызывает изучение влияния тироидных гормонов на тимус-опосредованную активацию функциональной активности иммуноцитов. Широко используемым лабораторным маркером определения активности факторов тимуса (при разработке лекарственных форм) является реакция активного розеткообразования.

Известно, что структура Ea-рецептора (другие обозначения – LFA-2, CD2, T11, OKT11) весьма стабильна и в функциональном отношении содержит 3 эпитопа: T11₁, являющийся собственно рецептором к эритроцитам барана и экспрессированный на всех Т-лимфоцитах и тимоцитах, T11₂ – эпитоп со сходным распределением, не имеющий отношения к связыванию эритроцитов, и T11₃ – “неоэпитоп”, экспрессированный только на активированных клонах [114, 208].

Популяция лимфоцитов, образующих розетки при короткой инкубации с эритроцитами барана, названа “активными” Т-клетками, а появление на лимфоцитах рецептора высокой avidности к эритроцитам расценивается как очень ранний признак активации Т-лимфоцитов [244].

Содержание Ea-РОЛ является высокоинформативным лабораторным показателем начала активизации Т-системы и в варианте “нагрузочного теста” служит удобной моделью для изучения влияния иммунокорректоров (включая экстраиммунные) на активацию Т-лимфоцитов [114].

Использованный в наших экспериментах тималин (лекарственная форма фактора тимуса тимарина) представляет собой тимический гормональный препарат [87]. Поэтому, по нашему мнению, использованная биологическая модель позволяет, помимо определения непосредственно биологической активности экзогенного тималина, также судить о способности T_4 изменять чувствительность Т-лимфоцитов к действию аутологичных гормонов тимуса.

Результаты “нагрузочных тестов”, документирующих влияние T_4 на тималин-опосредованное восстановление экспрессии Ea-рецепторов Т-лимфоцитов представлены в табл. 3.4.

Влияние T_4 на тималин-опосредованное восстановление экспрессии Еа-рецепторов Т-лимфоцитов у больных 1-й, 2-й и 3-й групп при поступлении в стационар, %

| Группы | Стат. показатель | Эксперимент 3 Еа-РОЛ | Эксперимент 4 трипсин→Еа-РОЛ | Эксперимент 5 трипсин→тималин→Еа-РОЛ | Эксперимент 6 трипсин→тироксин→тималин→Еа-РОЛ |
|---------------|------------------|-------------------------|---------------------------------|---|--|
| 1-я группа | $M \pm m$ | 4,6±0,2 | 2,5±0,1 | 3,5±0,1 | 3,7±0,1 |
| | n | 30 | 30 | 30 | 30 |
| | p | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | p ₃ | – | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | p ₄ | – | – | <0,001 | <0,001 |
| | p ₅ | – | – | – | <0,2 |
| 2-я группа | $M \pm m$ | 4,2±0,1 | 2,0±0,1 | 2,4±0,1 | 3,4±0,1 |
| | n | 30 | 30 | 30 | 30 |
| | p | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | p ₁ | <0,1 | <0,001 | <0,001 | <0,05 |
| | p ₃ | – | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | p ₄ | – | – | <0,01 | <0,001 |
| 3-я группа | $M \pm m$ | 4,1±0,2 | 2,1±0,1 | 2,5±0,1 | 3,5±0,1 |
| | n | 26 | 26 | 26 | 26 |
| | p | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | p ₁ | <0,1 | <0,01 | <0,001 | <0,2 |
| | p ₂ | <0,5 | <0,5 | <0,5 | <0,5 |
| | p ₃ | – | <0,001 | <0,001 | <0,01 |
| Здоровые люди | $M \pm m$ | 12,2±0,4 | | | |
| | n | 18 | | | |

Примечание: p – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем в группе здоровых лиц; p_1 – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем у больных 1-й группы; p_2 – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем у больных 2-й группы; p_3 – достоверность различий, высчитанная в сравнении с экспериментом 3 у больных той же группы; p_4 – достоверность различий, высчитанная в сравнении с экспериментом 4 у больных той же группы; p_5 – достоверность различий, высчитанная в сравнении с экспериментом 5 у больных той же группы.

Анализ представленного в табл. 3.4 цифрового материала свидетельствует, что у всех больных 1-й, 2-й и 3-й групп при поступлении в стационар имеет место существенное снижение экспрессии Т-лимфоцитами поверхностных Еа-рецепторов (в 2,7–3,0 раза, $p < 0,001$). Таким образом, особенностью патогенеза гнойно-некротических форм ХНЗЛ является выраженное снижение функциональной активности Т-клеточного звена иммунитета.

В эксперименте 4 под влиянием трипсина происходит разрушение поверхностных рецепторных структур: исследованный показатель у больных 1-й, 2-й и 3-й групп достоверно снижается в 1,8–2,1 раза ($p_3 < 0,001$). В биологической экспериментальной модели с тималином (эксперимент 5) под влиянием тимического фактора имеет место восстановление рецепторного поля лимфоцитов: содержание Еа-РОЛ у больных 1-й, 2-й и 3-й групп возрастает соответственно на 40,0 % ($p_4 < 0,001$), 20,0 % ($p_4 < 0,01$) и 19,0 % ($p_4 < 0,01$). Обращает на себя внимание, что в эксперименте 5 у больных ХНЗЛ, протекающих на фоне сниженного синтеза T_3 содержание Еа-РОЛ статистически значимо ниже, чем у больных 1-й группы, что свидетельствует о сниженной модулирующей активности факторов тимуса при дефиците эндогенного трийодтиронина. Введение в "нагрузочный" эксперимент этапа инкубации клеток с человеческим тироксином (эксперимент 6) сопровождается потенцированием тималин-зависимой активации Т-клеточного звена иммунитета: содержание Еа-РОЛ у больных 2-й и

3-й групп достоверно возрастает (в сравнении с экспериментом 5) соответственно на 41,7 % ($p_5 < 0,001$) и 40,0 % ($p_5 < 0,001$). У больных же 1-й группы существенной динамики исследованного показателя под влиянием T_4 нами не обнаружено.

Таким образом, нами установлено, что у больных с гнойно-некротическими формами ХНЗЛ и синдромом низкого трийодтиронина имеет место тироксин-опосредованная стимуляция тимус-зависимой функциональной активности Т-клеточного иммунитета. Последнее, по нашему мнению, можно расценить как патофизиологическое обоснование целесообразности использования заместительной терапии тироидными гормонам для опосредованной (через факторы тимуса) активации клеточного иммунитета.

ВЫВОДЫ ПО РАЗДЕЛУ 3

Представленные в разделе 3 научные факты позволяют сделать ряд выводов:

1. Зарегистрировано биологическое явление, заключающееся в способности мононуклеарных лейкоцитов поглощать из инкубационной среды не связанный с белком тироксин. Указанное свойство иммуноцитов, по нашему мнению, служит еще одним важным подтверждением тесной функциональной интеграции иммунной и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем за счет непосредственного влияния последней на реализацию иммунного ответа.
2. Установлено, что у больных 2-й и 3-й групп системный дефицит T_3 сочетается со снижением функциональной активности иммуноцитов – снижением, концентрации T_3 и T_4 в тканях слизистой оболочки бронхов, а также показателя ПТЛ. Таким образом, у больных ХНЗЛ понятие "синдром низкого трийодтиронина" выходит за рамки количественной оценки содержания тироидных гормонов в периферическом кровотоке и включает нарушение функциональных межсистемных (эндокрино-иммунных) связей.

3. Обнаружено, что процесс потребления не связанной с белком формы тироксина является тимус-зависимым: в инкубационной экспериментальной модели с преинкубацией клеток с тималином показатель ПТЛ статистически значимо возрастает. При этом (по-видимому, в силу "закона биологической целесообразности") тимус-опосредованное возрастание ПТЛ реализуется только у больных с исходно (до постановки эксперимента) сниженным системным уровнем T_3 . Логично предположить возможность формирования своеобразного "контура саморегуляции" системного дефицита трийодтиронина: снижение ПТЛ клетками при сохранном системном уровне $T_4 \rightarrow$ снижение дейодирования T_4 в тканях (лейкоциты, как известно, выполняют свои биологические функции, только зафиксировавшись в тканях, но не в системном кровотоке; при этом в кровотоке находится ничтожная часть всех лейкоцитов организма – не более 1-2 % [186]) и образования $T_3 \rightarrow$ снижение системного уровня T_3 .
4. У больных с гнойно-некротическими формами ХНЗЛ и синдромом низкого трийодтиронина доказано существование системы гормональной (тироксин-опосредованной) стимуляции тимус-зависимой функциональной активности Т-клеточного иммунитета.
5. Использование заместительной терапии тироидными гормонами для опосредованной (через факторы тимуса) активации клеточного иммунитета у больных с гнойно-деструктивными формами ХНЗЛ патофизиологически обосновано.
6. Материалы по данным исследования были опубликованы в журнале "Одесский медицинский журнал" № 3, 2003, стр. 26 –28. [6]

РАЗДЕЛ 4

РОЛЬ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ В РЕГУЛЯЦИИ ПРОКОАГУЛЯНТНОЙ И
ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕЙКОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ,
СТРАДАЮЩИХ ДЕСТРУКТИВНЫМИ ФОРМАМИ ХРОНИЧЕСКИХ
НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

В настоящее время получены данные, свидетельствующие о том, что не только отдельные клеточные фракции, но и в целом лейкоциты способны к регуляции гемостаза и фибринолиза на уровне микроциркуляторного русла [25, 80, 169, 194].

Лейкоциты обладают способностью стимулировать сосудисто-тромбоцитарный гемостаз путем стимуляции синтеза простагландинов, влиять на сосудистый тонус – через калликреин-кининовую систему, а также регулировать гемостаз и фибринолиз через активацию XII фактора [175].

Лейкофибринолиз также осуществляется путем механического, фагоцитарного и протеиназного разрушения фибрина. Лейкоциты обладают положительным хемотаксином к фибрину и продуктам его расщепления [39]. Известно, например, что у животных уже через 30–90 мин после инъекции тромбина в сосудистом русле обнаруживаются пристеночные агрегаты лейкоцитов, которые приклеиваются к сгустку, разрушая его и переходя в ткани [176]. Особенностью лейкофибринолиза является то, что он способен осуществляться и без участия плазмينا, что связано с наличием в лейкоцитах протеиназ, не идентичных плазмину; они также не идентичны трипсину и химотрипсину [65].

При инкубации лейкоцитов с IgG, иммунными комплексами, эндотоксином они выделяют прокоагулянт, напоминающий фактор 3 тромбоцитов и обладающий тромбопластической активностью. Глюкокортикоиды блокируют синтез данного прокоагулянта [177]. При ряде инфекционных заболеваний лейкоциты, интенсивно секретирова прокоагулянты, играют ведущую роль в патогенезе ДВС-синдрома [15].

Лейкоциты периферической крови в зависимости от характера патологического, процесса могут либо активировать, либо ингибировать лизис аутологичного эуглобулинового сгустка, либо оставаться интактными. Ингибция лейкоцитарного фибринолиза выявлена при острой пневмонии, обострении хронического гнойного бронхита [25]. Это явление при указанных патологических состояниях рассматривается как фактор, способствующий внутрисосудистой коагуляции в отводящих из очага воспаления сосудах и формированию локального фибринового барьера, направленный на изоляцию инфекции и ограничение воспаления. Кроме того, лейкоциты, выделяя в этот период ингибитор фибринолитического процесса, выполняют протективную для легочной ткани функцию, препятствуют воздействию на нее высокого эндобронхиального фибринолитического потенциала. Выздоровление после перенесенной острой пневмонии и ремиссия хронического бронхита приводит к обратному явлению – лейкоциты приобретают свойство активировать фибринолиз, что свидетельствует об их участии в лизисе фибриновых депозитов и восстановлении микроциркуляции в очаге поражения. Недостаточная активация лейкоцитарного фибринолиза приводит к хроническому течению заболевания (гнойный бронхит), карнификации легочной ткани, необратимым нарушениям микроциркуляции.

Лейкоциты при инкубации со стрептазой за счет ее пиноцитоза повышают свою фибринолитическую активность более чем в 100 раз [140]. При ряде патологических состояний лейкоциты теряют способность повышать свою фибринолитическую активность под действием урокиназы [206].

Активное участие лейкоцитов в регуляции системы гемостаза подтверждается и тем, что стимуляция лейкоцитов (инкубация с IgG, иммунными комплексами, в микст-культуре) сопровождается повышением тромбопластической активности этих клеток. При этом нарастание прокоагулянтной активности имеет место как в супернатанте, так и в самих клетках. Инкубация лейкоцитов с эндотоксином, комплексом антиген-антитело и плазмой, обработанной комплекментом приводит к синтезу прокоагулянта со свойствами фактора 3 тромбоцитов [61].

В процессе бластной трансформации лимфоцитов под влиянием ФГА имеет место усиленная продукция клетками VIII фактора свертывания и тромбопластиноподобного соединения [61, 218]. Фактор XIIIa и кининогенин легко вступают во взаимодействие с нейтрофилами, способствуя их агрегации и высвобождению из азурофильных гранул этих клеток эластазы. При этом нейтрофильные лейкоциты, в свою очередь, активируют контактную фазу процесса свертывания крови, так как содержат кинидазы и ферменты, стимулирующие кининогенолиз. Одновременно эластазоподобная протеаза нейтрофилов значительно тормозит процесс свертывания крови, а катепсины в большой степени инактивируют фактор XII [193].

Результаты исследования влияния лейкоцитов на фибринолитическую активность эуглобулиновой фракции аутологичной плазмы у больных 1-й, 2-й и 3-й групп представлены в табл. 4.1.

Таблица 4.1

Гормонозависимое влияние лейкоцитов на фибринолитическую активность эуглобулиновой фракции аутологичной плазмы у больных 1-й, 2-й и 3-й групп (показатель L), %

| Группа | Стат.показатель | Эксперимент 7 | Эксперимент 8 | Эксперимент 9 |
|------------|-----------------|---------------|----------------------|------------------------------------|
| | | показатель L | тималин→показатель L | тироксин→ тималин→ показатель L |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1-я группа | M±m | +5,4±0,2 | +9,3±0,3 | +10,0±0,4 |
| | n | 42 | 42 | 42 |
| | p | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | p ₃ | – | <0,001 | <0,001 |
| | p ₄ | – | – | <0,2 |
| 2-я группа | M±m | –3,0±0,1 | +5,1±0,2 | +8,5±0,3 |
| | n | 38 | 38 | 38 |
| | p | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | p ₁ | <0,001 | <0,001 | <0,01 |
| | p ₃ | – | <0,001 | <0,001 |

Продолжение табл. 4.1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|------------------|----------------|-----------|----------|----------|
| | p ₄ | – | – | <0,001 |
| 3-я группа | M±m | -2,8±0,1 | +4,9±0,2 | +7,7±0,4 |
| | n | 32 | 32 | 32 |
| | p | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | p ₁ | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | p ₂ | <0,2 | <0,5 | <0,2 |
| | p ₃ | – | <0,001 | <0,001 |
| | p ₄ | – | – | <0,001 |
| Здоровые люди | M±m | +22,9±1,3 | | |
| | n | 24 | | |

Примечание: p – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем в группе здоровых лиц; p₁ – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем у больных 1-й группы; p₂ – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем у больных 2-й группы; p₃ – достоверность различий, высчитанная в сравнении с экспериментом 7 у больных той же группы; p₄ – достоверность различий, высчитанная в сравнении с экспериментом 8 у больных той же группы.

При осмыслении полученных научных фактов мы учитывали особенность данной методики: в предварительно выделенные эуглобулины добавляются отмытые лейкоциты того же больного, что позволяет разобщить лейкоцитарные факторы фибринолиза от плазменных ингибиторов и дает возможность проявиться истинной фибринолитической активности лейкоцитов. Таким образом, моделируется ситуация, приближающаяся к таковой *in vivo* на уровне очага воспаления, когда лейкоциты оказываются в массе фибриновых депозитов или, вследствие присущей большинству из них адгезивности, прилипают к фибриновой строме внутрисосудистых микротромбов, неизменно образующихся в очаге воспаления, и в какой-то степени уходят из-под влияния α₂-антиплазмина, который не адсорбируется на фибриновых нитях. В связи с вы-

шеизложенным, в очаге воспаления создаются свои, регионарные условия формирования фибринолитического потенциала, отличные от условий в системном кровотоке и зависящие, с одной стороны, от степени фибринолитической активности лейкоцитов – источников активаторов пламиногена (в большей степени), с другой – от уровня фибринолитической активности плазмы крови (в меньшей степени, так как при воспалении происходит миграция лейкоцитов из крови за пределы сосудистого русла и накопление их в очаге воспаления).

Представленные в табл. 4.1 результаты обнаруживают существенные различия в воздействии лейкоцитов на фибринолитическую активность аутологичной плазмы у здоровых и больных лиц, что подтверждает полученные ранее данные [254, 129, 139]. Так, если в группе здоровых людей добавление лейкоцитов к эуглобулиновому сгустку ускоряет лизис последнего на $22,9 \pm 1,3$ %, то у больных 2-й и 3-й групп, напротив, лейкоциты замедляют лизис эуглобулинового сгустка (знак "-") соответственно на $3,0 \pm 0,1$ % ($p < 0,001$) и $2,8 \pm 0,1$ % ($p < 0,001$). У больных 1-й группы лейкоциты хотя и сохраняют потенцирующее фибринолитическую активность лейкоцитов влияние (знак "+"), но исследованный показатель в 4,2 раза ($p < 0,001$) ниже физиологического уровня его колебаний.

Нами также установлено, что под влиянием тималина (эксперимент 8) у больных как 2-й, так и 3-й групп лейкоциты восстанавливают способность потенцировать фибринолитическую активность: у больных 2-й группы показатель L возрастает до $+5,1 \pm 0,2$ %, у больных 3-й группы – до $4,9 \pm 0,2$ % ($p_3 < 0,001$). В эксперименте 9 под действием гормона ЩЖ исследованный показатель у больных ХНЗЛ достоверно возрастает в группах больных с низким системным уровнем T_3 : у больных 2-й группы на $66,7$ % ($p_4 < 0,001$), у больных 3-й группы – на $57,1$ % ($p_4 < 0,001$).

Предваряя анализ результатов изучения гормонозависимой экспрессии рецепторов к тромбину на лимфоцитах, представляется целесообразным остановиться на некоторых ключевых моментах. Так, в нормальных условиях тромбин наряду с прокоагулянтным и противовоспалительным действием оказывает

и антикоагулянтное действие, активируя противосвертывающие механизмы, препятствующие тромбообразованию. Воспаление приводит к нарушению этих взаимоуравновешенных механизмов. Так, плазменные ингибиторы активных факторов свертывания подвергаются протеолизу и окислению агентами, секретируемыми активированными лейкоцитами (токсические метаболиты кислорода, лизосомальные протеиназы). В зависимости от преобладания в каскаде реакций, возникающих при воспалении, процессов свертывания или фибринолиза реализуется и исход этих реакций – микротромбоз или геморрагии. При ХНЗЛ чаще всего возникает локальный комплекс тромбогеморрагических нарушений – локальный ДВС-синдром [2, 15, 30, 122].

По мнению Кусельман А.И. [68], факт наличия рецепторов к тромбину на Т-лимфоцитах (преимущественно), а также на субпопуляциях В- и 0-клеток, доказывает существенную роль иммунной системы в регуляции агрегатного состояния крови, прежде всего, на уровне микроциркуляторного русла. Действительно, вырабатывая и транспортируя тромбопластиноподобные вещества, лимфоциты способствуют формированию фибринового сгустка, а также принимают участие во внутрисосудистой коагуляции в отводящих из очага воспаления сосудах для отграничения возбудителя и самого очага [30]. С другой стороны, наличие рецепторов к тромбину, как в общей популяции лимфоцитов, так и в субпопуляции Т- и не-Т-клеток свидетельствует о том, что тромбин выступает в роли посредника, усиливающего функциональную активность лимфоцитов [27, 78]. Лимфоциты под влиянием тромбина выделяют соединения с прокоагулянтной, антигепариновой и фибринолитической активностью [62, 78].

Важную роль в развитии гиперкоагуляции и торможении фибринолиза играют как Т-, так и В-лимфоциты [61, 63, 65]. При этом Т-хелперы усиливают сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и свертываемость крови, но тормозят фибринолиз; Т-супрессоры тормозят тромбоцитарный гемостаз и свертываемость крови, стимулируя фибринолиз; Т-киллеры вызывают усиление свертываемости крови и торможение или активацию фибринолиза в зависимости от типа клеток-мишеней, на которые они действуют. В-лимфоциты, вырабатывая

аутоантитела к активированным факторам свертывания крови (тромбину и фактору Стюарт-Проуэра), приводят к развитию гипокоагуляции.

Результаты исследования содержания лимфоцитов, имеющих рецепторы к тромбину (E_{TP} -РОЛ), и динамика этого показателя под влиянием преинкубации с гормонами у больных 1-й, 2-й и 3-й групп представлены в табл. 4.2.

Таблица 4.2

Влияние тималина и тироксина на содержание E_{TP} -РОЛ у больных 1-й, 2-й и 3-й групп при поступлении в стационар, %

| Группа | Стат.показатель | Эксперимент 7 | Эксперимент 8 | Эксперимент 9 |
|---------------|-----------------|---------------|------------------------|----------------------------------|
| | | E_{TP} -РОЛ | тималин→ E_{TP} -РОЛ | тироксин→ тималин→ E_{TP} -РОЛ |
| 1-я группа | $M \pm m$ | 7,5±0,3 | 5,7±0,2 | 5,9±0,3 |
| | n | 42 | 42 | 42 |
| | p | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | p ₃ | – | <0,001 | <0,001 |
| | p ₄ | – | – | >0,5 |
| 2-я группа | $M \pm m$ | 7,7±0,3 | 5,2±0,3 | 5,1±0,2 |
| | n | 38 | 38 | 38 |
| | p | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | p ₁ | >0,5 | <0,1 | <0,05 |
| | p ₃ | – | <0,001 | <0,001 |
| | p ₄ | – | – | >0,5 |
| 3-я группа | $M \pm m$ | 8,0±0,4 | 6,0±0,2 | 5,6±0,2 |
| | n | 32 | 32 | 32 |
| | p | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | p ₁ | <0,5 | <0,5 | <0,5 |
| | p ₂ | >0,5 | <0,05 | <0,1 |
| | p ₃ | – | <0,001 | <0,001 |
| | p ₄ | – | – | <0,2 |
| Здоровые люди | $M \pm m$ | 1,9±0,1 | | |
| | n | 24 | | |

Примечание: p – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем в группе здоровых лиц; p_1 – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем у больных 1-й группы; p_2 – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем у больных 2-й группы; p_3 – достоверность различий, высчитанная в сравнении с экспериментом 7 у больных той же группы; p_4 – достоверность различий, высчитанная в сравнении с экспериментом 8 у больных той же группы.

Из табл. 4.2 видно, что у больных 1-й, 2-й и 3-й групп при поступлении в стационар (эксперимент 7) содержание E_{TP} -РОЛ повышено соответственно до $7,5 \pm 0,3\%$, $7,7 \pm 0,3\%$ и $8,0 \pm 0,4\%$ ($p < 0,001$) и существенно снижается (в сравнении с экспериментом 7) в нагрузочных инкубационных тестах с тималином в эксперименте 8 (соответственно на $24,0\%$, $32,5\%$ и $25,0\%$, $p_3 < 0,001$). Тироксин (эксперимент 9) не оказывает существенного влияния на исследованный показатель у больных ХНЗЛ как с физиологическим уровнем T_3 (1-я группа), так и сниженным его содержанием (2-я и 3-я группы больных).

Специфический прямой активатор плазминогена урокиназа является трипсиноподобной сериновой протеиназой, входящей в состав β -глобулиновой фракции и содержится в моче и крови. Около 6% урокиназы попадает в мочу, осуществляя функцию элиминации фибрина из мочевыводящих путей; 94% вырабатываемой почками урокиназы резорбируется в кровь и участвует в формировании ее фибринолитического (активаторного) потенциала [25].

Результаты исследования влияния тимических факторов и тироксина на содержание E_U -РОЛ у больных 1-й, 2-й и 3-й групп при поступлении в стационар в эксперименте *in vitro* представлены в табл. 4.3.

Анализ представленных в табл. 4.3 данных свидетельствует, что у больных 1-й, 2-й и 3-й групп при поступлении в стационар (эксперимент 7) имеет место снижение содержания лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к мочевому активатору плазминогена (соответственно на $60,5\%$, $66,2\%$ и $68,2\%$,

$p < 0,001$). При этом исследованный показатель у больных с синдромом низкого трийодтиронина (2-я и 3-я группы) достоверно ниже, чем у больных с физиологическим уровнем T_3 в системном кровотоке (1-я группа).

Таблица 4.3

Влияние тималина и тироксина на содержание E_y -РОЛ у больных 1-й, 2-й и 3-й групп при поступлении в стационар, %

| Группа | Стат.показатель | Эксперимент 7 E_y -РОЛ | Эксперимент 8 тималин→ E_y -РОЛ | Эксперимент 9 тироксин→тималин→ E_y -РОЛ |
|---------------|-----------------|-----------------------------|--------------------------------------|---|
| 1-я группа | $M \pm m$ | $6,2 \pm 0,2$ | $9,8 \pm 0,3$ | $10,2 \pm 0,3$ |
| | n | 42 | 42 | 42 |
| | p | $< 0,001$ | $< 0,001$ | $< 0,001$ |
| | p_3 | – | $< 0,001$ | $< 0,001$ |
| | p_4 | – | – | $< 0,5$ |
| 2-я группа | $M \pm m$ | $5,3 \pm 0,2$ | $8,9 \pm 0,3$ | $9,9 \pm 0,2$ |
| | n | 38 | 38 | 38 |
| | p | $< 0,001$ | $< 0,001$ | $< 0,001$ |
| | p_1 | $< 0,01$ | $< 0,05$ | $< 0,5$ |
| | p_3 | – | $< 0,001$ | $< 0,001$ |
| | p_4 | – | – | $< 0,01$ |
| 3-я группа | $M \pm m$ | $5,0 \pm 0,3$ | $8,2 \pm 0,2$ | $9,6 \pm 0,2$ |
| | n | 32 | 32 | 32 |
| | p | $< 0,001$ | $< 0,001$ | $< 0,001$ |
| | p_1 | $< 0,001$ | $< 0,001$ | $< 0,1$ |
| | p_2 | $< 0,5$ | $< 0,1$ | $< 0,5$ |
| | p_3 | – | $< 0,001$ | $< 0,001$ |
| | p_4 | – | – | $< 0,001$ |
| Здоровые люди | $M \pm m$ | $15,7 \pm 0,4$ | | |
| | n | 24 | | |

Примечание: p – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем в группе здоровых лиц; p_1 – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем у больных 1-й

группы; p_2 – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем у больных 2-й группы; p_3 – достоверность различий, высчитанная в сравнении с экспериментом 7 у больных той же группы; p_4 – достоверность различий, высчитанная в сравнении с экспериментом 8 у больных той же группы.

В экспериментальной модели с преинкубацией клеток с тималином (эксперимент 8) содержание E_{γ} -РОЛ возрастает на 58,1% ($p_3 < 0,001$) у больных 1-й группы, на 67,9% ($p_3 < 0,001$) у больных 2-й группы и на 64,0% ($p_3 < 0,001$) у больных 3-й группы. В эксперименте 9 достоверной динамики (в сравнении с экспериментом 8) содержания E_{γ} -РОЛ у больных 1-й группы не обнаружено, а у больных 2-й и 3-й групп обнаружено потенцирующее влияние тироксина на экспрессию лимфоцитами поверхностных E_{γ} -рецепторов: показатель достоверно возрастает соответственно на 11,2% ($p_4 < 0,01$) и 17,1% ($p_4 < 0,001$).

Тканевый активатор (ТА) плазминогена – специфический прямой активатор плазминогена, в различных количествах содержащаяся в подавляющем большинстве тканей организма. Вопрос об идентичности ТА кровяному и сосудистому активатору дискуссионен на протяжении ряда десятилетий [25], поэтому исследование его свойств как "суверенной" протеиназы в настоящее время является вполне корректной биологической моделью.

Результаты исследования влияния тимических факторов и тироксина на содержание $E_{ТА}$ -РОЛ у больных 1-й, 2-й и 3-й групп при поступлении в стационар в эксперименте *in vitro* представлены в табл. 4.4.

Как видно из табл. 4.4, у здоровых лиц $20,8 \pm 0,5\%$ лимфоцитов экспрессируют рецепторы к тканевому активатору плазминогена, а у больных ХНЗЛ (эксперимент 7) этот показатель снижен на 50,5–47,1% ($p < 0,001$). Нами обнаружена тималин-опосредованная активация экспрессии $E_{ТА}$ -рецепторов лимфоцитами: в эксперименте 8 показатель повышается у больных 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно на 43,8% ($p_3 < 0,001$), 34,0% ($p_3 < 0,001$) и 21,8% ($p_3 < 0,001$). Достоверного влияния тироксина на тималин-зависимую стимуляцию $E_{ТА}$ -

розеткообразования (эксперимент 9) у больных 1-й группы нами не обнаружено. Установлено также, что у больных ХНЗЛ с синдромом низкого трийодтиронина тироидный гормон потенцирует биологическую активность фактора тимуса: содержание E_{TA} -РОЛ в указанном эксперименте возрастает у больных 2-й и 3-й групп (на 15,2–16,4%, $p_4 < 0,01$).

Таблица 4.4

Влияние тималина и тироксина на содержание E_{TA} -РОЛ у больных 1-й, 2-й и 3-й групп при поступлении в стационар в эксперименте *in vitro*, %

| Группа | Стат.показатель | Эксперимент 7 E_{TA} -РОЛ | Эксперимент 8 тималин→ E_{TA} -РОЛ | Эксперимент 9 тироксин→тималин→ E_{TA} -РОЛ |
|---------------|-----------------|--------------------------------|---|---|
| 1-я группа | $M \pm m$ | 10,5±0,3 | 15,1±0,4 | 16,2±0,4 |
| | n | 42 | 42 | 42 |
| | p | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | p_3 | – | <0,001 | <0,001 |
| | p_4 | – | – | <0,1 |
| 2-я группа | $M \pm m$ | 10,3±0,4 | 13,8±0,5 | 15,9±0,5 |
| | n | 38 | 38 | 38 |
| | p | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | p_1 | >0,5 | <0,05 | >0,5 |
| | p_3 | – | <0,001 | <0,001 |
| p_4 | – | – | <0,01 | |
| 3-я группа | $M \pm m$ | 11,0±0,5 | 13,4±0,5 | 15,6±0,6 |
| | n | 32 | 32 | 32 |
| | p | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | p_1 | <0,5 | <0,01 | <0,5 |
| | p_2 | <0,5 | >0,5 | >0,5 |
| | p_3 | – | <0,001 | <0,001 |
| p_4 | – | – | <0,01 | |
| Здоровые люди | $M \pm m$ | 20,8±0,5 | | |
| | n | 24 | | |

Примечание: p – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем в группе здоровых лиц; p_1 – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем у больных 1-й группы; p_2 – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем у больных 2-й группы; p_3 – достоверность различий, высчитанная в сравнении с экспериментом 7 у больных той же группы; p_4 – достоверность различий, высчитанная в сравнении с экспериментом 8 у больных той же группы.

ВЫВОДЫ ПО РАЗДЕЛУ 4

Таким образом, установленные нами научные факты позволяют сделать следующие выводы:

1. У больных гнойно-деструктивными формами ХНЗЛ при обострении вторичного ХБ имеет место дисбаланс функциональной интеграции иммунной системы и системы гемостаза, характеризующийся нарушением фибринолитической активности лейкоцитов, а также экспрессии поверхностных рецепторов к тромбину и активаторам плазминогена мочевого и тканевого типов.
2. Обнаружено, что гормон ЩЖ у больных ХНЗЛ является прямым или тимусопосредованным модулятором функциональной активности лимфоцитов, характеризующейся экспрессией рецепторов к активаторам плазминогена и тромбину, активаторной активностью клеток. Поэтому использование гормонов ЩЖ в качестве экстраиммунного иммунокорректора у подобных больных патофизиологически обосновано.
3. Материалы по данным исследований были опубликованы в журнале "Одесский медицинский журнал", №5, 2003, № 2, 2004, стр.40 – 41.

РАЗДЕЛ 5

ГОРМОНАЛЬНАЯ И ЛИМФОИДНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ, ПРОКОАГУЛЯНТНОЙ И ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ БРОНХИАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Известно, что ключевым элементом прогрессирования как первичного (включая первично хронический патогенез), так и вторичного ХБ является имеющее свои отличительные черты хроническое воспаление [80]. Последнее захватывает не только все слои бронхиальной стенки, но и интерстициальную ткань и ведет к формированию основных морфологических проявлений ХБ: эмфиземы легких, ремоделированию воздухоносных путей, включая перибронхиальный фиброз [151]. Нарушение целостности эпителия создает благоприятные условия для имплантации микроорганизмов и их колонизации, так как у обнаженного матрикса есть рецепторы к бактериям [172]. Повреждение эпителия бронхов облегчает доступ раздражающих факторов к нервным окончаниям; способствует проникновению антигенных и аллергенных субстанций в подслизистый слой к клеткам, секретирующим медиаторы; сопровождается снижением продукции расширяющих бронхи веществ и нейтральных эндопептидаз, нейтрализующих БАВ и способствующих дегрануляции тучных клеток, и др. [210].

Известно также, что при ХБ адекватная воспалительно-репаративная реакция (завершающаяся выздоровлением) трансформирована в хронический патологический процесс, характеризующийся нарушением и извращением стереотипной кинетики процесса, разобщением воспаления и регенерации, неадекватным фиброзом [30, 147]. Воспалительный процесс теряет защитно-приспособительный характер, и его нередко называют дисрегенерацией (патологическая регенерация) [148].

Причины перехода регенерации в дисрегенерацию могут быть разнообразными. Важную роль в генезе дисрегенерации при ХНЗЛ играют изменения

иммунной реактивности организма, которые могут быть связаны с нарушениями нейроэндокринной регуляции; неполноценностью фагоцитоза и секреции нейтрофилов и моноцитов (макрофагов); иммунным дисбалансом, включающим развитие гиперчувствительности замедленного типа или нарушение антителогенеза; неполноценностью систем регуляции пролиферации и хемотаксиса фибробластов, биосинтеза, фибриллогенеза и лизиса коллагена; нарушением межклеточных и межтканевых корреляций [44, 80, 91, 128]. Чаще всего встречаются сочетания этих причинных факторов [148].

Вышесказанное, по нашему мнению, однозначно свидетельствует об актуальности изучения вопросов восстановления эпителиального барьера бронхов у больных ХБ.

Результаты проведенных нами экспериментов *in vitro*, документирующих динамику пролиферативной активности эпителия бронхов у больных 1-й, 2-й и 3-й групп под влиянием тимического фактора и гормона ЩЖ, представлены в табл. 5.1.

Таблица 5.1

Влияние тималина и тироксина на пролиферативную активность клеток эпителия (ПАЭ) бронхов, полученных из БАС у больных 1-й, 2-й и 3-й групп в эксперименте *in vitro*, ПИ

| Группа | Стат. показатель | Эксперимент 10 | Эксперимент 11 | Эксперимент 12 |
|------------|------------------|----------------|----------------|----------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1-я группа | M±m | 8,9±0,5 | 13,2±0,6 | 16,9±0,8 |
| | n | 34 | 34 | 34 |
| | p | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | p ₁ | – | <0,001 | <0,001 |
| | p ₂ | – | – | <0,001 |
| 2-я группа | M±m | 9,1±0,6 | 12,8±0,5 | 16,4±1,0 |
| | n | 31 | 31 | 31 |
| | p | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | p ₁ | – | <0,001 | <0,001 |
| | p ₂ | – | – | <0,01 |

Продолжение табл. 5.1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|------------------|----------------|----------|----------|----------|
| 3-я группа | M±m | 9,3±0,5 | 12,5±0,7 | 15,7±0,7 |
| | n | 28 | 28 | 28 |
| | p | <0,001 | <0,001 | <0,01 |
| | p ₁ | – | <0,001 | <0,001 |
| | p ₂ | – | – | <0,01 |
| Здоровые люди | M±m | 21,4±1,1 | | |
| | n | 16 | | |

Примечание: p – достоверность различий, высчитанная в сравнении с группой здоровых лиц, p₁ – в сравнении с опытом 10 в одной и той же группе, p₂ – в сравнении с опытом 11 в одной и той же группе.

Анализ представленных в табл. 5.1 данных свидетельствует, что у здоровых лиц процент митозов на 300 эпителиальных клеток (ПИ), полученных из БАС, составляет 21,4±1,1. У больных ХНЗЛ при поступлении в стационар (эксперимент 10) ПИ снижен на 58,4-56,5% (p<0,001), а под влиянием тималина (эксперимент 11) возрастает на 48,3-40,7% (p₁<0,001). В эксперименте 12 (тималин+тироксин) обнаружена способность тиреоидного гормона потенцировать тималин-зависимую пролиферативную активность: показатель возрастает у больных 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно на 28,0% (p₂<0,001), 28,1% (p₂<0,01) и 25,6% (p₂<0,01). Таким образом, наличие гнойно-деструктивных процессов в бронхолегочной ткани является существенным “фактором отягощения” нарушений репаративной регенерации бронхиального эпителия у больных вторичным ХБ. Нужно подчеркнуть, что исходный (до постановки экспериментов) уровень T₃ у больных ХНЗЛ не влияет как на реализацию тималин-зависимой стимуляции ПАЭ, так и на прорегенераторную активность тиреоидного гормона.

Цифровой материал, характеризующий динамику показателя ВР культуральной среды под влиянием тималина и гормона ЩЖ у больных 1-й, 2-й и 3-й групп, представлен в табл. 5.2.

Влияние тималина и тироксина на время рекальцификации культуральной среды у больных 1-й, 2-й и 3-й групп в эксперименте *in vitro*, %

| Группа | Стат. показатель | Эксперимент 10 (BP) | Эксперимент 11 (BP) | Эксперимент 12 (BP) |
|---------------|------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 1-я группа | M±m | 72,5±3,8 | 83,0±3,5 | 88,5±4,3 |
| | n | 34 | 34 | 34 |
| | p | <0,001 | <0,001 | <0,01 |
| | p ₁ | – | <0,05 | <0,01 |
| | p ₂ | – | – | <0,5 |
| 2-я группа | M±m | 61,5±3,2 | 73,5±3,3 | 82,7±3,3 |
| | n | 31 | 31 | 31 |
| | p | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | p ₁ | – | <0,01 | <0,001 |
| | p ₂ | – | – | <0,05 |
| 3-я группа | M±m | 62,8±3,3 | 71,9±3,1 | 80,8±3,2 |
| | n | 28 | 28 | 28 |
| | p | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | p ₁ | – | <0,05 | <0,001 |
| | p ₂ | – | – | <0,05 |
| Здоровые люди | M±m | 100,0±0,9 | | |
| | n | 16 | | |

Примечание: p – достоверность различий, высчитанная в сравнении с группой здоровых лиц, p₁ – в сравнении с опытом 10(BP) в одной и той же группе, p₂ – в сравнении с опытом 11(BP) в одной и той же группе.

Известно, что одним из главных показателей, характеризующих образование протромбиназы и тромбина (один из основных общих коагуляционных тестов), является время рекальцификации (BP) плазмы. Принцип теста основан на определении времени свертывания плазмы (здесь – культуральной среды,

приближающейся по своим характеристикам к плазме крови) при добавлении к ней оптимального количества CaCl_2 . Ранее прокоагулянтная и фибринолитическая активность культуральной среды (но в других биологических моделях) исследовалась Малежиком Л.П. и соавт. [78].

При анализе полученных данных нами учитывалось, что ВР укорачивается (показатель уменьшается) при повышении темпов свертывания и увеличивается при недостатке прокоагулянтов и повышении антикоагулянтной активности крови (здесь – культуральной среды). Из представленных в табл. 5.2 данных видно, что у больных ХНЗЛ ВР культуральной среды (опыт 10(ВР)) укорочено на 27,5-38,5% ($p < 0,001$), а под влиянием тималина (опыт 11(ВР)) достоверно возрастает на 14,5-19,5% ($p_1 < 0,05$). В опыте 12(ВР) существенного влияния тироксина на тималин-зависимую прокоагулянтную активность эпителиальных клеток у больных 1-й группы не выявлено, а у больных 2-й и 3-й групп исследованный показатель возрастает на 12,5-12,4% ($p_2 < 0,05$).

Таким образом, если предположить, что данная экспериментальная модель в определенной степени отображает процессы, происходящие в бронхолегочной системе *in vivo*, то можно сделать вывод, что у больных ХНЗЛ обнаружено повышение регионарного коагуляционного потенциала, препятствующего разрешению воспалительного процесса в слизистой оболочке бронхов и являющегося основой для хронизации заболевания и развития пневмосклеротических изменений.

Результаты исследования динамики ФА культуральной среды под влиянием тималина и гормона ЩЖ у больных 1-й, 2-й и 3-й групп, представлен в табл. 5.3.

Как видно из табл. 5.3, у больных 1-й, 2-й и 3-й групп при поступлении в стационар (опыт 10(ФА)) имеет место повышение активаторной активности культуральной среды соответственно на 69,0%, 50,3% и 55,0% ($p < 0,001$). Можно предположить, что у больных ХНЗЛ повышение фибринолитического потенциала *in loco morbi* носит саногенетическую направленность, но не уравновешивает гиперкоагуляционных сдвигов, являющихся основой развития пневмосклеротических изменений.

Влияние тималина и тироксина на фибринолитическую (активаторную) активность культуральной среды у больных 1-й, 2-й и 3-й групп в эксперименте *in vitro*, %

| Группа | Стат. показатель | Эксперимент 10 (ФА) | Эксперимент 11 (ФА) | Эксперимент 12 (ФА) |
|---------------|------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 1-я группа | M±m | 169,0±5,8 | 189,1±6,8 | 214,0±7,2 |
| | n | 34 | 34 | 34 |
| | p | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | p ₁ | – | <0,05 | <0,001 |
| | p ₂ | – | – | <0,02 |
| 2-я группа | M±m | 150,3±5,9 | 166,8±6,4 | 193,0±7,0 |
| | n | 31 | 31 | 31 |
| | p | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | p ₁ | – | <0,1 | <0,001 |
| | p ₂ | – | – | <0,01 |
| 3-я группа | M±m | 155,0±6,0 | 170,5±6,8 | 198,2±6,5 |
| | n | 28 | 28 | 28 |
| | p | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | p ₁ | – | <0,1 | <0,001 |
| | p ₂ | – | – | <0,01 |
| Здоровые люди | M±m | 100,0±1,1 | | |
| | n | 16 | | |

Примечание: p – достоверность различий, высчитанная в сравнении с группой здоровых лиц, p₁ – в сравнении с опытом 10(ФА) в одной и той же группе, p₂ – в сравнении с опытом 11(ФА) в одной и той же группе.

Тималин оказывает потенцирующее влияние на фибринолитическую активность культуральной среды только у больных 1-й группы: в опыте 11(ФА) исследованный показатель возрастает на 11,9%, p₁<0,05. Достоверная динамика

ФА культуральной среды под влиянием тироксина выявлена у больных всех групп, что свидетельствует о модулирующем влиянии тироидного гормона на функциональную активность клеток бронхиального эпителия.

Известно, что под морфогенетической активностью лимфоцитов (предположительно этими свойствами обладает одна из популяций Т-клеток) понимают способность последних вызывать в органах и тканях такие структурные преобразования, которые сопровождают их адаптивный рост, то есть процессы пролиферации, гипертрофии, типичной дифференцировки клеток, увеличения массы за счет тканеспецифических элементов. Способность лимфоцитов стимулировать пролиферацию клеток нелимфоидных органов доказана в многочисленных опытах на разнообразных экспериментальных моделях. Наиболее убедительны эксперименты с адоптивным переносом лимфоидных клеток от доноров с разворачивающимся восстановительным процессом сингенному интактному реципиенту. Эта модель позволила вскрыть закономерности морфогенетической функции лимфоцитов, или способности к передаче регенерационной информации, а также те формы морфологического ответа, которые индуцируются иммунокомпетентными клетками [11, 13, 98]. По мнению Бабаевой А.Г. и соавт. [11, 13], морфогенетическая активность лимфоцитов проявляется также при регенераторных процессах, вызванных нарушением гормонального режима организма во всех органах и тканях (включая печень и эпителиальные клетки), обладающих высокими потенциалами к восстановительному и гипертрофическому росту, независимо от исходного уровня их клеточного обновления. Влияние лимфоцитов на процессы регенерации в организме реализуется прямо (посредством ростового фактора, выделяемого в культуральную среду) и опосредованно – через контроль пролиферации и дифференцировки стволовых кроветворных клеток. Установлено, что Т-супрессоры, индуцированные введением бактериального полисахарида, контролируют пролиферацию клеток различного типа (в том числе эпителиальных) [98].

Проблема иммунной регуляции пролиферации клеток иного гистотипа занимает центральное место в учении о лимфоидной регуляции процессов рос-

та в норме и патологии [11]. Так, в частности, доказано, что морфогенетически активные лимфоциты причастны к запуску процессов синтеза ДНК в нелимфоидных клетках, а после реализации действия они становятся инертными [11, 13].

Способностью усиливать рост и размножение тканевых культур (включая культуры эпителиоцитов) обладают не только лимфоидные клетки, но и культивирующиеся лейкоциты и среды их культивирования. Добавление лейкоцитов в стареющие культуры вызывало возобновление их роста и нормализацию клеток, проявляющих признаки деструкции. Обнаружена также зависимость эффекта стимуляции лимфоцитами процессов пролиферации от количества вводимых иммуноцитов, и доказано, что доза 80×10^6 лимфоцитов оптимальна для выявления их стимулирующего действия. Установлено также, что гормоны тимуса влияют на компенсаторный рост органов (тканей) и опосредованно – благодаря стимуляции трофической функции лимфоцитов [238].

Результаты инкубационных тестов, характеризующих влияние тималина и тироксина на лимфоцито-опосредованную пролиферативную активность эпителия (ЛПАЭ) бронхов у больных 1-й, 2-й и 3-й групп, представлены в табл. 5.4.

Таблица 5.4.

Влияние тималина, тестостерона и гонадотропина хорионического на лимфоцито-опосредованную пролиферативную активность эпителия бронхов у больных 1-й и 2-й групп при поступлении в ЛХЦ в эксперименте *in vitro*, ПИ

| Группа | Стат.показатель | Эксперимент 10 | Эксперимент 10(Л) | Эксперимент 11(Л) | Эксперимент 12(Л) |
|------------|-----------------|----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| 1-я группа | $M \pm m$ | $8,9 \pm 0,5$ | $9,2 \pm 0,5$ | $14,1 \pm 0,6$ | $15,7 \pm 0,6$ |
| | n | 34 | 34 | 34 | 34 |
| | p | – | $>0,5$ | $<0,001$ | $<0,001$ |
| | p ₁ | – | – | $<0,001$ | $<0,001$ |
| | p ₂ | – | – | – | $<0,1$ |

Продолжение табл. 5.4

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---------------|----------------|---------|----------|----------|----------|
| 2-я группа | M±m | 9,1±0,6 | 9,4±0,4 | 10,8±0,5 | 12,8±0,6 |
| | n | 31 | 31 | 31 | 31 |
| | p | – | >0,5 | <0,05 | <0,001 |
| | p ₁ | – | – | <0,05 | <0,001 |
| | p ₂ | – | – | – | <0,02 |
| 3-я группа | M±m | 9,3±0,5 | 10,1±0,5 | 11,7±0,6 | 13,4±0,5 |
| | n | 28 | 28 | 28 | 28 |
| | p | – | <0,5 | <0,01 | <0,001 |
| | p ₁ | – | – | <0,05 | <0,001 |
| | p ₂ | – | – | – | <0,05 |

Примечание: p – достоверность различий, высчитанная в сравнении с опытом 10 в одной и той же группе, p₁ – в сравнении с опытом 10(Л) в одной и той же группе, p₂ – в сравнении с опытом 11(Л) в одной и той же группе.

Анализ представленных в табл. 5.4 данных свидетельствует, что у больных 1-й, 2-й и 3-й групп введение суспензии аутологичных мононуклеаров в культуральную среду (эксперимент 10(Л)) не оказывает статистически значимого влияния на ПИ эпителия бронхов, а под влиянием преинкубации лимфоцитов с тималином (эксперимент 11(Л)) исследованный показатель возрастает соответственно до 14,1±0,6 (p и p₁<0,001), 10,8±0,5 (p и p₁<0,05) и 11,7±0,6 (p<0,01, p₁<0,05). В инкубационной модели с тироксином (эксперимент 12(Л)) гормон потенцирует тималин-опосредованную стимуляцию пролиферативной активности эпителиальных клеток только у больных 2-й и 3-й групп: показатель возрастает соответственно на 18,5% (p и p₁<0,001, p₂<0,02) и 14,5% (p и p₁<0,001, p₂<0,05).

ВЫВОДЫ ПО ПЯТОМУ РАЗДЕЛУ

Таким образом, представленные в разделе научные факты позволяют сделать следующие выводы:

1. Процессы репаративной регенерации бронхиального эпителия (включая его прокоагулянтный и фибринолитический потенциал) у больных гнойно-некротическими формами ХНЗЛ и вторичным ХБ, протекающим на фоне сниженного синтеза эндогенного трийодтиронина находятся под контролем тимических факторов (тимус-индуцированная пролиферация), гормонов ЩЖ (тироид-опосредованная пролиферация), а также клеточного иммунитета (лимфоцитарно-опосредованный гормонозависимый пластический эффект).
2. У больных ХНЗЛ с синдромом низкого трийодтиронина доказана возможность коррекции пролиферативного потенциала (включая лимфоцитарно-опосредованного) бронхиального эпителия с использованием заместительной терапии гормонами ЩЖ.
3. Данные по материалам исследований опубликованы в журнале "Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского". – 2003. – Т. 139. – С. 177 – 179
Лимфоидная регуляция репаративной регенерации бронхиального эпителия у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких и синдромом низкого трийодтиронина [155]

РАЗДЕЛ 6

ТИРОИД-ОПОСРЕДОВАННАЯ ДИНАМИКА ИММУНОАКТИВНЫХ,
ПРОКОАГУЛЯНТНЫХ И ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ
ЭКСТРАКТОВ ТКАНЕЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ БРОНХОВ
(ПОЛУЧЕННЫХ INTRA OPERATIONEM) У БОЛЬНЫХ ХНЗЛ

В индукции специфического иммунного ответа важнейшая регуляторная роль принадлежит двум регуляторным субпопуляциям – Т-хелперам и Т-супрессорам. Т-лимфоциты, появляясь в начале воспалительного процесса в очаге, помогают не только максимально быстро привлечь сюда другие лейкоциты, но и остановить их в месте формирования очага. В начале ответа на чужеродное Т-лимфоцитов, специфически реагирующих на антиген, крайне мало, особенно при первичной встрече организма с данным антигеном. Такое число клеток не в состоянии выработать достаточное количество молекул факторов хемотаксиса и торможения миграции. Однако его вполне хватает для того, чтобы стимулировать большинство присутствующих здесь неспецифических Т-лимфоцитов к продукции ими в месте формирования очага воспаления факторов привлечения и остановки лейкоцитов и включения их в эффект киллинга чужеродных клеток [71, 109].

Т-лимфоциты-хелперы, активированные антигеном, выделяют "армирующий фактор", стимулирующий фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов. При этом для достижения необходимой концентрации молекул этого фактора требуется значительное количество специфических Т-хелперов, которые в организме реально могут скапливаться лишь в очаге воспаления [23, 24, 67, 135].

Т-лимфоциты-хелперы стимулируют к пролиферации и дифференцировке антителообразующие клетки в ответ на антигенный стимул. Ответ В-клеток на большинство белковых антигенов полностью зависит от помощи Т-лимфоцитов (такие антигены называют тимусзависимыми) [74, 142, 157].

T-лимфоциты-супрессоры способны угнетать иммунный ответ. Активация T-супрессоров проходит ряд фаз, в которых принимают участие и T-хелперы. Эта активация может быть связана с чужеродным антигеном (специфическая) или не связана с ним (неспецифическая). Активированные T-супрессоры подавляют активность T-хелперов. Таким образом, сами T-хелперы при резком увеличении своего количества стимулирует образование T-супрессоров, которые, в свою очередь, подавляют активность T-хелперов. Имеются данные о возможности непосредственного угнетающего действия T-супрессоров на B-лимфоциты и T-киллеры, но этот путь действия T-супрессоров менее изучен [24, 109, 230].

Таким образом, в организме имеется четкая регуляторная система T-хелперы – T-супрессоры, которая осуществляет контроль интенсивности развития специфической реакции иммунной системы на чужеродное.

Необходимо подчеркнуть, что функции T-лимфоцитов этим не ограничиваются. Так, T-клетки продуцируют ряд биологически активных веществ. К ним в первую очередь относится интерферон, угнетающий активность вирусов и являющийся мощным регулятором пролиферации и дифференцировки всех кроветворных клеточных элементов [54, 109].

Массовый приход T-лимфоцитов в локальный очаг пролиферации клеток и множественная их гибель там высвобождают обломки готовых молекул ДНК и РНК для реутилизации, способствуя ускорению пролиферативных процессов. Важной функцией T-лимфоцитов является продукция ими серии неспецифических пептидов, которые стимулируют образование общих пулов предшественников кроветворных клеток и макрофагов, а также образование и дифференцировку стромальных клеточных элементов. Последнее особенно важно для регенерации ткани при окончании воспаления, ибо в начале регенерации образуется строма [30, 71].

Периферические T-лимфоциты обладают высокой интенсивностью синтеза и “оборота” поверхностных рецепторов, что выражается, в частности, в потере способности образовывать стабильные розетки при 37°C, и низкой, по

сравнению с тимоцитами, экспрессии рецептора. Последняя выше у представителей субкласса супрессоров/киллеров, чем в популяции хелперов/индукторов. Помимо этого, периферические Т-лимфоциты гетерогенны по аффинности и способности к реабсорбции ряда поверхностных рецепторов. Установлено также, что различные факторы тимуса оказывают выраженное влияние на экспрессию иммуноцитами поверхностных рецепторов [51].

Результаты исследования содержания Т-хелперов/индукторов и Т-супрессоров/киллеров и влияния экстрактов слизистой оболочки бронхов, полученных из резецируемых участков легочной ткани во время операции по поводу ХНЗЛ, на содержание $CD4^+$ и $CD8^+$ (при введении экстрактов на этапе постановки реакции с кровью здоровых доноров) представлены в табл. 6.1 и 6.2.

Таблица 6.1

Содержание $CD4^+$ в системном кровотоке и влияние на этот показатель экстрактов слизистой оболочки бронхов (полученных *intra operationem*) у больных 1-й, 2-й и 3-й групп, %

| Разведение экстрактов | Стат. показатель | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа |
|--|------------------|------------|------------|------------|
| Эксперимент 16 | | | | |
| суспензия мононуклеаров → инкубация клеток с 0,05 мл тканевого экстракта → определение CD | | | | |
| 1:10 | $M \pm m$ | 33,6±1,3 | 31,0±1,6 | 30,1±1,8 |
| | n | 22 | 20 | 18 |
| | p | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | p ₁ | — | <0,5 | <0,2 |
| | p ₂ | — | — | >0,5 |
| Эксперимент 17 | | | | |
| суспензия мононуклеаров → инкубация клеток с 0,05 мл тканевого экстракта → инкубация клеток с 0,02 мл 0,01% раствора тималина в среде 199 → определение CD | | | | |
| 1:10 | $M \pm m$ | 40,5±2,0 | 34,6±2,1 | 40,7±1,9 |
| | n | 22 | 20 | 18 |
| | p | <0,5 | <0,05 | <0,5 |
| | p ₁ | — | <0,05 | >0,5 |
| | p ₂ | — | — | <0,05 |

Продолжение табл. 6.1

| Разведение экстрактов | Стат. показатель | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа |
|--|------------------|------------|------------|------------|
| Эксперимент 18 | | | | |
| суспензия мононуклеаров → инкубация клеток с 0,05 мл тканевого экстракта → инкубация клеток с 25 мкг/100 мл L-тироксина в среде 199 → отмывание клеток → инкубация клеток с 0,02 мл 0,01% раствора тималина в среде 199 → определение CD | | | | |
| 1:10 | M±m | 42,3±2,3 | 38,2±2,3 | 41,5±2,4 |
| | n | 22 | 20 | 18 |
| | p | >0,5 | <0,1 | <0,5 |
| | p ₁ | – | <0,5 | >0,5 |
| | p ₂ | – | – | <0,5 |
| Эксперимент 16 | | | | |
| суспензия мононуклеаров → инкубация клеток с 0,05 мл тканевого экстракта → определение CD | | | | |
| 1:5000 | M±m | 43,8±2,1 | 36,0±2,4 | 42,2±2,0 |
| | n | 22 | 20 | 18 |
| | p | >0,5 | <0,02 | >0,5 |
| | p ₁ | – | <0,02 | >0,5 |
| | p ₂ | – | – | <0,05 |
| Эксперимент 17 | | | | |
| суспензия мононуклеаров → инкубация клеток с 0,05 мл тканевого экстракта → инкубация клеток с 0,02 мл 0,01% раствора тималина в среде 199 → определение CD | | | | |
| 1:5000 | M±m | 43,5±2,3 | 37,7±2,5 | 38,4±2,3 |
| | n | 22 | 20 | 18 |
| | p | >0,5 | <0,1 | <0,1 |
| | p ₁ | – | <0,1 | <0,2 |
| | p ₂ | – | – | >0,5 |
| Эксперимент 18 | | | | |
| суспензия мононуклеаров → инкубация клеток с 0,05 мл тканевого экстракта → инкубация клеток с 25 мкг/100 мл L-тироксина в среде 199 → отмывание клеток → инкубация клеток с 0,02 мл 0,01% раствора тималина в среде 199 → определение CD | | | | |
| 1:5000 | M±m | 44,1±2,1 | 39,3±2,3 | 40,6±2,4 |
| | n | 22 | 20 | 18 |
| | p | >0,5 | <0,2 | <0,5 |
| | p ₁ | – | <0,2 | <0,5 |
| | p ₂ | – | – | >0,5 |
| В крови из локтевой вены (до начала лечения) | M±m | 29,5±1,4 | 25,8±1,2 | 24,9±1,3 |
| | n | 42 | 38 | 32 |
| | p | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | p ₁ | – | <0,05 | <0,02 |
| | p ₂ | – | – | >0,5 |
| У здоровых лиц (кровь) | M±m | 44,2±2,2 | | |
| | n | 24 | | |

Примечание: p – достоверность различий, высчитанная в сравнении с показателем в общем кровотоке в группе здоровых лиц; p_1 – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем у больных 1-й группы; p_2 – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем у больных 2-й группы.

Анализ представленных в табл. 6.1 данных свидетельствует, что в периферическом кровотоке содержание лимфоцитов, экспрессирующих поверхностные идентификационные маркеры $CD4^+$ у больных 1-й, 2-й и 3-й групп снижено на 33,3–43,7% ($p < 0,001$). При этом у больных ХНЗЛ со сниженным уровнем трийодтиронина (2-я и 3-я группы) при поступлении в стационар исследованный показатель статистически значимо ниже, чем у больных с физиологическим уровнем секреции тироидного гормона.

При введении тканевых экстрактов в реакцию определения Т-хелперов/индукторов, проводимую с кровью здоровых доноров (эксперимент 16), нами установлено, что слизистая оболочка бронхов у больных 1-3-й групп обладает свойствами подавлять экспрессию поверхностных рецепторов $CD4^+$ (либо блокировать их): исследованный показатель снижается на 24,0–31,9% ($p < 0,001$). Указанные факты позволяют предположить, что *in loco morbi* вследствие указанной способности тканей бронхов у больных ХНЗЛ формируется своеобразный "внутренний контур" самоподдержания патологического процесса за счет формирования иммунного дисбаланса.

В экспериментальной модели с преинкубацией клеток с фактором тимуса (эксперимент 17) показатель $CD4^+$ у больных 1-й и 3-й группы возвращается в диапазон его физиологических колебаний, а у больных 2-й группы остается достоверно ниже (на 14,6%, $p_1 < 0,05$) в сравнении с больными 1-й группы. Таким образом, у больных 2-й группы выявлена функциональная тимическая недостаточность, характеризующаяся снижением способности отменять модификацию рецепторного поля Т-лимфоцитов (по экспрессии $CD4^+$).

Особый интерес, по нашему мнению, заслуживают результаты витрального опыта с тироксином (эксперимент 18): под влиянием тироидного гормона показатель $CD4^+$ у больных 2-й группы возвращается к физиологическому уровню. Можно предположить, что действие гормона ЩЖ связано с повышением чувствительности (отвечаемости) лимфоцитов на тимические гормональные стимулы.

В экспериментах с разведением экстрактов (1:5000) моделируется ситуация, приближающаяся к таковой при вымывании биологических активных субстанций из очага воспаления в общий кровоток, и появляется возможность оценить активность гуморальных субстанций не только на регионарном (*in loco morbi*), но и на системном уровне.

Нами установлено, что в концентрации 1:5000 тканевые экстракты сохраняют свое ингибирующее экспрессию поверхностных клеточных идентификационных маркеров действие лишь у больных 2-й группы: показатель $CD4^+$ в эксперименте 16 снижен на 18,6% ($p < 0,02$). При этом способность тимического фактора отменять модификацию рецепторного поля Т-лимфоцитов (в эксперименте с преинкубацией клеток с экстрактами в разведении 1:5000) у больных 2-й группы сохраняется: исследованный показатель в эксперименте 17 возвращается к физиологическому уровню. Существенного влияния тироксина (эксперимент 18) на исследованный показатель (при разведении 1:5000) у больных 1-3-й групп нами не выявлено.

Указанные факты позволяют предположить, что в патогенезе вторичного ХБ у больных с гнойно-некротическими формами ХНЗЛ, протекающих на фоне сниженного системного уровня T_3 , имеет место формирование и "внешнего контура" самоподдержания патологического процесса за счет ингибирующего функциональную активность Т-лимфоцитов влияния тканевых факторов, содержащихся в слизистой оболочке бронхов. Можно предположить, что "внешнее" (на системном уровне) иммуноактивное влияние может реализовываться как через систему иммуногенеза (красный костный мозг), так и через иммунорегуляторные системы, включая тимус. Коррекция же уровня гормонов ЩЖ у

больных ХНЗЛ с синдромом низкого трийодтиронина оказывает модулирующее влияние на систему клеточного иммунитета именно на регионарном уровне (ткани бронхов).

Таблица 6.2

Содержание CD8⁺ в системном кровотоке и влияние на этот показатель экстрактов слизистой оболочки бронхов (полученных *intra operationem*) у больных 1-й, 2-й и 3-й групп, %

| Разведение экстрактов | Стат. показатель | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа |
|--|------------------|------------|------------|------------|
| Эксперимент 16 | | | | |
| суспензия мононуклеаров → инкубация клеток с 0,05 мл тканевого экстракта → определение CD | | | | |
| 1:10 | M±m | 20,1±1,0 | 18,2±1,2 | 20,8±1,2 |
| | n | 22 | 20 | 18 |
| | p | >0,5 | <0,2 | <0,2 |
| | p ₁ | – | <0,5 | <0,5 |
| | p ₂ | – | – | >0,5 |
| Эксперимент 17 | | | | |
| суспензия мононуклеаров → инкубация клеток с 0,05 мл тканевого экстракта → инкубация клеток с 0,02 мл 0,01% раствора тималина в среде 199 → определение CD | | | | |
| 1:10 | M±m | 19,5±0,9 | 19,3±1,1 | 20,5±1,2 |
| | n | 22 | 20 | 18 |
| | p | <0,5 | <0,5 | >0,5 |
| | p ₁ | – | >0,5 | <0,5 |
| | p ₂ | – | – | <0,5 |
| Эксперимент 18 | | | | |
| суспензия мононуклеаров → инкубация клеток с 0,05 мл тканевого экстракта → инкубация клеток с 25 мкг/100 мл L-тироксина в среде 199 → отмывание клеток → инкубация клеток с 0,02 мл 0,01% раствора тималина в среде 199 → определение CD | | | | |
| 1:10 | M±m | 19,6±1,2 | 19,4±1,0 | 20,2±1,1 |
| | n | 22 | 20 | 18 |
| | p | <0,5 | <0,5 | >0,5 |
| | p ₁ | – | >0,5 | <0,5 |
| | p ₂ | – | – | >0,5 |

| Разведение экстрактов | Стат. показатель | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа |
|--|------------------|------------|------------|------------|
| Эксперимент 16 | | | | |
| суспензия мононуклеаров → инкубация клеток с 0,05 мл тканевого экстракта → определение CD | | | | |
| 1:5000 | M±m | 19,7±1,1 | 18,8±1,2 | 19,4±1,0 |
| | n | 22 | 20 | 18 |
| | p | <0,5 | <0,2 | <0,5 |
| | p ₁ | – | >0,5 | >0,5 |
| | p ₂ | – | – | >0,5 |
| Эксперимент 17 | | | | |
| суспензия мононуклеаров → инкубация клеток с 0,05 мл тканевого экстракта → инкубация клеток с 0,02 мл 0,01% раствора тималина в среде 199 → определение CD | | | | |
| 1:5000 | M±m | 21,2±1,3 | 19,0±1,1 | 19,4±1,3 |
| | n | 22 | 20 | 18 |
| | p | >0,5 | <0,5 | <0,5 |
| | p ₁ | – | <0,2 | <0,5 |
| | p ₂ | – | – | >0,5 |
| Эксперимент 18 | | | | |
| суспензия мононуклеаров → инкубация клеток с 0,05 мл тканевого экстракта → инкубация клеток с 25 мкг/100 мл L-тироксина в среде 199 → отмывание клеток → инкубация клеток с 0,02 мл 0,01% раствора тималина в среде 199 → определение CD | | | | |
| У здоровых лиц (кровь) | M±m | 21,1±1,3 | | |
| | n | 24 | | |

Примечание: p – достоверность различий, высчитанная в сравнении с показателем в общем кровотоке в группе здоровых лиц; p₁ – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем у больных 1-й группы; p₂ – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем у больных 2-й группы.

Как видно из табл. 6.2, в системном кровотоке показатель CD8⁺ у больных 1-й, 2-й и 3-й групп снижен соответственно на 24,2% (p<0,01), 28,4% (p<0,001) и 32,7% (p<0,001). В нагрузочных экспериментальных моделях статистически значимого влияния на исследованный показатель ни тканевые экс-

тракты, ни тималин и тироксин не оказывают. Указанные факты свидетельствуют, что основной "точкой приложения" иммуноактивных факторов, содержащихся в тканевых экстрактах, является иммунорегуляторная популяция Т-хелперов/индукторов, но не Т-супрессоров/киллеров, а суммарное иммуноактивное влияние тканевых факторов направлено на формирование относительного (гипер) супрессорного варианта иммунного дисбаланса.

С другой стороны, отсутствие достоверного влияния на показатель $CD8^+$ факторов тимуса и ЩЖ подтверждают существующую научную концепцию, согласно которой ответимость клеток на гормональные стимулы во многом "регламентируется" исходным функциональным состоянием иммунокомпетентных клеток – своеобразным "законом биологической целесообразности" [40, 110].

Нужно также подчеркнуть, что выбранный нами методический подход (нагрузочные эксперименты с тканевыми экстрактами) вполне корректен, так как отсутствие динамики показателя во всех случаях (в сравнении с подобным исследованием показателя $CD4^+$) позволяет исключить фактор случайного влияния гуморальных факторов, содержащихся в тканевых экстрактах.

Применительно к клинической практике более ценным, чем определение функциональных субпопуляций Т-лимфоцитов, является показатель T_x/T_c , так как иммунорегуляторный индекс обладает большей информационной значимостью при итоговой оценке итога процессов образования, дифференцировки, особенностей циркуляции в кровотоке, ухода к воспалительному очагу или в органы лимфообразования Т-лимфоцитов той или иной субпопуляции [71, 223].

Результаты исследования хелперно-супрессорного соотношения в нагрузочных экспериментах с тканевыми экстрактами, тималином и тироксином в эксперименте *in vitro* у больных 1-й, 2-й и 3-й групп представлены в табл. 6.3.

Таблица 6.3

Хелперно-супрессорное соотношение (иммунорегуляторный индекс – ИРИ) в системном кровотоке и динамика ИРИ под влиянием экстрактов слизистой оболочки бронхов (полученных *intra operationem*) в витральном эксперименте у больных 1-й, 2-й и 3-й групп, %

| Разведение экстрактов | Стат. показатель | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа |
|--|------------------|------------|------------|------------|
| Эксперимент 16 | | | | |
| суспензия мононуклеаров → инкубация клеток с 0,05 мл тканевого экстракта → определение CD | | | | |
| 1:10 | M±m | 1,67±0,06 | 1,70±0,05 | 1,62±0,07 |
| | n | 22 | 20 | 18 |
| | p | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | p ₁ | – | >0,5 | >0,5 |
| | p ₂ | – | – | <0,5 |
| Эксперимент 17 | | | | |
| суспензия мононуклеаров → инкубация клеток с 0,05 мл тканевого экстракта → инкубация клеток с 0,02 мл 0,01% раствора тималина в среде 199 → определение CD | | | | |
| 1:10 | M±m | 2,08±0,07 | 1,79±0,06 | 1,99±0,08 |
| | n | 22 | 20 | 18 |
| | p | >0,5 | <0,01 | <0,5 |
| | p ₁ | – | <0,01 | <0,5 |
| | p ₂ | – | – | <0,05 |
| Эксперимент 18 | | | | |
| суспензия мононуклеаров → инкубация клеток с 0,05 мл тканевого экстракта → инкубация клеток с 25 мкг/100 мл L-тироксина в среде 199 → отмывание клеток → инкубация клеток с 0,02 мл 0,01% раствора тималина в среде 199 → определение CD | | | | |
| 1:10 | M±m | 2,16±0,09 | 1,97±0,05 | 2,05±0,06 |
| | n | 22 | 20 | 18 |
| | p | >0,5 | <0,2 | >0,5 |
| | p ₁ | – | <0,1 | <0,5 |
| | p ₂ | – | – | <0,5 |

| Разведение экстрактов | Стат. показатель | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа |
|--|------------------|------------|------------|------------|
| Эксперимент 16 | | | | |
| суспензия мононуклеаров → инкубация клеток с 0,05 мл тканевого экстракта → определение CD | | | | |
| 1:5000 | M±m | 2,22±0,08 | 1,91±0,07 | 2,18±0,07 |
| | n | 22 | 20 | 18 |
| | p | <0,5 | <0,1 | >0,5 |
| | p ₁ | – | <0,01 | >0,5 |
| | p ₂ | – | – | <0,01 |
| Эксперимент 17 | | | | |
| суспензия мононуклеаров → инкубация клеток с 0,05 мл тканевого экстракта → инкубация клеток с 0,02 мл 0,01% раствора тималина в среде 199 → определение CD | | | | |
| 1:5000 | M±m | 2,05±0,05 | 1,98±0,06 | 1,92±0,06 |
| | n | 22 | 20 | 18 |
| | p | <0,5 | <0,2 | <0,1 |
| | p ₁ | – | <0,5 | <0,1 |
| | p ₂ | – | – | <0,5 |
| Эксперимент 18 | | | | |
| суспензия мононуклеаров → инкубация клеток с 0,05 мл тканевого экстракта → инкубация клеток с 25 мкг/100 мл L-тироксина в среде 199 → отмывание клеток → инкубация клеток с 0,02 мл 0,01% раствора тималина в среде 199 → определение CD | | | | |
| 1:5000 | M±m | 2,20±0,07 | 2,08±0,06 | 2,11±0,08 |
| | n | 22 | 20 | 18 |
| | p | <0,5 | >0,5 | >0,5 |
| | p ₁ | – | <0,2 | <0,5 |
| | p ₂ | – | – | >0,5 |
| В крови из локтевой вены (до начала лечения) | M±m | 1,84±0,05 | 1,71±0,06 | 1,75±0,06 |
| | n | 42 | 38 | 32 |
| | p | <0,01 | <0,001 | <0,001 |
| | p ₁ | – | <0,1 | <0,5 |
| | p ₂ | – | – | >0,5 |
| У здоровых лиц (кровь) | M±m | 2,12±0,09 | | |
| | n | 24 | | |

Примечание: p – достоверность различий, высчитанная в сравнении с показателем в общем кровотоке в группе здоровых лиц; p_1 – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем у больных 1-й группы; p_2 – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем у больных 2-й группы.

Цифровой материал, представленный в табл. 6.3, свидетельствует, что у больных 1-й, 2-й и 3-й групп при изучении крови из локтевой вены до начала лечения ИРИ снижен на 13,2-19,3% ($p < 0,01$). Необходимо подчеркнуть, что в современной клинической иммунологии практически при всех воспалительных заболеваниях снижение хелперно-супрессорного соотношения рассматривается как неблагоприятный признак, указывающий на тяжесть течения процесса [71, 109].

Нами также установлено, что преинкубация лимфоцитов здоровых доноров с тканевыми экстрактами слизистой оболочки бронхов (полученных *intra operationem*) больных 1-й, 2-й и 3-й групп приводит к существенному снижению ИРИ: соответственно на 21,2%, 19,8% и 23,6% ($p < 0,001$). У больных 1-й и 2-й групп под влиянием преинкубации клеток с фактором тимуса (эксперимент 17) ИРИ возвращается в диапазон его физиологических колебаний, а у больных 2-й группы остается статистически значимо сниженным. В экспериментальной модели с преинкубацией лимфоцитов с человеческим тироксином (эксперимент 18) в разведении экстрактов 1:10 у больных ХНЗЛ со вторичным хроническим бронхитом, протекающим на фоне сниженного уровня эндогенного T_3 и не получавших заместительную терапию трийодтиронином (2-я группа) ИРИ возвращается к норме, а у больных 1-й и 3-й групп существенно не меняется. Указанные факты позволяют предположить наличие у больных гнойно-некротическими формами ХНЗЛ с синдромом низкого трийодтиронина существование тироид-опосредованной системы контроля функциональной активности Т-клеточного иммунитета.

Установлено также, что способность тканевых экстрактов больных 2-й группы к снижению значений T_x/T_c в эксперименте 16 (в сравнении с больными

1-й и 3-й групп) сохраняется и в разведении экстрактов 1:5000. При этом, попадая в системный кровоток (что и моделируется разведением 1:5000), иммуноактивные тканевые факторы у больных 2-й группы не способны ингибировать тимус-зависимые процессы отмены модификации рецепторного поля лимфоцитов: в указанном разведении в эксперименте 17 ИРИ у больных 2-й и 3-й групп возвращается к норме. Существенного влияния T_4 на исследованный показатель у больных 1-3-й групп в разведении экстрактов 1:5000 нами не выявлено.

Результаты исследования влияния экстрактов тканей слизистой оболочки бронхов (полученных *intra operationem*) больных 1-й, 2-й и 3-й групп на ВР плазмы здоровых доноров представлены в табл. 6.4.

Таблица 6.4

Влияние экстрактов тканей слизистой оболочки бронхов (полученных *intra operationem*) больных 1-й, 2-й и 3-й групп на ВР плазмы здоровых доноров, %

| Разведение экстрактов | Стат. показатель | Группы | | |
|--|------------------|------------|------------|------------|
| | | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа |
| 1:10 | M±m | 68,3±3,6 | 56,9±3,9 | 71,3±4,3 |
| | n | 22 | 20 | 18 |
| | p | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | p ₁ | – | <0,05 | >0,5 |
| | p ₂ | – | – | <0,02 |
| 1:5000 | M±m | 95,6±4,3 | 85,4±4,4 | 96,8±4,5 |
| | n | 22 | 20 | 18 |
| | p | <0,5 | <0,01 | <0,5 |
| | p ₁ | – | <0,1 | >0,5 |
| | p ₂ | – | – | <0,1 |
| В крови из локтевой вены (до начала лечения) | M±m | 98,7±3,8 | 97,5±3,3 | 99,0±3,5 |
| | n | 42 | 38 | 32 |
| | p | >0,5 | <0,5 | >0,5 |
| | p ₁ | – | >0,5 | >0,5 |
| | p ₂ | – | – | >0,5 |
| Здоровые люди | M±m | 100,0±0,8 | | |
| | n | 26 | | |

Примечание: p – достоверность различий, высчитанная в сравнении с группой здоровых людей, p₁ – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем у больных 1-й группы, p₂ – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем у больных 2-й группы.

Нами установлено (табл. 6.4), что в системном кровотоке у больных 1-3-й групп показатель ВР на первом этапе обследования (до начала лечения) существенно не меняется. В нагрузочных экспериментальных моделях установлено, что экстракты слизистой оболочки бронхов у больных ХНЗЛ содержат факторы с прокоагулянтной активностью: в разведении 1:10 ВР снижается у больных 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно на 31,7%, 43,1% и 28,7% ($p < 0,001$). При этом прокоагулянтная активность экстрактов у больных 2-й группы статистически значимо выше, чем у больных 1-й и 3-й групп. Гиперкоагуляционное влияние экстрактов у больных 2-й группы сохраняется до разведения 1:5000 включительно.

Результаты исследования влияния экстрактов тканей слизистой оболочки бронхов (полученных *intra operationem*) больных 1-й, 2-й и 3-й групп на ФА плазмы здоровых доноров представлены в табл. 6.5.

Таблица 6.5

Влияние экстрактов тканей слизистой оболочки бронхов
(полученных *intra operationem*) больных 1-й, 2-й и 3-й групп на
фибринолитическую (активаторную) плазмы здоровых доноров, %

| Разведение экстрактов | Стат. показатель | Группы | | |
|--|------------------|------------|------------|------------|
| | | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа |
| 1:10 | M±m | 135,9±6,6 | 122,5±6,4 | 132,0±7,2 |
| | n | 22 | 20 | 18 |
| | p | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | p ₁ | – | <0,2 | >0,5 |
| | p ₂ | – | – | <0,5 |
| 1:5000 | M±m | 103,8±5,5 | 97,1±5,7 | 97,8±6,0 |
| | n | 22 | 20 | 18 |
| | p | <0,5 | <0,5 | >0,5 |
| | p ₁ | – | >0,5 | <0,5 |
| | p ₂ | – | – | >0,5 |
| В крови из локтевой вены (до начала лечения) | M±m | 105,5±4,4 | 94,2±3,7 | 93,7±3,5 |
| | n | 42 | 38 | 32 |
| | p | <0,5 | <0,2 | <0,1 |
| | p ₁ | – | <0,05 | <0,05 |
| | p ₂ | – | – | >0,5 |
| Здоровые люди | M±m | 100,0±1,1 | | |
| | n | 26 | | |

Примечание: p – достоверность различий, высчитанная в сравнении с группой здоровых людей, p_1 – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем у больных 1-й группы, p_2 – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем у больных 2-й группы.

Анализ представленных в табл. 6.5 данных свидетельствует, что в разведении 1:10 экстракты больных и 1-й, 2-й и 3-й групп содержат фибринолитически активные факторы, повышающие исследованный показатель на 35,9-22,5% ($p < 0,001$), а в разведении 1:5000 – теряют способность влиять на исследованный показатель. Иная картина получена при изучении системного кровотока. Так, установлено, что у больных 1-3-й групп активаторная активность крови не выходит за пределы физиологического диапазона. Вместе с тем у больных 2-й и 3-й групп в сравнении с больными 1-й группы исследованный показатель статистически достоверно ниже.

Указанные факты в целом свидетельствуют, что дефицит эндогенного T_3 у больных с гнойно-некротическими формами ХНЗЛ способствует формированию дисбаланса в системе гемокоагуляция/фибринолиз в сторону преобладания гиперкоагуляционных сдвигов, прежде всего на регионарном (ткани бронхов) уровне. При этом заместительная терапия T_3 (у больных 3-й группы) оказывает достоверное влияние (в сторону снижения) только на местный прокоагулянтный потенциал слизистой оболочки бронхов.

ВЫВОДЫ ПО ШЕСТОМУ РАЗДЕЛУ

1. Указанные факты позволяют констатировать наличие у больных гнойно-некротическими формами ХНЗЛ с синдромом низкого трийодтиронина существование тироид-опосредованной системы контроля функциональной активности Т-клеточного иммунитета.
2. Дефицит эндогенного T_3 у больных с гнойно-некротическими формами ХНЗЛ способствует формированию дисбаланса в системе гемокоагуля-

ция/фибринолиз в сторону преобладания гиперкоагуляционных сдвигов, прежде всего на регионарном (ткани бронхов) уровне. Заместительная терапия Т₃ (у больных 3-й группы) оказывает достоверное влияние (в сторону снижения) только на местный прокоагулянтный потенциал слизистой оболочки бронхов.

3. Материалы исследований опубликованы в журнале *Врачебная практика*. – 2003. - № 1. – С. 24 – 27. Прокоагулянтная и фибринолитическая активность бронхиального эпителия у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких и синдромом низкого трийодтиронина [154]

РАЗДЕЛ 7

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
ТРИЙОДТИРОНИНОМ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОБОСТРЕНИЯ
ВТОРИЧНОГО БРОНХИТА У БОЛЬНЫХ С ГНОЙНО-ДЕСТРУКТИВНЫМИ
ФОРМАМИ ХНЗЛ

Предваряя изложенные в настоящем разделе результаты наших исследований, считаем целесообразным обратить внимание на необходимость проведения представленных выше экспериментов *in vitro*, весьма громоздких и с трудом адаптируемых к условиям обычных клинических лабораторий. Действительно, следуя основным правилам оценки биологической активности и “нозологического” подбора лекарственного препарата (группы препаратов) с использованием пробирочных экспериментов, мы исключили возможность его назначения “вслепую”, с неизбежным риском безуспешного лечения, возможных осложнений или ошибочной выбраковки активного препарата.

Результаты представленных в предыдущих разделах работы экспериментов *in vitro*, на наш взгляд, убедительно свидетельствуют о целесообразности использования тироидных гормонов для комплексной (включающей как прямое влияние, так и опосредованное, прежде всего – лимфоцито-зависимое) стимуляции репаративной регенерации бронхиального эпителия, а также коррекции его прокоагулянтной и фибринолитической (включая лимфоцито-зависимую) активности. По нашему мнению, с определенной долей условности можно утверждать, что предваряющая серия витральных экспериментов, с одной стороны, документирует у больных вторичным ХБ дозозависимую роль тироидных гормонов как факторов, препятствующих хронизации воспалительного процесса в бронхах, с другой – регламентирует контингент больных ХБ, которым обосновано назначение трийодтиронина с этой целью – наличие синдрома низкого трийодтиронина.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что у всех обследованных нами больных заболевания ЩЖ после комплексного обследования были исключены. По-

этому сниженный уровень T_3 у больных 2-й и 3-й групп расценивается нами не как симптом гипотиреоза, а как проявление псевдодисфункции ЩЖ, которое нередко имеет место при тяжелых нетиреоидных заболеваниях, при которых уровни общего и свободного T_3 в сыворотке крови снижаются, прежде всего, из-за подавления периферического 5'-монодейодирования T_4 .

При проведении исследований *in vivo* нами проводились следующие сопоставления научных фактов. Так, контролем для больных 3-й группы, в лечебный комплекс которым включался курс лиотиронина (синтетический T_3 – трийодтиронина гидрохлорид) по 25 мкг 2 раз в день курсом 7-10 дней служила 2-я группа больных, не получавших заместительной гормональной терапии.. Лиотиронин обычно применяют именно для кратковременного лечения; в желудочно-кишечном тракте всасывается примерно 90% препарата; через 2-4 часа после приема уровень общего T_3 в сыворотке сильно повышается, а на протяжении последующих 20 часов постепенно уменьшается. Препарат можно резко отменять. Указанная суточная дозировка препарата представляет собой около 50% суточной дозировки, используемой при заместительной гормональной терапии у больных со сниженным уровнем T_3 и диагностированным гипотиреозом. При этом нами учитывалось, что основной целью лечения является не достижение полной заместительной дозы препарата, а стимуляция репаративной регенерации тканей бронхов и уменьшение дисбаланса функциональной интеграции системы клеточного иммунитета и системы гемокоагуляция/фибринолиз в периоде обострения хронического бронхолегочного заболевания, включая (у части больных) предоперационную подготовку.

Цифровые данные, характеризующие динамику изученных нами показателей под влиянием курса заместительной гормональной терапии лиотиронином у больных 3-й группы в сравнении со 2-й группой больных, не получавших указанный препарат, представлены в табл. 7.1.

Динамика функциональной активности клеток эпителия бронхов
у больных 2-й, 3-й групп под влиянием курса лиотиронина.

| Показатель | Стат. показатель | 2-я группа | | 3-я группа | |
|--|------------------|------------|-----------|------------|-----------|
| | | 1-й этап | 2-й этап | 1-й этап | 2-й этап |
| ПАЭ, ПИ | M±m | 9,1±0,6 | 9,4±0,5 | 9,3±0,5 | 11,4±0,6 |
| | n | 31 | 31 | 28 | 28 |
| | p | – | >0,5 | – | <0,01 |
| | p ₁ | – | – | >0,5 | <0,02 |
| ВР культуральной среды, % (эксперимент 10(ВР)) | M±m | 61,5±3,2 | 63,5±4,0 | 62,8±3,3 | 76,8±4,5 |
| | n | 31 | 31 | 28 | 28 |
| | p | – | >0,5 | – | <0,02 |
| | p ₁ | – | – | >0,5 | <0,05 |
| ФА культуральной среды, % (эксперимент 10 (ФА)) | M±m | 150,3±5,9 | 163,8±6,6 | 155,0±6,0 | 189,0±7,1 |
| | n | 31 | 31 | 28 | 28 |
| | p | – | <0,2 | – | <0,001 |
| | p ₁ | – | – | >0,5 | <0,01 |
| ПАЭ+лимфоциты, ПИ (эксперимент 10(Л)) | M±m | 9,1±0,6 | 9,7±0,5 | 9,3±0,5 | 11,7±0,6 |
| | n | 31 | 31 | 28 | 28 |
| | p | – | <0,5 | – | <0,01 |
| | p ₁ | – | – | >0,5 | <0,02 |

Примечание: 1-й этап исследования – при поступлении в стационар, 2-й этап – при выписке из стационара, p – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим показателем на 1-ом этапе исследования в одной и той же группе, p₁ – достоверность различий, высчитанная в сравнении между соответствующими показателями у больных 2-й и 3-й групп.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример 1. Больной Ш., 23 года, история болезни № 2057, поступил в пульмонологическое отделение Симферопольского городского клинического туберкулезного диспансера с диагнозом: Хронический обструктивный бронхит, стадия I, фаза обострения. ЛН I степени.

При поступлении в стационар предъявлял жалобы на кашель с трудноотделяемой гнойной мокротой, одышку при значительной физической нагрузке, ранее не сопровождавшейся одышкой, утомляемость, общее недомогание.

Из анамнеза заболевания: считает себя больным в течение последних 4 лет. На диспансерном учете по поводу хронического обструктивного бронхита состоит 2 года. Ухудшение наступило 2 недели тому назад после перенесенного острого респираторного заболевания. Самостоятельное лечение в домашних условиях улучшения не дало, и при обращении в поликлинику направлен на стационарное лечение.

Из анамнеза жизни: частые респираторные заболевания с детского возраста. Курит. Профессиональная деятельность связана с запыленностью и переохлаждениями (дорожный рабочий).

При объективном обследовании: состояние компенсированное. Кожные покровы, видимые слизистые чистые. Грудная клетка конической формы, обе ее половины симметрично участвуют в акте дыхания. Число дыхательных движений – 12 в минуту. Перкуторно над легкими ясный легочный звук. Расположение нижних границ легких по всем ориентировочным линиям и экскурсия нижнего края легких с обеих сторон соответствуют таковым у здоровых лиц. Аускультативно дыхание жесткое, выслушиваются сухие свистящие хрипы над всей поверхностью легких.

При аускультации сердца – ритм правильный, тоны умеренно приглушены, акцент второго тона легочной артерией. Число сердечных сокращений – 90 в минуту, артериальное давление 120/70 мм. рт. ст.

Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не пальпируется. Физиологические отправления в норме.

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования.

При поступлении: общий анализ крови от 1.10.02 г.: общий анализ крови от 01.10.02 г.: эритроциты – $5,4 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин – 162 г/л; цветной показатель – 0,9, лейкоциты – $5,6 \cdot 10^9/л$, эозинофилы – 2%, базофилы – 1 %, палочкоядерные – 2%, сегментоядерные – 63%, лимфоциты – 29%, моноциты – 3%, СОЭ – 4

мм/ч. Анализ мокроты от 1.10.02: серая, слизисто-гнойная, вязкая, эпителиальные клетки – умеренное количество, альвеолярные макрофаги – 2-3 в поле зрения, лейкоциты покрывают $\frac{1}{2}$ поля зрения, МБТ не обнаружены.

ЭКГ от 1.10.02 г.: Ритм правильный, синусовый. Вертикальное положение электрической оси сердца.

Из спирографии от 1.10.02 г.: жизненная емкость легких – 103,9 % от должной величины, $ОФВ_1$ – 87,9 % от должной величины, проба Тиффно – 56,3 % от должной величины.

Бронхоскопия от 02.10.02 г.: слизистая трахеи не изменена. Слизистая бронхов катарально изменена, гнойная мокрота на стенках.

При выписке: общий анализ крови от 18.10.02 г.: эритроциты – $4,8 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин – 154 г/л; цветной показатель – 0,9, лейкоциты – $5,9 \cdot 10^9/л$, эозинофилы – 2 %, палочкоядерные – 6 %, сегментоядерные – 62 %, лимфоциты – 25 %, моноциты – 5 %, СОЭ – 3 мм/ч. Анализ мокроты от 18.10.02 г.: серая, слизистого характера, эпителиальные клетки – единичные в поле зрения, альвеолярные макрофаги – единичные в поле зрения, лейкоциты – 8-10 в поле зрения, МБТ не обнаружены.

Бронхоскопия от 18.10.02 г.: Динамика положительная. Слева в нижнедолевых бронхах сохраняется гиперемия, мокроты нет.

Из спирографии от 18.10.02 г.: жизненная емкость легких – 103,9 % от должной величины, $ОФВ_1$ – 87,9 % от должной величины, проба Тиффно – 56,3 % от должной величины.

Терапия в стационаре включала: использование бронхолитических средств (ипратропиума бромид по 3 вдоха 4 раза в сутки, теодур по 0,15 2 раза в день), муколитических препаратов (амброксол по 30 мг 4 раза в сутки), антибактериальных агентов (азитромицин по 0,25 2 раза в день).

При выписке: состояние больного удовлетворительно; отмечается выраженная позитивная динамика. Кашель прекратился; регистрируется высокая толерантность к обычной физической нагрузке. В легких – везикулярное дыхание, хрипов нет.

Клинический пример 2. Больной Х., 19 года, история болезни № 2454, поступил в пульмонологическое отделение Симферопольского городского клинического туберкулезного диспансера с диагнозом: Хронический обструктивный бронхит, стадия I, фаза обострения. ЛН I степени.

При поступлении в стационар предъявлял жалобы на кашель с трудноотделяемой гнойной мокротой, одышку при существенной физической нагрузке, ранее не вызывавшей одышки, утомляемость, общую слабость.

Из анамнеза заболевания: считает себя больным в течение последних 3 лет. На диспансерном учете в поликлинике по поводу хронического обструктивного гнойного бронхита состоит 1,5 года. Настоящее ухудшение состояния связывает с переохлаждением и последовавшей «простудой». Увеличение объема мокроты, ее гнойный характер обусловили направление пациента на стационарное лечение.

Из анамнеза жизни: частые респираторные заболевания с детского возраста. Курит. Условия жизни и учебы связаны с постоянными переохлаждениями.

При объективном обследовании: состояние компенсированное. Кожные покровы, видимые слизистые чистые. Грудная клетка конической формы, обе ее половины симметрично участвуют в акте дыхания. Число дыхательных движений – 12 в минуту. Перкуторно над легкими ясный легочный звук. Расположение нижних границ легких по всем ориентировочным линиям и экскурсия нижнего края легких с обеих сторон соответствуют таковым у здоровых лиц. Аускультативно дыхание жесткое, выслушиваются сухие свистящие хрипы над всей поверхностью легких.

При аускультации сердца – ритм правильный, тоны умеренно приглушены, акцент второго тона легочной артерией. Число сердечных сокращений – 90 в минуту, артериальное давление 120/70 мм. рт. ст.

Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не пальпируется. Физиологические отправления в норме.

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования.

При поступлении: общий анализ крови от 1.10.02 г.: общий анализ крови от 01.10.02 г.: эритроциты – $5,4 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин – 162 г/л; цветной показатель – 0,9, лейкоциты – $5,6 \cdot 10^9/л$, эозинофилы – 2%, базофилы – 1 %, палочкоядерные – 2%, сегментоядерные – 63%, лимфоциты – 29%, моноциты – 3%, СОЭ – 4 мм/ч. Анализ мокроты от 1.10.02: серая, слизисто-гнойная, вязкая, эпителиальные клетки – умеренное количество, альвеолярные макрофаги – 2-3 в поле зрения, лейкоциты покрывают $\frac{1}{2}$ поля зрения, МБТ не обнаружены.

ЭКГ от 1.10.02 г.: Ритм правильный, синусовый. Вертикальное положение электрической оси сердца.

Из спирографии от 1.10.02 г.: жизненная емкость легких – 103,9 % от должной величины, $ОФВ_1$ – 87,9 % от должной величины, проба Тиффно – 56,3 % от должной величины.

Бронхоскопия от 02.10.02 г.: слизистая трахеи не изменена. Слизистая бронхов катарально изменена, гнойная мокрота на стенках.

При выписке: общий анализ крови от 18.10.02 г.: эритроциты – $4,8 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин – 154 г/л; цветной показатель – 0,9, лейкоциты – $5,9 \cdot 10^9/л$, эозинофилы – 2 %, палочкоядерные – 6 %, сегментоядерные – 62 %, лимфоциты – 25 %, моноциты – 5 %, СОЭ – 3 мм/ч. Анализ мокроты от 18.10.02 г.: серая, слизистого характера, эпителиальные клетки – единичные в поле зрения, альвеолярные макрофаги – единичные в поле зрения, лейкоциты – 8-10 в поле зрения, МБТ не обнаружены.

Бронхоскопия от 18.10.02 г.: Динамика положительная. Слева в нижнедолевых бронхах сохраняется гиперемия, мокроты нет.

Из спирографии от 18.10.02 г.: жизненная емкость легких – 103,9 % от должной величины, $ОФВ_1$ – 87,9 % от должной величины, проба Тиффно – 56,3 % от должной величины.

Арсенал фармакотерапии в стационаре включал использование бронхолитических средств (ипратропиума бромид по 3 вдоха 4 раза в сутки, теодур по 0,15 2 раза в день), муколитических препаратов (амброксол по 30 мг 4 раза в сутки), антибактериальных агентов (азитромицин по 0,25 2 раза в день). Допол-

нительно в лечебный комплекс включался курс лиотиронина по 25 мкг 2 раз в день курсом 7-10 дней.

При выписке: состояние больного удовлетворительно; отмечается выраженная позитивная динамика. Кашель прекратился; регистрируется высокая толерантность к обычной физической нагрузке. В легких – везикулярное дыхание, хрипов нет.

ВЫВОДЫ ПО СЕДЬМОМУ РАЗДЕЛУ

1. Дано патофизиологическое обоснование использования заместительной терапии гормонами ЩЖ для коррекции гормоно(тималин- и тироеид-)зависимой функциональной активности лимфоцитов (включая фибринолитическую и прокоагулянтную) у больных ХНЗЛ с синдромом низкого трийодтиронина.
2. Доказана клиническая эффективность использования заместительной терапии трийодтиронином в качестве экстраиммунного (включая тироеид- и тималин-зависимые эффекты) иммунокорректора у больных ХНЗЛ с синдромом низкого трийодтиронина.

АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

При решении поставленных задач нами учитывалось, что особые надежды на решение проблемы ХНЗЛ связывают с повышением эффективности антибактериальной терапии при гнойно-некротических процессах, со своевременным и рациональным использованием эндоскопической диагностики и терапии, своевременного хирургического лечения [130, 131]. В этой связи следует подчеркнуть неизбежность разделения этапов оказания пульмонологической медицинской помощи на “терапевтическую” и “хирургическую” с нередкой потерей преемственности в формировании лечебной тактики. Поэтому поиски путей повышения эффективности лечения обострения хронического гнойно-воспалительного заболевания, прежде всего в рамках предоперационной подготовки в условиях хирургического стационара представляется нам весьма актуальной задачей современного пульмонологического и торакального хирургического стационара.

Общепризнанным облигатным условием изучения биологической активности и сферы применения различных биологически активных веществ (включая, прежде всего, лекарственные препараты) в современной медицине является предваряющее клинические испытания исследование *in vitro*. Известно, что витральные модели привлекают возможностью анализа влияния определенных гормональных факторов на функции конкретных клеточных популяций, однако их слабой стороной является оторванность от межсистемных связей, играющих важнейшую роль в характере и интенсивности гормональных эффектов в целостном организме [59]. Поэтому нами проведены два этапа исследования: патофизиологическое обоснование применения гормоно-заместительной терапии (включая тиреоид-обусловленные тималин-зависимые эффекты) в пробирочном эксперименте и использование препаратов в клинике. Последнее, позволяя изучить, прежде всего, иммунно-эндокринные взаимоотношения на различных уровнях организации иммунной системы, может дать достаточно полную и разностороннюю характеристику этих взаимосвязей.

Интерес к исследованию эндокринного (гормоны ЩЖ и тимуса) статуса больных с ХНЗЛ, на наш взгляд, очевиден. Так, дискоординация гормональной регуляции, нарушая гомеостатические механизмы, характеризуется как угнетением, так и извращением метаболизма клеток и тканей со снижением их способности адекватно реагировать на повреждение. Последнее включает изменение обмена веществ, иммунного ответа, развитие ангиопатий и приводит в конечном итоге к увеличению выраженности альтернативных изменений и вялости репаративных процессов при воспалении [106], слабой реакцией организма на стрессовые раздражения, нарушения водно-электролитного баланса, дисбалансом в системе гемокоагуляция/фибринолиз и др. [133].

Важность изучения иммуотропного действия гормонов ЩЖ обусловлена также наличием специфических мест связывания (рецепции) практически для всех классов гормонов, не только внутри большинства клеток, включая иммунокомпетентные, но и на плазматических мембранах [59, 115]. Это еще раз доказывает, что зрелые иммунциты и эпителиальные клетки (не являющиеся эффекторными клетками для гормонов ЩЖ в традиционном “эндокринологическом” трактовании) способны воспринимать и реагировать на гормональный сигнал.

Нами установлено, что у больных 1-й, 2-й и 3-й групп уровень тиротропного гормона гипофиза и содержание общего тироксина в сыворотке крови не выходят за пределы диапазона физиологических колебаний этого показателя. Содержание общего трийодтиронина у больных 1-й группы существенно не отличается от соответствующего показателя в группе здоровых лиц, а у больных 2-й и 3-й групп – снижено в 1,2 раза ($p < 0,01$, $p_1 < 0,05$). Нужно подчеркнуть, что именно уровень T_3 явился своеобразной "точкой отсчета" при формировании групп сравнения в нашей работе.

Содержание общего тироксина в тканевых экстрактах слизистой оболочки бронхов у больных 2-й и 3-й групп, в сравнении с больными 1-й группы, статистически достоверно снижено на 26,1-21,2% ($p < 0,05$). Можно предположить, что при физиологическом уровне содержания общего T_4 в перифериче-

ском кровотоке у больных 2-й и 3-й групп имеет место дисбаланс метаболизма тироидных гормонов на уровне тканей, характеризующийся либо нарушением механизмов "доставки" T_4 в ткани, либо его повышенным потреблением *in loco morbi*, с образованием больших количеств гормонально неактивного реверсивного T_3 , который не выявляется тест-системой для определения общего T_3 . Подтверждением этой мысли служит зарегистрированное нами отсутствие T_3 (в диапазоне чувствительности тест-системы) в экстрактах тканей слизистой оболочки бронхов у больных 2-й и 3-й групп.

Установлено, что у больных 2-й и 3-й групп системный дефицит T_3 сочетается со снижением концентрации T_3 и T_4 в тканях слизистой оболочки бронхов. Таким образом, у больных ХНЗЛ понятие "синдром низкого трийодтиронина" выходит за рамки количественной оценки содержания тироидных гормонов в периферическом кровотоке и включает нарушение местного (ткани бронхов) эндокринного баланса.

Нами также установлено, что показатель ПТЛ у больных 1-й группы не выходит за пределы диапазона его физиологических колебаний и не меняется под влиянием преинкубации клеток с тималином. У больных 2-й и 3-й групп при поступлении в стационар (эксперимент 1) исследованный показатель снижен соответственно на 46,0% и 48,8% ($p < 0,01$), а под влиянием фактора тимуса (эксперимент 2) статистически значимо возрастает на 34,3-37,0% ($p_1 < 0,02$).

Таким образом, нами зарегистрировано биологическое явление, заключающееся в способности мононуклеарных лейкоцитов поглощать из инкубационной среды не связанный с белком тироксин. При этом процесс потребления не связанной с белком формы тироксина является тимус-зависимым: в инкубационной экспериментальной модели с преинкубацией клеток с тималином показатель ПТЛ статистически значимо возрастает. Эти факты позволяют предположить возможность формирования своеобразного "контура саморегуляции" системного дефицита трийодтиронина: снижение ПТЛ клетками при сохранном системном уровне T_4 → снижение дейодирования T_4 в тканях (где и проявляется

ся эффекторная "миссия" лейкоцитов) и образования $T_3 \rightarrow$ снижение системного уровня T_3 .

Результаты исследования Т-клеточного иммунитета свидетельствуют, что у больных 1-й, 2-й и 3-й групп при поступлении в стационар имеет место существенное снижение экспрессии Т-лимфоцитами поверхностных Eа-рецепторов (в 2,7–3,0 раза, $p < 0,001$). Таким образом, особенностью патогенеза гнойно-некротических форм ХНЗЛ является выраженное снижение функциональной активности Т-клеточного звена иммунитета.

В биологической экспериментальной модели с тималином (эксперимент 5) под влиянием тимического фактора имеет место восстановление рецепторного поля лимфоцитов: содержание Eа-РОЛ у больных 1-й, 2-й и 3-й групп возрастает соответственно на 40,0% ($p_4 < 0,001$), 20,0% ($p_4 < 0,01$) и 19,0% ($p_4 < 0,01$). При этом в эксперименте 5 у больных ХНЗЛ, протекающих на фоне сниженного синтеза T_3 содержание Eа-РОЛ статистически значимо ниже, чем у больных 1-й группы, что свидетельствует о сниженной биологической активности факторов тимуса при дефиците эндогенного трийодтиронина. Введение в "нагрузочный" эксперимент этапа инкубации клеток с человеческим тироксином (эксперимент 6) сопровождается потенцированием тималин-зависимой активации Т-клеточного звена иммунитета: содержание Eа-РОЛ у больных 2-й и 3-й групп достоверно возрастает (в сравнении с экспериментом 5) соответственно на 41,7% ($p_5 < 0,001$) и 40,0% ($p_5 < 0,001$). У больных же 1-й группы существенной динамики исследованного показателя под влиянием T_4 нами не обнаружено.

Таким образом, у больных с гнойно-некротическими формами ХНЗЛ и синдромом низкого трийодтиронина имеет место тироксин-опосредованная стимуляция тимус-зависимой функциональной активности Т-клеточного иммунитета. Последнее, по нашему мнению, можно расценить как патофизиологическое обоснование целесообразности использования заместительной терапии тиреоидными гормонами для опосредованной (через факторы тимуса) активации клеточного иммунитета.

Известно, что имеются два основных типа тестов, применяющихся для оценки популяций и субпопуляций иммунокомпетентных клеток: определение поверхностных маркеров на клетках и определение функциональной активности клеток, присущей той или иной субпопуляции. Вместе с тем и экспрессия поверхностных маркеров, и функциональная активность клеток фактически отражают физиологическую активность клетки, зависящую от ее возраста, ретроспективного функционирования и др. [157]. При этом большинство методик определения, как поверхностных маркеров, так и показателей функциональной активности связаны с приведением клеток в контакт с химическими веществами или частицами при определенных условиях, то есть с определенным воздействием (нагрузкой) на клетки. С этих позиций постановка тестов определения гормон-зависимой функциональной активности лейкоцитов является классическим “нагрузочным” тестом.

У больных гнойно-деструктивными формами ХНЗЛ при обострении вторичного ХБ имеет место дисбаланс функциональной интеграции иммунной системы и системы гемостаза, характеризующийся нарушением фибринолитической активности лейкоцитов, а также экспрессии поверхностных рецепторов к тромбину и активаторам плазминогена мочевого и тканевого типов.

Так, нами выявлены существенные различия в воздействии лейкоцитов на фибринолитическую активность аутологичной плазмы у здоровых и больных лиц. Так, если в группе здоровых людей добавление лейкоцитов к эуглобулиновому сгустку ускоряет лизис последнего на $22,9 \pm 1,3\%$, то у больных 2-й и 3-й групп, напротив, лейкоциты замедляют лизис эуглобулинового сгустка (знак “-”) соответственно на $3,0 \pm 0,1\%$ ($p < 0,001$) и $2,8 \pm 0,1\%$ ($p < 0,001$). У больных 1-й группы лейкоциты хотя и сохраняют потенцирующее фибринолитическую активность лейкоцитов влияние (знак “+”), но исследованный показатель в 4,2 раза ($p < 0,001$) ниже физиологического уровня его колебаний.

Нами также установлено, что под влиянием тималина (эксперимент 8) у больных как 2-й, так и 3-й групп лейкоциты восстанавливают способность потенцировать фибринолитическую активность: у больных 2-й группы показатель

L возрастает до $+5,1 \pm 0,2\%$, у больных 3-й группы – до $4,9 \pm 0,2\%$ ($p_3 < 0,001$). В эксперименте 9 под действием гормона ЩЖ исследованный показатель у больных ХНЗЛ достоверно возрастает в группах больных с низким системным уровнем T_3 : у больных 2-й группы на $66,7\%$ ($p_4 < 0,001$), у больных 3-й группы – на $57,1\%$ ($p_4 < 0,001$).

У больных 1-й, 2-й и 3-й групп при поступлении в стационар (эксперимент 7) содержание E_{TR} -РОЛ повышено соответственно до $7,5 \pm 0,3\%$, $7,7 \pm 0,3\%$ и $8,0 \pm 0,4\%$ ($p < 0,001$) и существенно снижается (в сравнении с экспериментом 7) в нагрузочных инкубационных тестах с тималином в эксперименте 8 (соответственно на $24,0\%$, $32,5\%$ и $25,0\%$, $p_3 < 0,001$). Тироксин (эксперимент 9) не оказывает существенного влияния на исследованный показатель у больных ХНЗЛ как с физиологическим уровнем T_3 (1-я группа), так и сниженным его содержанием (2-я и 3-я группы больных).

При поступлении в стационар (эксперимент 7) у больных 1-й, 2-й и 3-й групп обнаружено снижение содержания лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к мочевому активатору плазминогена (соответственно на $60,5\%$, $66,2\%$ и $68,2\%$, $p < 0,001$). При этом исследованный показатель у больных с синдромом низкого трийодтиронина (2-я и 3-я группы) достоверно ниже, чем у больных с физиологическим уровнем T_3 в системном кровотоке (1-я группа).

В экспериментальной модели с преинкубацией клеток с тималином (эксперимент 8) содержание E_Y -РОЛ возрастает на $58,1\%$ ($p_3 < 0,001$) у больных 1-й группы, на $67,9\%$ ($p_3 < 0,001$) у больных 2-й группы и на $64,0\%$ ($p_3 < 0,001$) у больных 3-й группы. В эксперименте 9 достоверной динамики (в сравнении с экспериментом 8) содержания E_Y -РОЛ у больных 1-й группы не обнаружено, а у больных 2-й и 3-й групп обнаружено потенцирующее влияние тирокина на экспрессию лимфоцитами поверхностных E_Y -рецепторов: показатель достоверно возрастает соответственно на $11,2\%$ ($p_4 < 0,01$) и $17,1\%$ ($p_4 < 0,001$).

У здоровых лиц рецепторы к тканевому активатору плазминогена экспрессируют $20,8 \pm 0,5\%$ лимфоцитов, а у больных ХНЗЛ (эксперимент 7) этот показатель снижен на $50,5$ – $47,1\%$ ($p < 0,001$). Нами также обнаружена тималин-

опосредованная активация экспрессии E_{TA} -рецепторов лимфоцитами: в эксперименте 8 показатель повышается у больных 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно на 43,8% ($p_3 < 0,001$), 34,0% ($p_3 < 0,001$) и 21,8% ($p_3 < 0,001$). Достоверного влияния тироксина на тималин-зависимую стимуляцию E_{TA} -розеткообразования (эксперимент 9) у больных 1-й группы нами не обнаружено. Установлено также, что у больных ХНЗЛ с синдромом низкого трийодтиронина тироидный гормон потенцирует биологическую активность фактора тимуса: содержание E_{TA} -РОЛ в указанном эксперименте возрастает у больных 2-й и 3-й групп (на 15,2–16,4%, $p_4 < 0,01$).

При изучении процессов репаративной регенерации тканей бронхов нами установлено, что у больных ХНЗЛ при поступлении в стационар (эксперимент 10) ПИ снижен на 58,4–56,5% ($p < 0,001$), а под влиянием тималина (эксперимент 11) возрастает на 48,3–40,7% ($p_1 < 0,001$). В эксперименте 12 (тималин+тироксин) обнаружена способность тироидного гормона потенцировать тималин-зависимую пролиферативную активность: показатель возрастает у больных 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно на 28,0% ($p_2 < 0,001$), 28,1% ($p_2 < 0,01$) и 25,6% ($p_2 < 0,01$). Таким образом, наличие гнойно-деструктивных процессов в бронхолегочной ткани является существенным “фактором отягощения” нарушений репаративной регенерации бронхиального эпителия у больных вторичным ХБ. Нужно подчеркнуть, что исходный (до постановки экспериментов) уровень T_3 у больных ХНЗЛ не влияет как на реализацию тималин-зависимой стимуляции ПАЭ, так и на прорегенераторную активность тироидного гормона.

Применительно к проблеме гнойно-деструктивных процессов в бронхолегочной системе вопросы репаративной регенерации эпителия бронхов выходят за рамки вторичного хронического бронхита. Так, множество научных фактов свидетельствуют о тесном взаимодействии процессов эпителизации и роста соединительной ткани. Эпителий обладает способностью стимулировать рост соединительной ткани, а также вырабатывать коллагеназу, участвующую в перестройке рубцовой ткани. Нарушение эпителизации ведет к преждевременно-

му склерозированию грануляционной ткани, что в свою очередь замедляет эпителизацию таких участков [89, 159].

У больных ХНЗЛ обнаружено повышение регионарного коагуляционного потенциала, препятствующего разрешению воспалительного процесса в слизистой оболочке бронхов и являющегося основой для хронизации заболевания и развития пневмосклеротических изменений. Так, ВР культуральной среды (опыт 10(ВР)) у больных ХНЗЛ укорочено на 27,5-38,5% ($p < 0,001$), а под влиянием тималина (опыт 11(ВР)) достоверно возрастает на 14,5-19,5% ($p_1 < 0,05$). В опыте 12(ВР) существенного влияния тироксина на тималин-зависимую прокоагулянтную активность эпителиальных клеток у больных 1-й группы не выявлено, а у больных 2-й и 3-й групп исследованный показатель возрастает на 12,5-12,4% ($p_2 < 0,05$).

Гиперкоагуляционные сдвиги на уровне тканей бронхов у больных ХНЗЛ сочетаются с изменением местного протеолитического потенциала. Так, у больных 1-й, 2-й и 3-й групп при поступлении в стационар (опыт 10(ФА)) имеет место повышение активаторной активности культуральной среды соответственно на 69,0%, 50,3% и 55,0% ($p < 0,001$). Логично полагать, что указанное повышение фибринолитического потенциала *in loco morbi* носит самогенетическую направленность, но не уравнивает гиперкоагуляционных сдвигов, являющихся основой развития пневмосклеротических изменений. Известно, что сфокусированная миграция лейкоцитов в зону посттравматического повреждения и последующего воспаления связана с формированием градиента, или ступенчатого нарастания от сосудистой стенки к центру очага концентрации хемотаксинов, к которым относятся активатор плазминогена и ФН [80]. Поэтому недостаточная ФА культуральной среды (что является моделированием ситуации *in loco morbi*), то есть регионарного фибринолитического потенциала, может расцениваться как существенный фактор патогенеза хронизации воспалительного процесса в тканях бронхов.

Тималин оказывает потенцирующее влияние на фибринолитическую активность культуральной среды только у больных 1-й группы: в опыте 11(ФА)

исследованный показатель возрастает на 11,9%, $p_1 < 0,05$. Достоверная динамика ФА культуральной среды под влиянием тироксина выявлена у больных всех групп, что свидетельствует о модулирующем влиянии тиреоидного гормона на функциональную активность клеток бронхиального эпителия. Таким образом, в целом гормон ЩЖ приводят к формированию тимус-опосредованного “сбалансированного” сдвига в системе коагуляция/фибринолиз в сторону преобладания фибринолиза. Последний, выполняя “шомпольную” функцию, будет способствовать эффективной реканализации бронхов и лизису депозитов фибрина.

Введение суспензии аутологичных мононуклеаров в культуральную среду (эксперимент 10(Л)) у больных 1-й, 2-й и 3-й групп не оказывает статистически значимого влияния на ПИ эпителия бронхов. Этот факт указывает на морфогенетическую пассивность лимфоцитов у подобных больных, что можно объяснить инертностью клеток после реализации их действия – запуска процессов синтеза ДНК [12]. Фактически, речь идет об "истощении" стимулирующих процессы регенерации свойств лимфоцитов, что во многом объясняет генез хронизации воспалительного процесса различной локализации. С другой стороны, высота морфогенетической активности лимфоцитов может определяться степенью дефицита регенерирующей ткани (степенью распространенности поражения), что доказано в экспериментах на животных [11].

Под влиянием преинкубации лимфоцитов с тималином (эксперимент 11(Л)) исследованный показатель возрастает соответственно до $14,1 \pm 0,6$ (p и $p_1 < 0,001$), $10,8 \pm 0,5$ (p и $p_1 < 0,05$) и $11,7 \pm 0,6$ ($p < 0,01$, $p_1 < 0,05$). В инкубационной модели с тироксином (эксперимент 12(Л)) гормон потенцирует тималино-опосредованную стимуляцию пролиферативной активности эпителиальных клеток только у больных 2-й и 3-й групп: показатель возрастает соответственно на 18,5% (p и $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,02$) и 14,5% (p и $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,05$).

При осмыслении результатов исследования лимфоидной регуляции пролиферации нелимфоидных клеток у больных 1-3-й групп необходимо учитывать, что облигатные для восстановительных процессов в любых органах аутоиммунные реакции протекают с неизменным участием лимфоцитов [30]. При

этом убедительно доказано, что лимфоидная стимуляция пролиферации клеток различных органов имеет истинный характер, так как сопровождается увеличением массы соответствующих тканей (органа), количества культивируемых клеток, повышением митотического индекса, увеличением числа ДНК-синтезирующих клеток и т.д. [11]. Все это послужило основанием для введения нового научного термина – “передача лимфоцитами регенерационной информации” [13]. Компоненты же иммунной системы слизистых оболочек (в том числе, лимфоциты), как известно, очень тесно взаимодействуют с эпителиальными клетками, а прямыми последствиями нарушения этих взаимодействий являются продукция цитокинов и развитие воспаления, включая иммунное [19].

Таким образом, процессы репаративной регенерации бронхиального эпителия (включая его прокоагулянтный и фибринолитический потенциал) у больных гнойно-некротическими формами ХНЗЛ и вторичным ХБ, протекающим на фоне сниженного синтеза эндогенного трийодтиронина находятся под контролем тимических факторов (тимус-индуцированная пролиферация), гормонов ЩЖ (тироид-опосредованная пролиферация), а также клеточного иммунитета (лимфоцитарно-опосредованный гормонозависимый пластический эффект).

При выборе иммунологических тестов мы учитывали, что даже при реализации физиологических реакций в очаг раздражения (тем более – воспаления) наряду с мнонуклеарными фагоцитами немедленно устремляются наиболее активные Т-лимфоциты. Оставшиеся в кровотоке Т-клетки (временно неактивные Т-лимфоциты с заблокированными рецепторами, юные, старые клетки), обладающие низкой функциональной активностью, традиционными лабораторными методами (Е-РОК, CD3⁺) выявляются плохо и обычно попадают в разряд нулевых клеток. При этом именно изменение содержания Т-клеток выявляется более легко, чем сдвиг других параметров иммунограммы [71]. Поэтому в качестве основных и высокоинформативных параметров оценки клеточного иммунитета нами были выбраны CD3⁺ и CD3⁺-субпопуляции клеток.

В периферическом кровотоке содержание лимфоцитов, экспрессирующих поверхностные идентификационные маркеры CD4⁺ у больных 1-й, 2-й и 3-й

групп снижено на 33,3–43,7% ($p < 0,001$). При этом у больных ХНЗЛ со сниженным уровнем трийодтиронина (2-я и 3-я группы) при поступлении в стационар исследованный показатель статистически значимо ниже, чем у больных с физиологическим уровнем секреции тироидного гормона.

T-лимфоциты, появляясь в начале воспалительного процесса в очаге, помогают не только максимально быстро привлечь сюда другие лейкоциты, но и остановить их в месте формирования очага. В начале ответа на чужеродное T-лимфоцитов, специфически реагирующих на антиген, крайне мало, особенно при первичной встрече организма с данным антигеном. Такое число клеток не в состоянии выработать достаточное количество молекул факторов хемотаксиса и торможения миграции. Однако его, по-видимому, вполне хватает для того, чтобы стимулировать большинство присутствующих здесь неспецифических T-лимфоцитов к продукции ими в месте формирования очага воспаления факторов привлечения и остановки лейкоцитов и включения их в эффект киллинга чужеродных клеток. Для такой стимуляции специфические T-клетки вырабатывают лимфокин, который называют "фактором переноса". Вероятно, фактор переноса имеет специфические рецепторы T-клеток, которые, присоединяясь к мембране зрелого лимфоцита, индуцируют на нем данную специфичность. Именно эта особенность вовлечения в процесс специфическими T-лимфоцитами большого количества неспецифических зрелых T-клеток и определяет то, что уже с первых часов вторжения чужеродного из кровотока к очагу устремляется большое число T-лимфоцитов [71, 72]. T-лимфоциты-хелперы, активированные антигеном, выделяют гуморальный фактор, стимулирующий фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов. При этом для достижения необходимой концентрации молекул этого фактора требуется значительное количество специфических T-хелперов, которые в организме реально могут скапливаться лишь в очаге воспаления [30, 39].

При введении тканевых экстрактов в реакцию определения T-хелперов/индукторов, проводимую с кровью здоровых доноров (эксперимент 16), нами установлено, что слизистая оболочка бронхов у больных 1-3-й групп

обладает свойствами подавлять экспрессию поверхностных рецепторов CD4⁺ (либо блокировать их): исследованный показатель снижается на 24,0–31,9% ($p < 0,001$). Указанные факты позволяют предположить, что *in loco morbi* вследствие указанной способности тканей бронхов у больных ХНЗЛ формируется своеобразный "внутренний контур" самоподдержания патологического процесса за счет формирования иммунного дисбаланса.

В экспериментальной модели с преинкубацией клеток с фактором тимуса (эксперимент 17) показатель CD4⁺ у больных 1-й и 3-й группы возвращается в диапазон его физиологических колебаний, а у больных 2-й группы остается достоверно ниже (на 14,6%, $p_1 < 0,05$) в сравнении с больными 1-й группы. Таким образом, у больных 2-й группы выявлена функциональная тимическая недостаточность, характеризующаяся снижением способности отменять модификацию рецепторного поля Т-лимфоцитов (по экспрессии CD4⁺).

Особый интерес, по нашему мнению, заслуживают результаты витрального опыта с тироксином (эксперимент 18): под влиянием тироидного гормона показатель CD4⁺ у больных 2-й группы возвращается к физиологическому уровню. Можно предположить, что действие гормона ЩЖ связано с повышением чувствительности (отвечаемости) лимфоцитов на тимические гормональные стимулы.

В концентрации 1:5000 тканевые экстракты сохраняют свое ингибирующее экспрессию поверхностных клеточных идентификационных маркеров действие лишь у больных 2-й группы: показатель CD4⁺ в эксперименте 16 снижен на 18,6% ($p < 0,02$). При этом способность тимического фактора отменять модификацию рецепторного поля Т-лимфоцитов (в эксперименте с преинкубацией клеток с экстрактами в разведении 1:5000) у больных 2-й группы сохраняется: исследованный показатель в эксперименте 17 возвращается к физиологическому уровню. Существенного влияния тироксина (эксперимент 18) на исследованный показатель (при разведении 1:5000) у больных 1-3-й групп нами не выявлено.

Таким образом, в патогенезе вторичного ХБ у больных с гнойно-некротическими формами ХНЗЛ, протекающих на фоне сниженного системного уровня T_3 , имеет место формирование и "внешнего контура" самоподдержания патологического процесса за счет ингибирующего функциональную активность Т-лимфоцитов влияния тканевых факторов, содержащихся в слизистой оболочке бронхов.

Известно, что Т-лимфоциты-супрессоры способны угнетать иммунный ответ. Активация Т-супрессоров проходит ряд фаз, в которых принимают участие и Т-хелперы. Эта активация может быть связана с чужеродным антигеном (специфическая) или не связана с ним (неспецифическая). Активированные Т-супрессоры подавляют активность Т-хелперов [71].

В общем кровотоке показатель $CD8^+$ у больных 1-й, 2-й и 3-й групп снижен соответственно на 24,2% ($p < 0,01$), 28,4% ($p < 0,001$) и 32,7% ($p < 0,001$). Нами также установлено, что основной "точкой приложения" иммуноактивных факторов, содержащихся в тканевых экстрактах, является иммунорегуляторная популяция Т-хелперов/индукторов, но не Т-супрессоров/киллеров: в нагрузочных экспериментальных моделях статистически значимого влияния на исследованный показатель ни тканевые экстракты, ни тималин и тироксин не оказывают. Таким образом, суммарное иммуноактивное влияние тканевых факторов направлено на формирование относительного (гипер)супрессорного варианта иммунного дисбаланса.

Известно, что иммунная система включает в себя многочисленные компоненты, обладающие разными функциями и степенью специфичности к чужеродному, но в целостной иммунной системе они работают как неразрывное сбалансированное единое целое, связанное в многочисленных направлениях по горизонтали и по вертикали дублирующими и суммирующими регуляторными механизмами. Так, между самыми разнообразными показателями, характеризующими различные компоненты иммунной системы, имеются многочисленные статистически выявляемые взаимосвязи как положительные, так и отрицательные [23, 40, 54, 71, 80, 109, 111]. В процессе изменения активности работы

иммунной системы при воспалительных процессах эти взаимосвязи постоянно меняются, отражая, по-видимому, изменение баланса иммунной системы. Таким образом, эффект работы иммунной системы определяется прежде всего балансом ее компонентов. Поэтому при оценке функционирования различных иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов основная информационная значимость придается хелперносупрессорному взаимоотношению.

ИРИ у больных 1-й, 2-й и 3-й групп (при изучении системного иммунного потенциала) до начала лечения снижен на 13,2-19,3% ($p < 0,01$), что можно рассматривать как неблагоприятный признак, указывающий на тяжесть течения процесса. Преинкубация лимфоцитов здоровых доноров с тканевыми экстрактами слизистой оболочки бронхов (полученных *intra operationem*) больных 1-й, 2-й и 3-й групп приводит к существенному снижению ИРИ: соответственно на 21,2%, 19,8% и 23,6% ($p < 0,001$). У больных 1-й и 2-й групп под влиянием преинкубации клеток с фактором тимуса (эксперимент 17) ИРИ возвращается в диапазон его физиологических колебаний, а у больных 2-й группы остается статистически значимо сниженным. В экспериментальной модели с преинкубацией лимфоцитов с человеческим тироксином (эксперимент 18) в разведении экстрактов 1:10 у больных ХНЗЛ со вторичным хроническим бронхитом, протекающим на фоне сниженного уровня эндогенного T_3 и не получавших заместительную терапию трийодтиронином (2-я группа) ИРИ возвращается к норме, а у больных 1-й и 3-й групп существенно не меняется.

Указанные факты позволяют констатировать наличие у больных гнойно-некротическими формами ХНЗЛ с синдромом низкого трийодтиронина существование тиронид-опосредованной системы контроля функциональной активности Т-клеточного иммунитета.

Способность тканевых экстрактов больных 2-й группы к снижению значений T_x/T_c в эксперименте 16 (в сравнении с больными 1-й и 3-й групп) сохраняется и в разведении экстрактов 1:5000. При этом, попадая в системный кровоток (что и моделируется разведением 1:5000), иммуноактивные тканевые факторы у больных 2-й группы не способны ингибировать тимус-зависимые

процессы отмены модификации рецепторного поля лимфоцитов: в указанном разведении в эксперименте 17 ИРИ у больных 2-й и 3-й групп возвращается к норме. Существенного влияния T_4 на исследованный показатель у больных 1-3-й групп в разведении экстрактов 1:5000 нами не выявлено.

Необходимо добавить, что функции Т-лимфоцитов не ограничиваются иммунной системой. Т-клетки продуцируют ряд биологически активных веществ. К ним в первую очередь относится интерферон, угнетающий активность вирусов и являющийся мощным регулятором пролиферации и дифференцировки всех кроветворных клеточных элементов [54, 71, 111]. Массовый приход Т-лимфоцитов в локальный очаг пролиферации клеток и множественная их гибель там высвобождают обломки готовых молекул ДНК и РНК для реутилизации, способствуя ускорению пролиферативных процессов. Важной функцией Т-лимфоцитов является продукция ими серии неспецифических пептидов, которые стимулируют образование общих пулов предшественников кроветворных клеток и макрофагов, а также образование и дифференцировку стромальных клеточных элементов. Последнее особенно важно для регенерации ткани при окончании воспаления, ибо в начале регенерации образуется строма [71].

Возвращаясь к проблеме репаративной регенерации, нужно подчеркнуть, что одной из функций Т-супрессоров является депрессия митотической активности, обеспечивающая спад пролиферативной волны в регенерирующем органе путем предотвращения вступления в митотический цикл новых элементов [13]. Характер морфогенетического эффекта лимфоцитов (реализуется аналогично иммунологическому, за счет клеточных контактов и лимфокинов) во многом определяется соотношением $CD4^+/CD8^+$. О правомерности последнего свидетельствуют эксперименты с целенаправленным изменением численности Т-супрессоров: селективная элиминация субпопуляции с помощью антисупрессорного иммуноглобулина приводила к генерализованному повышению митотической активности ряда органов, а увеличение численности Т-супрессоров (путем индукции иммунологической толерантности) сопровождалось депрессией митотической активности [12, 13]. С учетом этого, снижение показателя

ЛПАЭ в у больных с гормональным дисбалансом можно связать с наличием у них относительного гиперсупрессорного варианта иммунодефицита.

В периферическом кровотоке у больных 1-3-й групп показатель ВР на первом этапе обследования (до начала лечения) существенно не меняется. В нагрузочных экспериментальных моделях установлено, что экстракты слизистой оболочки бронхов у больных ХНЗЛ содержат факторы с прокоагулянтной активностью: в разведении 1:10 ВР снижается у больных 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно на 31,7%, 43,1% и 28,7% ($p < 0,001$). При этом прокоагулянтная активность экстрактов у больных 2-й группы статистически значимо выше, чем у больных 1-й и 3-й групп. Гиперкоагуляционное влияние экстрактов у больных 2-й группы сохраняется до разведения 1:5000 включительно.

В соответствии с полученными нами данными, в исходном разведении (1:10) экстракты больных 1-й, 2-й и 3-й групп содержат фибринолитически активные факторы, повышающие исследованный показатель на 35,9-22,5% ($p < 0,001$), а в разведении 1:5000 – теряют способность влиять на исследованный показатель. В периферическом же кровотоке у больных 1-3-й групп активаторная активность крови не выходит за пределы физиологического диапазона. Вместе с тем у больных 2-й и 3-й групп в сравнении с больными 1-й группы исследованный показатель статистически достоверно ниже.

Таким образом, дефицит эндогенного T_3 у больных с гнойно-некротическими формами ХНЗЛ способствует формированию дисбаланса в системе гемокоагуляция/фибринолиз в сторону преобладания гиперкоагуляционных сдвигов, прежде всего на регионарном (ткани бронхов) уровне. Заместительная терапия T_3 (у больных 3-й группы) оказывает достоверное влияние (в сторону снижения) только на местный прокоагулянтный потенциал слизистой оболочки бронхов.

При осмыслении полученных результатов необходимо также учитывать, что фибринолиз – явление растворения фибрина под действием специфического фермента, именуемого плазмином. Расщепление фибрина как белкового субстрата может осуществляться и другими протеиназами – трипсином, химотрип-

сином, нейтрофильной эластазой, коллагеназой, катепсинами. Однако такой неспецифический процесс (неплазминовый или альтернативный) к системе фибринолиза отношения не имеет [15]. К факторам фибринолиза относятся плазминоген, его проактиватор и активаторы (кровяной, сосудистый, тканевый, урокиназа, стрептокиназа), белки контактной активации плазминогена, проявляющие активаторные свойства по отношению к проферменту при взаимодействии с чужеродной (отрицательно заряженной) поверхностью и факторами свертывания крови (XII, высокомолекулярный кининоген, плазменный прекалликреин, протеин С). При этом фибринолитическая активность крови, хотя непосредственно и обеспечивается ферментом плазмином, фактически зависит от присутствия и активности в крови активаторов профермента плазминогена. Основным же фактором, определяющим уровень фибринолитической активности крови (более 70%) в норме и при патологии является именно кровяной активатор плазминогена [25].

При исследовании клинической эффективности включения заместительной гормональной терапии в комплексную терапию обострения ХБ у больных ХНЗЛ с фоновым дефицитом эндогенного T_3 нами установлено, что у больных 2-й группы на втором этапе исследования (при выписке из стационара; лиотиронин в лечении не применялся) статистически значимой динамики показателей ПАЭ, ВР культуральной среды, ФА культуральной среды, а также лимфоидной регуляции ПАЭ не выявлено. У больных же 3-й группы под влиянием курса терапии лиотиронином обнаружено статистически достоверное возрастание ПАЭ (на 22,6%, $p < 0,01$, $p_1 < 0,02$), прокоагулянтной и ФА эпителиальных клеток (соответственно на 22,3% ($p < 0,02$, $p_1 < 0,05$) и 21,9% ($p < 0,001$, $p_1 < 0,01$), а также лимфоидной регуляции ПАЭ (на 25,8%, $p < 0,01$, $p_1 < 0,02$).

Во 2-й и 3-й группах уменьшение кашля и одышки отмечено соответственно в 51,6% и 82,1% случаев, облегчение отделения мокроты и/или снижение ее суточного объема – в 58,1% и 89,3% случаев.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. У больных гнойно-некротическими формами ХНЗЛ доказано наличие синдрома низкого трийодтиронина, который влияет на функционирование клеточного иммунитета и коррелирует характером и выраженностью иммунного дисбаланса.
2. Доказано существование системы тирод-зависимого иммунного надзора за процессами репаративной регенерации, которая зависит от характера и выраженности иммунного дисбаланса.
3. Патогенез гнойно-деструктивных форм ХНЗЛ, протекающих на фоне дефицита эндогенного T_3 , характеризуется особенной формой иммунно-эндокринного дисбаланса, который проявляется (гипер)супрессорным вариантом иммунодефицита и нарушением тироксин-зависимой функциональной активности лимфоцитов.
4. У больных гнойно-деструктивными формами ХНЗЛ имеет место дисбаланс функциональной интеграции иммунной системы и системы гомеостаза, который характеризуется нарушением фибринолитической активности лейкоцитов, а также экспрессии поверхностных рецепторов к тромбину и активаторов плазминогена мочевого и тканевого типов.
5. Гормоны щитовидной железы способны осуществлять прямое или тимус-обусловленное моделирующее влияние на функциональную интеграцию иммунной системы и системы гомеостаза, что заключается в экспрессии лимфоцитами рецепторов к активаторам плазминогена и тромбина, а также фибринолитической активности иммуноцитов.
6. При гнойно-деструктивных форм ХНЗЛ определена способность лимфоцитов поглощать тироксин, которая зависит от активности факторов тимуса.
7. У больных с гнойно-некротическими формами ХНЗЛ и дефицитом эндогенного T_3 обнаружена гормоно (тималин- и тирод-)зависимая морфогенетическая активность лимфоцитов. Использование тиродных гормонов у таких больных способствует стимуляции лимфоцитарной активации пролиферати-

вных процессов в бронхиальном эпителии.

8. У больных с гнойно-некротическими формами ХНЗЛ и синдромом низкого трийодтиронина целесообразно использование заместительной терапии гормонами щитовидной железы для коррекции гормоно (тималин- и тироеид-) зависимой функциональной активности лимфоцитов (включая фибринолитическую и прокоагулянтную). У этих же больных заместительная терапия трийодтиронином выступает также иммунокорректором экстраиммунного характера (включая тироеид- и тималин-зависимые эффекты).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выборе рационального лечения (включающего иммуномодулирующую терапию) больных ХНЗЛ, рекомендуется проводить комплексную оценку иммунного и эндокринного (гормоны ЩЖ) потенциалов.
2. Для коррекции функциональной активности клеточного иммунитета, стимуляции репаративной регенерации бронхиального эпителия у больных гнойно-некротическими формами ХНЗЛ, протекающими на фоне сниженного синтеза эндогенного T_3 , рекомендуется проводить курс лиотиронина по 25 мкг 2 раз в день курсом 7-10 дней.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акатова А.А. Возможности применения противоаллергического иммуноглобулина из В (III) группы крови у детей // International Journal on Immunorehabilitation . – 1997. – № 7. – С.140.
2. Алиев Т.А., Гельфгат У.Ф., Мирсалимова Г.М. О проблемах микроциркуляции (функция и структура). – М.: Медицина, 1987. – 213 с.
3. Анализ субпопуляций иммунокомпетентных клеток у больных хроническим бронхитом на фоне применения различных иммуномодулирующих препаратов / Караулов А.В., Сильвестров В.П., Марциновский В.Ю., Булычева Н.А. // Тер. архив. – 1984. – №1. – С. 14-17.
4. Андреев Г.В. Активаторы плазминогена и их физиологическая роль // Укр. биохим. журнал. – 1989. – № 3. – Т. 55. – С. 329-343.
5. Антонов Н.С., Стулова О.Ю., Зайцева О.Ю. Эпидемиология, факторы риска, профилактика хронических обструктивных болезней легких / Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. – М.: ЗАО “Изд-во БИНОМ”, СПб.: Невский Диалект, 1998. – С.66–81.
6. Асмолов О.К., Шпота О.Є. Вплив тироксину на біологічну активність тималіну у хворих на гнійно-деструктивні форми хронічних неспецифічних захворювань легень і синдром низького трийодтироніну. // Одеський медичний журнал. – 2003. - № 3. – С. 26-28.
7. Асмолов О.К., Шпота О.Є. Вплив тироксину на фібринолітичну активність лейкоцитів у хворих на гнійно-деструктивні форми хронічних неспецифічних захворювань легень і синдром низького трийодтироніну. // Одеський медичний журнал. – 2003. - № 5. – С. 40-42.
8. Асмолов О.К., Шпота О.Є. Роль гормонів щитовидної залози і факторів тимусу у регуляції функціональної інтеграції систем імунітету та гемостазу хворих на деструктивні форми хронічних неспецифічних захворювань легень. // Одеський медичний журнал. – 2004. - № 2. – С. 40-42.

9. Асмолов А.К., Шпота Е.Е. Эндокринные нарушения и дисбаланс в системе иммунитета при хронических неспецифических заболеваниях легких // Украинський пульмонологічний журнал. – 2003. – №2. – С. 105.
10. Ашмарин И.П., Лютова Л.В., Карабасова М.А. Торможение системы фибринолиза интерлейкином – 1 (Экспериментальное исследование) // Всесоюзная научная конф. “Противотромботическая терапия в клинической практике. Вопросы фибринолиза и тромболиза”. – М., 1990. – С.27-28.
11. Бабаева А.Г. Регенерация и система иммуногенеза. – М.: Медицина, 1985. – 255 с.
12. Бабаева А.Г., Арсентьева В.В. Вариабельность иммунного ответа у мышцей, иммунизированных в разные сроки после полного и частичного удаления ткани органов с неодинаковой восстановительной способностью // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1991. – Т.112. – №8. – С.169–170.
13. Бабаева А.Г., Зотиков Е.А. Иммунология процессов адаптивного роста, пролиферации и их нарушений. – М.: Наука, 1987. – 207 с.
14. Бабанова Н.Г. Дифференциальная диагностика заболеваний средней доли легкого // Пробл. туберкулеза. – 1988. – №9. – С. 23–25.
15. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. – М.: Медицина, 1988. – 528 с.
16. Батчер Э.С., Вайсман И.Л. Лимфоидные органы и ткани. Иммунология (в 3 томах). Пер. с англ. – М.: Мир, 1987. – Т.1. – С. 173-203.
17. Бахметьев Б.А. Влияние тироксина на отдельные этапы иммуногенеза: Автореф. дис...канд. мед. наук: 03.00.13 / Ростовский мед.ин-т. – Ростов на Дону, 1986.– 20 с.
18. Белецкая О.М. Патогенез и перспективы лечения синдрома низкого трийодтиронина при нетиреоидных заболеваниях (научный обзор) // Тр. Харьковского ин-та усовершенств. врачей.– Харьков, 1992.– 84 с.
19. Беляков И.М. Иммунная система слизистых // Иммунология. – 1997. – №4. – С.7–13.

20. Блокировка интерлейкинов 4 и 10 изменяет гемостатические свойства лимфоцитов / Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В., Еделев Д.А. // Иммунология. – 1999. – №5. – С. 20-23.
21. Бокарев И.Н. Тромбофилические состояния и их клинические аспекты // Клин. медицина. – 1991. – № 8. – С. 11-17.
22. Борисова А.М. Иммунитет у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Российский медицинский журнал. – 1997. – № 1. – С. 15-21.
23. Борисова А.М. Проблемы иммунотерапии общей вариабельной иммунной недостаточности у взрослых // International J. on Immunorehabilitation. – 1998. – №10. – С.118–126.
24. Борисова А.М., Артемова О.П., Заболотникова О.Д. Некоторые новые данные по оценке гуморального звена иммунитета у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Иммунология. – 1996. – № 5. – С.61-67.
25. Братчик А.М. Клинические проблемы фибринолиза. – К.:Здоров'я, 1993. – 334 с.
26. Вайс В.М., Шимко Э.П. Эффективность трийодтиронина в комплексном лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких // Матер. наукових праць II з'їзду фтизіатрів та пульмонологів України. – К. – 1998. – С.186.
27. Влияние тромбина на функциональную активность макрофагов и лимфоцитов / Кузник Б.И., Малежик Л.П., Альфонсов В.В., Мамедов Я.З. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1985. – №5. – С.597–598.
28. Воронина Л.А., Гриниченко П.А. Функциональное состояние щитовидной железы при гепатитах и циррозе печени // Вісник морської медицини.– 1998.– №3.– С.7–8.
29. Воронов С.А., Ракишев Г.Б., Сундетов М.М. Хирургическое лечение врожденных пороков развития легких // 8-й нац. конгр. по болезням органов дыхания: Пульмонология: Сб.-резюме, приложение.– М., 1998. – LIX. 4.

30. Воспаление. Руководство для врачей / Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. – М.: Медицина, 1995. – 640 с.
31. Восстановление тактивинном и его субфракциями структуры мембран спленоцитов тимэктомированных животных / Арион В.Я., Мошковская Е.Ю., Азизова О.А., Зимина И.В. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1990. – №7. – С.53–56.
32. Габор М.Л. Вплив високодисперсних аерозолей кам'яної солі на вікові зміни тиреоїдних гормонів у хворих на бронхіальну астму // Матер. наукових праць II з'їзду фтизіатрів та пульмонологів України. – К. – 1998. – С.210.
33. Гавриленко В.М., Петров В.В. Об особенностях клиники и диагностики простой гипоплазии легких // Клини. медицина. – 1991. – №5. – С.55–57.
34. Гаврилов О.К. Теория системной регуляции агрегатного состояния крови в норме и патологии. – М. – 1982. – С. 5-13.
35. Гомозова С.П. Пороки развития легких // 8-й нац. конгр. по болезням органов дыхания: Пульмонология: Сб.-резюме, приложение. – М., 1998. – С. 242.
36. Гришина Т.И. Аутоиммунная патология // Клиническая иммунология. Руководство для врачей / Под ред. Е.И.Соколова.– М.: Медицина, 1998.– С.120–180.
37. Данилов И.П., Макаревич А.Э. Механизмы гемореологических нарушений и их роль в прогрессировании хронического обструктивного бронхита // Тер. архив. – 1985. – № 3. – С. 19-21.
38. Дмитриев А.Е., Островский В.К., Черкасский Л.А. Синдром полиорганной недостаточности при острых гнойно-деструктивных заболеваниях легких // Клини. медицина. – 1991. – №3. – С.67–68.
39. Дранник Г.Н. Иммунонефрология. – К.: Здоров'я, 1989. – 184 с.
40. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – 1999. – Одесса: «АстроПринт». – 604 с.

41. Дринецкий Н.П. Забота о здоровье – дело социальной справедливости // Медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия: Матер. Междунар. науч.- практ. конф. – Ялта, 1999. – С. 22 – 23.
42. Дука Е.Д. Иммунопатогенетические аспекты синдрома экологической дезадаптации // Имунологія та алергологія. – 1998. – №1–2. – С.82–84.
43. Еричева Н.А., Ежова Н.Н. Комплексный подход к профилактике инвалидности от хронических неспецифических заболеваний легких // Здравоохранение Рос. Федерации. – 1989. – №7. – С. 19 – 21.
44. Ерюхин И.А., Белый В.Я., Вагнер В.К. Воспаление как общебиологическая реакция. – Л.: Наука, 1989. – 262 с.
45. Ефективність деяких профілактичних заходів у фтизіатрії та пульмонології / В.Г. Матусевич, В.М. Мельник, О.Є. Матусевич та ін. // Український пульмонологічний журнал. – 1999. – № 3. – С. 69 – 72.
46. Заболевания легких и гемостаз / Комаров Ф.Н., Бокарев И.Н., Ким Ир Хан, Цветкова О.А. // Клин. Медицина. – 1986. – № 6. – С.54-58.
47. Зайков С.В. Екологічні аспекти пульмонології // Матер. наук. праць II з'їзду фтизіатрів та пульмонологів України. – К. – 1998. – С.108–109.
48. Изменения иммунного статуса у больных бронхиальной астмой / Пуговкин А.И., Степанова И.В., Ковалевская Н.Н., Поташкин С.В. // International J. on Immunorehabilitation . – 1997. – № 7. – С. 131.
49. Иммунобиология гормонов тимуса / Под ред. Ю.А. Гриневича, В.Ф. Чеботарева. – К.: Здоровья, 1989. – 152 с.
50. Иммунокоррекция в пульмонологии / Под ред. Чучалина А.Г. – М.: Медицина, 1989. – 256 с.
51. Индукция дифференцировки Т-лимфоцитов человека тимическим фактором АФТ-6 (Т-активинном) / Кожевников В.С., Коненков В.И., Санина И.В. и др. // Иммунология. – 1985. – №4. – С.34–37.
52. Кеворков Н.Н., Бахметьев Б.А. Некоторые механизмы влияния экзогенного тироксина на регуляцию иммунного ответа у мышей // Пробл. эндокринолог. – 1984. – Т.30, №4. – С.52–56.

53. Кеворков Н.Н., Черешнев В.А., Бахметьев Б.А. Экология и иммунитет // Аллергология и иммунология. – 2000. – Т.1, № 2. – С.11.
54. Клиническая иммунология. Руководство для врачей / Под ред. Е.И. Соколова. – М.: Медицина, 1998. – 272 с.
55. Кокосов А.Н. Бронхоэктатическая болезнь (лекция для практических врачей) // Тер. архив – 1999. – Т.71, № 3. – С.70–72.
56. Кокосов А.Н., Гольденберг Ю.М., Мищенко В.П. Перекисное окисление липидов и гемостаз на этапах формирования хронического бронхита и бронхиальной астмы // Пульмонология. – 1995. – №1. – С.38-43.
57. Кокосов А.Н., Молотков В.Н., Иванюта О.М. Хронические заболевания легких. – Киев: Здоров'я, 1986. – 200 с.
58. Корекція тиреоїдного статусу у хворих на хронічний посттравматичний остеомієліт / Є.В. Гарячий, О.М. Білецька, Н.І. Березка, В.О. Литовченко // Клінічна фармація.– 1997.– Т.1, №1.– С.20–22.
59. Корнева Е.А., Шхинек Э.К. Гормоны и иммунная система.–Л.: Наука, 1988. – 251 с.
60. Круглякова Л.В., Коротич О.П., Налимова Г.С. Динамика пульмонологической заболеваемости городского населения Амурской области // 9-й нац. конгр. по болезням органов дыхания: Пульмонология: Сб.-резюме, приложение. – М., 1999. – С.242.
61. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н. Взаимосвязь между иммуногенезом и системой гемостаза: единая система защиты организма // Успехи соврем. биол. – 1981. – №2. – С.243-260.
62. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н., Морозов В.Г. Влияние основных полипептидов на иммуногенез и гемостаз // Стрептокиназа в регуляции свертывающей и противосвертывающей систем крови. – Минск, 1985. – С.146-150.
63. Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н., Хавинсон В.Х. О роли вилочковой железы в регуляции свертывания крови и фибринолиза // Физиол. журнал СССР.- 1982.- №1.- С.52-58.

64. Кузник Б.М., Васильев Н.В., Цибиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма . – АМН СССР. – М.: Медицина, 1989. – 320 с.
65. Кузник Б.М., Васильев Н.В., Цибиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма . – АМН СССР. – М.: Медицина, 1989. – 320 с.
66. Кулініч В.І. Використання сорбентів, що містять в собі ДНК, при лікуванні хворих на хронічний обструктивний бронхіт: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.02 / Запорізький держ. мед. ун-т. – Запоріжжя, 1997. – 14 с.
67. Кульберг А.Я. Регуляция иммунного ответа. – М.: Медицина, 1986. – 224 с.
68. Куссельман А.И. Рецепторы на лимфоцитах и их субпопуляциях для тромбина // Гематол. и трансфузиол. – 1987. – №3. – С.92–95.
69. Кушнір С.П. Використання фібронектинзамісної терапії для корекції імуноендокринного дисбалансу у хворих на хронічний обструктивний бронхіт: Автореф. дис...канд. мед. наук: 14.01.27 / Кримськ. Республ. НДІ фізич. методів лікування та медичної кліматології ім.І.М.Сеченова. – Ялта, 2002. – 19 с.
70. Кушнір С.П. Уровень тироксина, трийодтиронина, тиротропина и динамика криопреципитирующей активности фибронектина и фибринолитической активности криопреципитата под влиянием L-тироксина у больных хроническим обструктивным бронхитом в эксперименте *in vitro* // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: Тр. Крым. гос. мед. ун-та им. С.И. Георгиевского. – Симферополь. – 2001. – Т.137, Ч.III. – С. 100-104.
71. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунограмма в клинической практике. – М.: Наука, 1990. – 224 с.
72. Лебедев К.А., Понякина И.Д., Нестерина Л.Ф., Иткина О.Д. Функциональный подход к оценке иммунного статуса человека (применение нагрузоч-

- ных тестов для диагностики иммунологической недостаточности) // Физиология человека. – 1987. – Т.13. – №5. – С.839–847.
73. Левтов В.А., Регирер С.А., Шадрин Н.Х. Реология крови. – М.: Медицина, 1982. – 272 с.
74. Ломакин М.С. Иммунобиологический надзор. – М.: Медицина, 1990. – 259с.
75. Лурия Е.А. Кроветворная и лимфоидная ткань в культурах. – М.: Медицина, 1972. – 176 с.
76. Лурия Е.А. Органные культуры кроветворной и лимфоидной ткани: Автореф. дис. ...д-ра биол. наук: 03.099 / Академия мед. наук СССР. – М., 1972. – 37 с.
77. Макаров В.В., Алексеева С.П. Гнойные деструктивные осложнения острых пневмоний // 9-й нац. конгр. по болезням органов дыхания: Пульмонология: Сб.- резюме, приложение. – М., – 1999. – С. 188.
78. Малезик Л.П., Альфонсов В.В., Будажапова Д.Ц. Влияние тромбина на функциональную активность макрофагов и лимфоцитов // Гематология и трансфузиология. – 1983. – №9. – С.22–27.
79. Манько В.М. Антигены и рецепторы Т- и В-лимфоцитов человека // Иммунология. – 1987. – №5. – С.15–25.
80. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. – М.: Медицина, 1991. – 273 с.
81. Медуницин Н.В., 1999. Цитокины и аллергия//Иммунология. – 1999. – №5. – С.5-13.
82. Местные механизмы защиты при хроническом неспецифическом воспалении в легких / Копьева Т.Н., Бармина Г.В., Грובהва О.М., Воронина Л.М. // Архив патологии. – 1992. – Т.54, №9. – С.5-12.
83. Митюрин О.В., Курбатова З.А., Броздейкин В.С. Свертывающая и фибринолитическая активность крови у тимэктомированных крыс // Пат. физиол. – 1983. – №4. – С.36-39.
84. Молотков В.Н., Брусиловский Б.М., Шур М.А. Выявление и методы ранней диагностики болезней ХНЗЛ // Актуальные вопросы профилактики

- неспецифических заболеваний легких: Сб. науч. тр. / ВНИИП МЗ СССР. – Л., 1985. – С. 46 – 50.
85. Молотков В.Н., Брусиловский Б.М. Реабилитация больных бронхоэктатической болезнью в свете ее ближайших и отдаленных результатов // Реабилитация больных неспецифическими заболеваниями легких: Сб. науч. тр. / ВНИИП МЗ СССР. – Л., 1981. – С. 69–73.
86. Молотков В.Н., Брусиловский Б.М., Чернобровый Н.П. Сопоставление показателей распространенности неспецифических заболеваний легких по обращаемости и массовым обследованиям населения // Эпидемиология неспецифических заболеваний легких и организация пульмонологической помощи в СССР: Сб. науч. тр. ВНИИП. – Л., 1985. – С. 54 – 60.
87. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Тималин и его иммунологическая активность // Иммунобиология гормонов тимуса. – К.: Здоровья, 1989. – С.125–141.
88. Морфология и патогенез хронического бронхита / Копьева Т.Н., Бармина Г.В., Свищев А.В., Макарова О.В. // Архив патологии. – 1989. – Т. 51. – № 7. – С. 83-87.
89. Морфология раневого процесса / Саркисов Д.С., Пальцын А.А., Музыкант Л.И. и др. // Рана и раневая инфекция: Руков. для врачей . – Под ред. М.И.Кузина, Б.М.Костюченко.– М.: Медицина, 1990.– С. 38–86.
90. Муромский Ю.А., Гукасян Э.А., Семиволков В.И. Патогенез и лечение гнойных заболеваний легких // Хирургия. – 1988. – №12. – С. 12–18.
91. Непомнящих Г.М., Непомнящих Л.М. Хронические воспалительные процессы в легких: прижизненная патологоанатомическая диагностика и прогноз // Архив патол. – 1990. – №6. – С.16–19.
92. Нікольський І. Імунодефіцит та імунодисфункція // Актуальні проблеми клінічної імунології та алергології. – Випуск 1, №1. – Львів, 1996. – С.139.
93. Нікольський І. Фізіологічно пов'язані системи // Актуальні проблеми клінічної імунології та алергології. – Випуск 1, №1. – Львів, 1996. – С.140.

94. О новых подходах к диагностике хронического бронхита. Взаимосвязь функциональных и иммунологических нарушений / Сильвестров В.П., Караулов А.В., Марциновский В.Ю. и др. // Тер. архив. – 1986. – № 6. – С. 84-93.
95. Опыт работы отделения хирургической диагностики болезней органов дыхания / Д.Н. Пилькевич, А.В. Небогин, Л.П. Винницкая и др. // Пробл. туберкулеза. – 1999. – № 2. – С. 33 – 35.
96. Особенности поглощения кортизола клетками периферической крови у больных бронхиальной астмой / Трофимов В.И., Минеев В.Н., Жихарев С.С., Карпов О.И. // Тер. архив. – 1989. – №3. – С.40–42.
97. Першин С.Б., Френкель И.Д., Сидоров В.Д. Нейроэндокринная (гипоталамо–гипофизарная) регуляция иммуногенеза // Иммунология.– 1985.– №4.– С.7–10.
98. Петров Р.В., Манько В.М. Взаимодействие Т-лимфоцитов со стволовыми кроветворными клетками: влияние на процессы пролиферации и дифференцировки гемопоэтических клеток-предшественников // Итоги науки и техники. Иммунология. – М.:ВИНИТИ, 1986. – Т.15. – С.109–154.
99. Понякина И.Д. Нагрузочные тесты в розеткообразовании // Лаб. дело. – 1984. – №10. – С.606–609.
100. Пуртов А.В., Хренов А.А. Клиническая и патофизиологическая интерпретация лейкоцитарного фибринолиза // Противотромботическая терапия в клинической практике. Вопросы фибринолиза и тромболиза: Тез. докл. IV Всесоюз. науч. конф. – М. – 1990. – С. 118–119.
101. Путов Н.В., Левашов Ю.Н., Медвенский Б.В. Бронхоэктазии и их хирургическое лечение // Вест. хирургии им. Грекова. – 1989. – Т. 129, №9. – С. 13–18.
102. Раднаев А.Б. Консервативное и оперативное лечение больных с нагноительными заболеваниями легких // 5-й нац. конгр. по болезням органов дыхания: Пульмонология : Сб.-резюме, приложение. – М., 1995. – С. 485.

103. Резниченко А.М., Кушнир С.П Влияние фибронектина и L-тироксина на кортизолрезистентную фракцию лимфоцитов у лиц с гиперпластическими заболеваниями щитовидной железы и у больных хроническим обструктивным бронхитом // Эндокринология – 2001. – Т.6, додаток. – С.252.
104. Резниченко А.М., Кушнир С.П Фибронектин-зависимая регуляция L-тироксином функциональной активности клеточного иммунитета // Аллергология и иммунология. – 2000. –Т.1, №2 – С.133. (Тез. III съезда иммунологов и аллергологов СНГ).
105. Репродуктивная эндокринология / Под ред. С.С.К.Йена, Р.Б.Джаффе.– М.: Медицина, 1998.– Т.1, 2.
106. Рогов В.А. Воспаление в пожилом и старческом возрасте // Воспаление. Руководство для врачей. – Под ред. В.В.Серова, В.С.Паукова.– М.: Медицина, 1995.– С.297-325.
107. Розен В.Б. Основы эндокринологии.– М.: Медицина, 1984.– 336 с.
108. Розен В.Б. Основы эндокринологии.– М.: Медицина, 1994.– 461 с.
109. Ройт А. Основы иммунологии: Пер. с англ. – М.: Мир, 1991. – 356 с.
110. Руководство по клинической эндокринологии / Под ред. Н.Т.Старковой.– СПб.: Питер, 1996.– 544 с.
111. Сапин М.Р., Этинген Л.Е. Иммунная система человека. – М.: Медицина, 1996. – 318 с.
112. Сахарчук И.И., Денисенко Г.Т., Дземан М.И. Особенности нарушения микроциркуляции в процессе формирования хронического легочного сердца // Врач. дело. – 1990. – № 1. – С. 53-59.
113. Сахарчук И.И., Дука И.Ф., Ильницкий Р.И. Медикаментозная коррекция гемореологических нарушений у больных хроническим легочным сердцем // Врач.дело. – 1987. – № 7. – С.4-8.
114. Сенчило И.В. Реакция активного розеткообразования как метод оценки функции Т-лимфоцитов в клинической практике // Тер. архив. – 1991. – №7. – С.135–138.

115. Сергеев П.В., Духанин А.С., Шимановский Н.Л. Плазматическая мембрана клетки-мишени и стероидные гормоны: начало спора или его завершение? // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1995. – №10. – С.342–348.
116. Скипетров В.П., Потапкина Н.А., Чернышев В.А. Гемокоагуляционные свойства слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта // Клин. хирургия. – 1976. – №5. – С.44-47.
117. Состояние иммунного статуса у больных инфекционно – зависимой астмой в процессе комплексного лечения с применением высокодисперсного аэрозоля натрия хлорида и мирамистина / Кузнецова Л.В., Гришило П.В., Осипова Л.С., Кузнецов А.Г. // Український пульмонологічний журнал. – 1997. – № 4(18). – С.56-59.
118. Состояние проблемы хронического легочного сердца / Путов Н.В., Егурнов Н.И., Некрасов Ю.Ф. и др. // Вестник АМН СССР. – 1989. – № 2. – С.3-9.
119. Стригин В.М., Колесников А.П. Клеточный иммунитет и уровень циклонуклеотидов в иммунорегуляторных клетках больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом // Терапевтический архив. – 1994. – Т. 66. – № 1. – С.72-75.
120. Струков А.И. Микроциркуляция и воспаление: Обзор // Архив патологии. – 1983. – № 9. – С. 73-76.
121. Тамарин И.В. Мононуклеарные фагоциты, система гемостаза и синдром внутрисосудистого свертывания крови // Тер. архив. – 1986. – №9. – С.130-137.
122. Татаркина Н.Д. Состояние центральной, легочной и печеночной гемодинамики на этапах развития легочно-сердечной недостаточности // Сов. медицина. – 1991. – № 4. – С. 5-8.
123. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы: Пер. с англ. – М.: Мир, 1989. – 653 с.
124. Трапкова А.А., Верещагина Г.В. Рецепторы тиреоидных гормонов // Пробл. эндокринологии. – 1984. – Т.30, №4. – С.76–80.

125. Трофимов В.И. Особенности формирования бронхообструктивного синдрома у больных бронхиальной астмой при нарушении гормонального гомеостаза: Автореф. дис... дктора мед. наук: 14.00.43 / НИИ пульмонологии.– Л., 1991.– 32 с.
126. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. – СПб.: Мед. информ. агентство, 1995. – 358 с.
127. Федосеев Г.Б., Жихарев С.С., Услонцев Б.М. // Клинико-иммунологическая гетерогенность больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой // Клиническая медицина. – 1987. – № 12. – С. 29-34.
128. Федосеева В.М. Влияние тестостерона и гонадотропина хорионического на тималин-опосредованную активацию Т-клеточного звена иммунитета у больных хроническим бронхитом и циррозом печени // Сб. науч. трудов «Актуальные вопросы курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации». – Ялта, 1998. – Т.IX. – С.37–45.
129. Федосеева В.М. Патогенетическая роль и коррекция нарушений эндокринной регуляции иммунитета при сочетанном течении хронического бронхита и цирроза печени: дис...канд. мед. наук: 14.01.27 / Крымский государственный мед. ун-т им.С.И.Гергиевского. – Симферополь, 2000. – 156 с.
130. Фещенко Ю.І. Сучасні проблеми пульмонології // Український пульмонологічний журнал. – 1997. – №2. – С. 3–8.
131. Фещенко Ю.І. Хронічні обструктивні захворювання легень // Український пульмонологічний журнал. – 1997. – №1. – С. 5 – 9.
132. Фомичева Е.Е., Лесников В.А., Шхинек Э.К. Активность антигенспецифических Т–супрессорных клеток в условиях гипофункции щитовидной железы // Нейрогуморальная регуляция иммунного гомеостаза: Тез. Всесоюзн. симпоз.– Л., 1986.– С.75.
133. Фролькис В.В., Мурадян Х.К. Экспериментальные пути продления жизни. – Л.: Наука, 1988. – 248 с.

134. Хаитов Р.М., Борисова А.М., Хорошилова Н.В. // Применение рибосомального препарата рибомунила для коррекции иммунной системы у больных хроническим бронхитом // Пульмонология. – 1995, №1 – С. 84-91.
135. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. – М.: Изд-во ВНИРО, 1995. – 219 с.
136. Хечинашвили Г.Н., Гургенидзе Г.Г. Количественных анализ популяций и субпопуляций лимфоцитов у больных предастмой и бронхиальной астмой, обусловленных гриппом и другими вирусными инфекциями // Иммунология. – 1989. – № 1. – С. 52-56.
137. Хлыстова З.С., Калинина И.И., Хавинсон В.Х. Экстратимическая локализация тималинположительных клеток в эпителиях органов, морфологически близких тимусу, в пренатальном онтогенезе человека // Бюл. эксперим. биол. и медицины. – 1991. – №5. – С.536–538.
138. Хренов А.А. Роль печени в формировании иммунного и протеолитического потенциалов легких у больных острой пневмонией, хроническим бронхитом и бронхиальной астмой: Дис... д – ра мед. наук: 14.00.05. – К., 1995. – 314 с.
139. Хренов А.А. Функциональная взаимосвязь иммунной и фибринолитической систем у больных хроническим обструктивным бронхитом: дис. ...канд. мед. наук: 14.00.43 / Крымский мед. ин-т. – Симферополь, 1989.– 152 с.
140. Цыбиков Н.Н. Мононуклеарные фагоциты – связующее звено между иммуногенезом, гемостазом и фибринолизом // Успехи физиол. наук. – 1983. – № 4. – С.114–123.
141. Чеботарев Д.Ф. Эндокринная система и старение // Вестн. АМН СССР.– 1980.– №8.– С.17–22.
142. Чередеев А.Н., Ковальчук Л.В. Клеточные и молекулярные аспекты иммунных процессов // ВИНТИ, Серия: Иммунология. – 1989. – Т.19. – 35 с.

143. Чернушенко Е.Ф. Актуальные вопросы диагностики нарушений иммунной системы // Лабораторная диагностика. – 1997. – № 1. – С. 44-50.
144. Чернушенко Е.Ф. Иммунология бронхиальной астмы // Український пульмонологічний журн. – 2000. – № 2 (Додаток). – С.19-21.
145. Черняев А.Л. Патологическая анатомия бронхиальной астмы // International Journal on immunorehabilitation: Тезисы международного конгресса «Вакцинопрофилактика, диагностические тест-системы и лечение бронхиальной астмы» – 1997. – № 7. – С.121.
146. Чумак А.А. Імунний статус потерпілих у віддалений період після аварії на Чорнобильській АЕС // Імунологія та алергологія. – 1998. – №1–2. – С.85–90.
147. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. – М.: ЗАО “Изд-во БИНОМ”, СПб.: Невский Диалект, 1998. – 512 с.
148. Шехтер А.Б., Серов В.В. Воспаление и регенерация // Воспаление. Руководство для врачей / Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. – М.: Медицина, 1995. – С.200–218.
149. Ширинский В.С., Сенникова Ю.А. Проблема вторичных иммунодефицитов у больных хроническим бронхитом // Тер. архив. – 1993. – Т.65, №3. – С. 35-38.
150. Шишлов В.И. Влияние парентерального питания на содержание гормонов щитовидной железы, тиреотропного гормона и кортизола у больных острым панкреатитом // Таврический медико-биологический вестник. – 1998. – №3–4.– С.118–120.
151. Шмелев Е.И. Патогенез воспаления при хронических обструктивных болезнях легких // Хронические обструктивные болезни легких. – М.: ЗАО “Изд-во БИНОМ”, СПб.: Невский Диалект, 1998. – С.82–91.
152. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких // Пробл. туберкулеза. – 1999. - № 4. – С. 44 – 48.

153. Шхинек Э.К., Рыбакина Е.Г., Корнева Е.А. Интерлейкин 1 в реализации иммунонейроэндокринных взаимосвязей // Успехи соврем. биол.– 1993.– Т.113.– Вып.1.– С.95–104.
154. Шпота Е.Е. Прокоагулянтная и фибринолитическая активность бронхиального эпителия у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких и синдромом низкого трийодтиронина // Врачебная практика. – 2003. - № 1. – С. 24 – 27.
155. Шпота Е.Е. Лимфоидная регуляция репаративной регенерации бронхиального эпителия у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких и синдромом низкого трийодтиронина // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. – 2003. – Т. 139. – С. 177 - 179.
156. Экстрагенитальная патология и беременность. Практическое руководство / Под ред. З.Ш.Гилязутдиновой.– М.: ООО “МЕДпресс”, 1998.– 448 с.
157. Эндокринология. – Под ред. Н. Лавина: Пер. с англ. – М.: Практика, 1999. – 1128 с.
158. Ярилин А.А., Пинчук В.Г., Гриневич Ю.А. Структура тимуса и дифференцировка Т-лимфоцитов. – К.: Наукова думка, 1991. – 244 с.
159. Activated T-cells and cytokines in bronchoalveolar lavage from patients with varieos lung diseases associated with eosinophilia / Walker C., Bauer W., Braun R.K., Boer L. // Am. Rev. Respir. Crit. Care. Med. – 1994. – Vol.150, №4. – P.1038-1048.
160. Agelli M., Wahe S.M. Cytokines and fibrosis // Clin. Exp. Pheumatol.– 1986.– V. 6, № 4.– P. 379–388.
161. Allergic and non allergic asthmatics have distinct patterns of T-cell activation and cytocine production in peripheral blood and bronchoalveolar lavage / Walker C., Bode E., Boer L., Braun R.K. // Am. Rev. Respir. Dis. - 1992. – Vol.146, № 1. – P. 109-113.

162. Andrews B.S., Penny R. The role of immune complex in the pathogenesis of disease // *Aust. New. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 6. – N 6. – P.591-602.
163. Astrup T., Mullertz S. The fibrin plate methods for estimation fibrinolytic activity // *Arch. Bioch. Bioph.* – 1952. – Vol.40. – P.346–351.
164. Bach M.-A., Bach J.-F. The use of monoclonal anti-T cell antibodies to study T cell imbalances in human diseases // *Clin. And Exp. Immunol.* – 1981. – Vol.145, №3. – P.499–508.
165. Behrendt N., Nielsen L.S., Ronne E. Purification and partial characterization of the cellular receptor for urokinase-type plasminogen activator // *J. Fibrinolysis.* – 1994. – Vol.2, Suppl.1. – P.100.
166. Bergerhof H., Roca L. Estimation of plasma recalcification time // *Ztschr. Vitamin-Hormon u. Fermentforsch.* – 1954. – Vol.6, №1. – P.25.
167. Beutler B., Milsark I., Cerami C. Passive immunization against cachectin tumour necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin // *Science.* – 1993. – Vol. 229, №2 – P. 869-871.
168. Blalock J.E., Smith E.M. Complete regulatory loop between the immune and neuroendocrine system // *Fed. Proc.* – 1985. – Vol.44, № 1. – P.108–111.
169. Blum C., Lafont C., Ducasse M., Hoff M. Thyroid function tests in ageing and their relation to associated nonthyroidal disease // *J. Endocrinol. Invest.* – 1989. – Vol.12(5). – P.307–312.
170. Bratchik A. M., Beloglasov V. A. Liver antiactivator and blood lymphocytes are the powerful factors of fibrinolysis // *Abstracts of the XIIth Congress of the international Society on thrombosis and haemostasis (Tokyo, August, 1989).*– Schathaver New York, 1989.– P.369.
171. Bratchik A.M., Beloglasov V.A., Kilessa V.V. Kuschenkov I.S. Lymphocyte urokinase – the important stage in immune fibrinolysis regulation // *Fibrinolysis. International journal of Fibrinolysis and Thrombolysis: Abstracts of the ninth international congress on fibrinolysis: Amsterdam, 1988.*–V.2, Suppl. 1. – P.170.

172. Castellano M., Turconi M., Chaler E. Thyroid function and serum thyroid binding proteins in prepubertal and pubertal children with chronic renal insufficiency receiving conservative treatment, undergoing hemodialysis, or receiving care after renal transplantation // *Journal of Pediatrics* June. – 1996. – Vol.128, №6. – P.784–790.
173. Chanez P. Remodeling of the airways in chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Resp. Rev.* – 1997. – Vol.7. – №43. – P.142–145.
174. Chen Y. Effect of thyroxine on the immune response of mice in vivo and in vitro // *Immunol. Commun.* – 1990. – Vol.9, №3. – P.269–276.
175. Clivati A., Marazzini L., Agosti R. The effect of hematocrit on the blood viscosity of patients with chronic respiratory failure and secondary polycythemia // *Respiration.* – 1990. – Vol.40. – P.301-207.
176. Collen D., Lijnen H. R., Verstraete M. Thrombolysis: biological and therapeutic properties of new thrombolytic agents. – Edinburg, London, Melbourne and New York, 1985.– 173 p.
177. Collen D.C., Gold H.K. New developments in thrombolytic therapy // *Thrombosis Research.* – 1990, Suppl. X. – P.105–131.
178. Colman R.W. Disorders of thrombin formation. – New York: Churchill Livingstone. – 1993. – 161 p.
179. Comsa J., Leonadt H., Wecerle H. Hormonal coordination of the immune response // *Rev. Physiol., Biochem. and Pharmacol.* – 1982. – Vol.92. – P.115–191.
180. Czerkinsky C., Holgren I. The mucosal immune system and prospects for anti-infections and anti-inflammatory vaccines // *Immunologist.* – 1995. – №3. – P. 97-103.
181. De Saint Basile G. Enhanced plasminogen-activator production by leukocytes in the human and murine Chediak-Higashi syndrome // *Blood.* – 1985. – Vol.65, №5. – P.1275-1281.
182. Devulder B., Plouvier B., Wottré P. Les maladies à immuns-complexes circulants (Physiopathologie, nosologie, traitement) // *Lille Med.* – 1998. – Vol. 23, №2. – P.123-128.

183. Elliott B. Diagnosing and treating hypothyroidism // Nurse Pract. – 2000. – Vol.25, №3. – P.92-94.
184. Endocrinology / Ed. J. De Groot. – London; Toronto; Montreal; Sydney; Tokyo: W.B. Saunders Company, 1989. – Vol.1–3. – 1423p.
185. Endocrinology and physiology of reproduction / Ed. Leung P. et al. – New York–London: Plenum Press, 1997. – P.23.
186. Etoh T., Kakishita E., Nagai K. Role of macrophage plasminogen activator in the acute pulmonary responses to endotoxine // Lang. – 1994. – Vol.16, №1. – P.49-58.
187. Foley N. Chronic obstructive pulmonary disease // SAAD. – 2000. – Vol.17, №3. – P.3-12.
188. Frew A.J. T-cells in allergy and asthma// Inter. Rev. of Allergology and Clinical Immunology. – 1999. – Vol. 5, № 3. – P.127-129.
189. Gomberg-Maitland M., Frishman W. Thyroid hormone and cardiovascular disease // Am. Heart Journal February. – 1998, Part 1. – Vol.135, N2. – P.187–196.
190. Gordon S. Regulation of enzyme secretion by mononuclear phagocytes: studies with macrophage plasminogen activator and lysozyme // Feder. Proc. – 1998. – Vol.37, №13. – P.1254-1258.
191. Gordon S., Cohn Z.A. Bacille Calmette-Ynirin infection in the mouse. Regulation of macrophage plasminogen activator by T lymphocytes and specific antigen // J. Exp. Med. – 1988. – V. 147. – P. 1175.
192. Gordon S., Newman W., Bloom B. Macrophage proteases and rheumatic disease: regulation of plasminogen activator by thymus - derived lymphocytes agents actions // J. Exp. Med. – 1988. – v. 108, №3 – P. 119-126.
193. Gow S., Seth J., Beckett G., Douglas G. Thyroid function and endocrine abnormalities in elderly patients with severe chronic obstructive lung disease // Thorax. 1987. – Vol.42, №7. – P.520–525.
194. Gustafson E.G., Colman R.W. Interaction of polymorphonuclear cells with contact activation factor // Sem. Throm. Hemost. – 1997 – Vol. 13, №1. – P. 95-105.

195. Hinsberg V., Van W.M. Regulation of the synthesis and secretion of plasminogen activators by endothelial cells // *Haemostasis*.– 1988.– Vol.18, №4. – P.307–327.
196. Hirshberg B., Biran I., Glazer M., Kramer M. Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital // *Chest*. – 1997. – Vol. 112, N2. – P.440–444.
197. Ilic N., Petricevic A., Tocilj J. Pulmonary function after decortication of the lung // *Lijec. Vjesn.* – 1995. – Vol. 117, N 11–12. – P.271–273.
198. Interleukin-1 induced endothelial cell synthesis of plasminogen activator inhibitor / Nachman R., Hajjar Z.A., Silverstein R., Dinarello C.A. // *J. Exp. Med.* – 1996. – Vol. 163. – № 6. – P. 1595-1600.
199. Jakab L., Fillip G., Feher J. Thyreoidektomia hatasa a kesoi tipusu allergias borreakciora // *Kiserl. orvostud.*– 1993.– Vol.32, №1.– P.73–76.
200. Januszko T., Dubinska L. Estimation of the activator of fibrinolysis by means of the euglobulin test // *Acta Med. Polona.* – 1965. – Vol.1. – №2. – P.269–276.
201. Kerman R., Smith R., Ezdinli E., Stefani S. Unification and technical aspects of total T, active T and B lymphocyte rosette assays // *Immunol. commun.* – 1976. – Vol. 5. – № 6. – P.685–694.
202. Klemperer J., Zelano J., Helm R., Berman K. Triiodothyronine improves left ventricular function without oxygen wasting effects after global hypothermic ischemia // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* March. – 1995. – Vol. 109, N.3. – P.457–465.
203. Kolbe J., Wells A.U. Bronchiectasis: a neglected cause of respiratory morbidity and mortality // *Respirology*. – 1996. – Vol. 1, N4. - P. 221–225.
204. Konietzko N. Bronchiektasie – Klinik und Therapie // *Atemwegs - Lungenkr.* – 1985. – Vol.1, N9. – P. 412 – 417.
205. La Franchi S. Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis, and management // *Thyroid*. – 1999. – Vol.11, №9. – P.735–740.

206. Lymphocyte urokinase – the important stage in immune fibrinolysis regulation / Bratchik A.M., Beloglasov V.A., Kilessa V.V., Kuschenkov I.K. // J. Fibrinolysis. – 1988. – Vol.2, Suppl.1. – P.170.
207. Manzolli S., Macedo-Soares M., Vianna E., Sannomiya P. Allergic airway inflammation in hypothyroid rats // J. Allergy. Clin. Immunol. – 1999; Vol.104(3 Pt 1). – P.595-600.
208. Meurer S., Hussey R., Fabbi M. An alternative pathway of T cell activation // Cell. – 1984. – Vol.36, №6. – P.897.
209. Molina C., Brun J. Le complement et la defense de l'appareil respiratoire // Nouv. Presse Med. – 1989. – Vol. 8, № 25. – P.2095-2098.
210. Mucosal inflammation and asthma / Howarth P.H., Brading P., Montefort S. et al. // Ammer. J. Respir. Crit. Care. Med. – 1994. – Vol.150, №5, Part 2. – P.S18-S22.
211. Mukosal inflammation in asthma / Djukanovic R., Roche W., Wilson J. et al. // Am. Rev. resp. Dis. – 1990. – Vol.142. – №2. – P.434–457.
212. Munford R.S., Hall C.L. Uptake and deacylation of bacterial lipopolysaccharides by macrophages from normal and endotoxin-hyperresponsive mice // Infect. And Immun. – 1995. – Vol. 48. – N 2. – P. 464-473.
213. Mysliwiec V., Pina J. Bronchiectasis: the other obstructive lung disease // Postgrad. Med. – 1999. – Vol.106, N 1. – P.128–131.
214. Nakamura K., Sawamura K., Akashi A. Proposal of a flow chart for selection of mode of surgical treatment on chronic thoracic empyema // Kekkaku. – 1998. – Vol. 59, N8. – P. 461–465.
215. Nawroth P.P., Handley D.A., Esmon Y.T. Interleukin induces and endothelial cell procoagulant while suppresses cell-surface anticoagulant activity // Proc. Natl. Acad. USA. – 1986. – Vol. 83. – P. 3460-3464.
216. Nawroth P.P., Stern D.M. Endothelial cell procoagulant properties and the host response // Seminars in Thromb. Hemost. – 1997. – Vol.13. – P. 391-397.

217. Newman W. Production of migration inhibition factor (MIF) and an inducer of plasminogen activator (IPA) by subsets of T cells in MLC // *J. Immunol.* – 1993. – Vol. 120, №5 – P. 927-931.
218. Niessner H. Die Rolle von Factor VIII bei der Interaction von Plattchen und Gefastendothel // *Arzneim. – Forsch.* – 1983. – Bd.33, №9. – S.1379-1381.
219. Paavonen T. Enhancement of human B-lymphocyte differentiation by thyroid hormone // *Scand. J. Immunol.*– 1992.– Vol.15, №2.– P.211-215.
220. Peterson A., Munford R.S. Dephosphorylation of the lipid A moiety of *Escherichia coli* lipopolysaccharide by mouse macrophages // *Infect. And Immun.* – 1987. – Vol. 55. – № 5. – P. 874-978.
221. Ragsdale C.Y., Swartz K.H., Cassidy G.T. Immune induction of human monocyte plasminogen activator. Characteristics of an assay for cell – mediated immunity // *J. Immunol. Methods.* – 1995. – Vol. 79, №1. – P. 13-26.
222. Reinherz E.L., Kung P.C., Goldstein G. Thymic hormones: inducers and regulators of the T cell system // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1980. – Vol. 77. – P. 1588–1592.
223. Romans D.G., Pinteric L., Falk R.E., Dorrington K.J. Redistribution of the Fc-receptor on human blood monocytes and peritoneal macrophages induced by immunoglobulin G-sensitized erythrocytes // *J. Immunol.* – 1976. – Vol.116. – №5. – P.1473–1481.
224. Roussos C, Koutras D. Effects of severity of chronic obstructive pulmonary disease on thyroid function // *Metabolism.* – 2001. – Vol.50, №12. – P.1397-1401.
225. Ryan J., Gecry C. Coagulation and the expression of cell-mediated immunity // *Immunol. Cell. Biol.* – 1997. – Vol.65, №2. – P.127-129.
226. Saetta M. Central airways inflammation in the development of COPD// *Eur. Resp. Rev. Pathology and Pathophysiology of COPD*, 1997. – Vol.7, №43. – P.109-110.
227. Sandberg H. Organ distribution of fibrinolytic activity in man // *J. of Lab. Clin. Med.*- 1963. – Vol.61,№4. – P.592-693.

228. Scarborough D.E. Multihormonal control of the messenger IL-1 // Abstr. conf. Neuropeptides and immunopeptides: messengers neuroimmune axis.- N.Y.- 1989.- P.4-6.
229. Schwartz B.S. Antigen-induced monocyte procoagulant activity // J. Clin. Invest. - 1995. - Vol. 76, № 3. - P.970-977.
230. Schwartz R.S., Rose N.R. Autoimmunity: Experimental and clinical aspects // Ann. New York Acad. Sci. - 1996. - Vol.475. - 375 p.
231. Segal J., Ingbar S.D. Specific binding sites for triiodothyronine in the plasma membrane of rat thymocytes. Correlation with biochemical responses // J. Clin. Invest.- 1982.- Vol.70, №5.- P.919-926.
232. Senior R.M., Anthonisen N.S. Chronic Obstructive Pulmonari Disease (COPD) // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1998. - Vol.157. - P. 147.
233. Sharma S.D., Tsai V., Proffitt M.R. Enhancement of mouse natural killer cell activity by thyroxine // Cttl. Immunol.- 1982.- Vol.73, №1.- P.83-97.
234. Shezzo F., Savoca P., Vallero P., Bellone Y. Interaction Between leukocytes and serum plasminogen: an essential mechanism in peripheral blood fibrinolytic activity // Amer. J. Hematol. - 1986. - Vol. 22. - № 3. - P. 233-239.
235. Singleton R., Morris A., Redding G. Bronchiectasis in Alaska Native children: causes and clinical courses // Pediatr. Pulmonol. 2000. - Mar; 29, №3. - P.182 - 187.
236. Smith D.L., Deshazo R.D. Bronchoalveolar lavage in asthma: an update and perspective // Am. Rev. Resp. Dis. - 1993. - Vol. 148. - P. 523-532.
237. Stimulating effect of triiodothyronine on cell-mediated immunity / Balazs C., Leovey A., Szabo M., Baco G. // Europ. J. Clin. Pharmacol.- 1980.- Vol.17, №1.- P.19-23.
238. The immune-hypothalamic-pituitary-adrenal axis / Bateman A., Singh A., Kral T., Solomon S. // Endocrine Reviews. - 1989. - Vol.10. - №1. - P.98-112.
239. The thyroid and Iodine / Nauman J., Glinaer D., Braverman L.E., Hostalek U.- Warsaw, 1996.- 783 p.

240. Toullet F., Maillard G.L., Favrean C. Release of a lymphokine. Like plasminogen activator by stimulated B - lymphocytes // J. Immunol. – 1983. – Vol. 130. – № 1. – p. 254 - 260.
241. Triiodothyronine repletion in infants during cardiopulmonary bypass for congenital heart disease / Portman M., Fearneyhough C., Ning X., Duncan B. et al. // Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2000. – Vol.120 №3. – P.604–608.
242. Van Vliet G. Neonatal hypothyroidism: treatment and outcome // Thyroid. – 1999. – Vol.9, №5. – P.79–84.
243. Webb S.M., Champney T.H., Reiter R. Nighttime immunoreactive somatostatin content of the median eminence in hypo– and hyperthyroid rats // J. Comp. Biochem. and Physiol.– 1993– Vol.80, №4.– P.575–577.
244. Wybran J., Dupont E. The active mixed lymphocyte reaction: an early marker of lymphocyte activation linked to HLA–D–DR differences // Clin. Immunil. Immunopath. – 1983. – Vol.27, №1. – P.51–53.
245. Yan S. Clinical study on thyroid hormone levels in tuberculous patients // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. – 1991. – Vol.14(5). – P.298-300.