

СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ, ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗИ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

НАУШИРВАНОВ ОЛЕГ РИФОВИЧ, начальник ФКУЗ «МСЧ МВД России по Республике Башкортостан», Россия, 450015, Уфа, ул. К. Маркса, 59

НИГМАТУЛЛИН РУСТЕМ ХАКИМЖАНОВИЧ, канд. мед. наук, зам. начальника ФКУЗ «МСЧ МВД России по Республике Башкортостан», Россия, 450015, Уфа, ул. К. Маркса, 59, e-mail: nigrustem@yandex.ru

КУТУЕВ ЗЕМФИР ЗАМИРОВИЧ, канд. мед. наук, зам. начальника поликлиники ФКУЗ «МСЧ МВД России по Республике Башкортостан», Россия, 450076, Уфа, ул. К. Маркса, 59, e-mail: doczem@mail.ru

МИРХАЙДАРОВ АЛЬБЕРТ МАРСЕЛЬЕВИЧ, канд. мед. наук, зав. пульмонологическим отделением ГБУЗ РБ ГКБ № 13, Россия, 450112, Уфа, ул. Нежинская, 28

Реферат. Внебольничная пневмония продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем в современной медицине. Среди причин неблагоприятного течения внебольничной пневмонии может быть нарушение продукции активных форм кислорода фагоцитирующими клетками. Кроме того, процессы свободнорадикального окисления могут участвовать в патогенезе неспецифических заболеваний легких, оказывая непосредственное влияние на состояние иммунной системы. **Цель исследования** – оценка продукции активных форм кислорода в крови, показателей иммунологической реактивности у больных внебольничной пневмонией. **Материал и методы.** Исследована кровь 52 больных внебольничной пневмонией возрасте от 20 до 65 лет, госпитализированных в пульмонологическое отделение больницы № 21 г. Уфы, методом регистрации люминолзависимой хемилюминесценции, также изучали продукцию активных форм кислорода в крови, оценивали показатели иммунологической реактивности. **Результаты и их обсуждение.** Нарушения генерации активных форм кислорода в крови больных внебольничной пневмонией сопровождались расстройствами клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитарной активностью нейтрофилов крови, продукцией цитокинов. При этом установлено наличие корреляционной зависимости между значениями хемилюминесценции крови с некоторыми показателями иммунной системы. **Выводы.** Процессы свободнорадикального окисления в крови и иммунологической реактивности имеют тесную взаимосвязь, а их нарушения могут явиться причиной неблагоприятного течения заболевания.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, хемилюминесценция, иммунологическая реактивность.

Для ссылки: Свободнорадикальное окисление, иммунологическая реактивность и их взаимосвязи при внебольничной пневмонии / О.Р. Науширванов, Р.Х. Нигматуллин, З.З. Кутуев, А.М. Мирхайдаров // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып. 6. – С.28–32. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(6).28-32.

FREE RADICAL OXIDATION, IMMUNOLOGICAL REACTIVITY AND THEIR INTERRELATION IN COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

NAUSHIRVANOV OLEG R., the Head of Medical Care unit of the MIA for Bashkortostan Republic, Russia, 450015, Ufa, K. Marx str., 59

NIGMATULLIN RUSTEM KH., C. Med. Sci., deputy head of Medical Care unit of the MIA for Bashkortostan Republic, Russia, 450015, Ufa, K. Marx str., 59, e-mail: nigrustem@yandex.ru

KUTUEV ZEMFIR Z., C. Med. Sci., deputy head of the outpatient clinic of Medical Care unit of the MIA for Bashkortostan Republic, Russia, 450015, Ufa, K. Marx str., 59, e-mail: doczem@mail.ru

MIRKHAIDAROV ALBERT M., C. Med. Sci., the Head of the Department of pulmonology of City Clinical Hospital № 13, Russia, 450112, Ufa, Nezhinskaya str., 28

Abstract. Community-acquired pneumonia continues to be one of the most pressing problems in modern medicine. Among the reasons for the unfavorable course of community-acquired pneumonia may be a disturbance of the production of active oxygen forms by phagocytic cells. In addition, the processes of free radical oxidation may participate in the pathogenesis of nonspecific diseases of the lungs, having a direct impact on the immune system. **The aim of the study** was to evaluate the production of reactive oxygen species in the blood, indicators of immunological reactivity in patients with community-acquired pneumonia. **Material and methods.** The blood of 52 patients with community-acquired pneumonia aged from 20 to 65 years, hospitalized in the pulmonology department of the hospital № 21 of Ufa, was studied by the method of registration of luminol-dependent chemiluminescence, the production of reactive oxygen species in the blood was also studied, the parameters of immunological reactivity were estimated. **Results and discussion.** Violations of the generation of reactive oxygen species in the blood of patients with community-acquired pneumonia were accompanied by disorders of cellular and humoral immunity, phagocytic activity of blood neutrophils, and cytokine production. At the same time, the presence of a correlation between the values of blood chemiluminescence with some indicators of the immune system was established. **Conclusion.** The processes of free radical oxidation in the blood and immunological reactivity have a close relationship, and their disturbances can cause an unfavorable course of the disease.

Key words: community-acquired pneumonia, chemiluminescence, immunological reactivity.

For reference: Naushirvanov OR, Nigmatullin RKh, Kutuev ZZ, Mirkhaidarov AM. Free radical oxidation, immunological reactivity and their interrelation in community-acquired pneumonia. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2020; 13 (6): 28-32. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(6).28-32.

Введение. Внебольничная пневмония (ВП) продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем в современной медицине [1, 2]. До настоящего времени сохраняются высокие показатели заболеваемости и смертности населения, сложности в диагностике и лечении больных [1, 3]. Результаты проведенных исследований последних лет свидетельствуют об изменении характера течения ВП, частом развитии осложнений и росте летальности при этом заболевании [4].

Среди причин неблагоприятного течения ВП может явиться нарушение продукции активных форм кислорода (АФК) фагоцитирующими клетками. При избыточной продукции АФК они способны повреждать окружающие ткани, инициировать перекисное окисление липидов, вызывать развитие воспалительного процесса с высокой степенью активности [5, 6]. Кроме того, процессы свободнорадикального окисления (СРО) могут участвовать в патогенезе неспецифических заболеваний легких, оказывая непосредственное влияние на состояние иммунной системы. У больных ВП нарушение продукции АФК и расстройства иммунитета являются факторами неблагоприятного течения заболевания [7, 8]. Таким образом, при внебольничной пневмонии оценка процессов свободнорадикального окисления и иммунологической реактивности может иметь прогностическое значение.

Цель работы – исследование продукции АФК в крови во взаимосвязи с иммунологической реактивностью при внебольничной пневмонии.

Материал и методы. Исследована кровь 52 больных ВП в возрасте от 20 до 65 лет, госпитализированных в пульмонологическое отделение больницы № 21 г. Уфы. Критериями включения в исследование были возраст больных ≥ 18 лет, диагноз ВП, установленный на основании характерных для этого заболевания эпидемиологических, клинкорентгенологических и лабораторных данных [1]. В исследование не включались пациенты, имевшие в анамнезе хроническую обструктивную болезнь легких, бронхиальную астму, онкологические заболевания, сопутствующие тяжелые заболевания сердца, печени, почек. Группу сравнения составили 30 практически здоровых лиц.

Продукцию АФК в цельной крови больных изучали методом регистрации спонтанной (СП) и индуцированной (ИН) культурой стафилококка люминолзависимой хемилюминесценции (ХЛ) [9]. Регистрацию ХЛ крови осуществляли аппаратом «Хемилуминомер-003» (УГАТУ, Россия). Анализировали спонтанное свечение (СПС), максимальную светимость (МС), светосумму свечения (СС). Полученные результаты выражали в относительных единицах по отношению к эталону свечения, суммарный световой поток которого составил $5,1 \times 10^5$ квант/с.

Иммунологическое исследование включало идентификацию популяций и субпопуляций лимфоцитов по кластерам дифференцировки с использованием моноклональных антител (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺) серии «Клонспектр», реакцией непрямой иммунофлюоресценции [10], определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [11] и

иммуноглобулинов IgA, IgG, IgM в сыворотке крови [12]. Кроме того, в сыворотке крови определяли содержание гамма-интерферона (ИФН- γ) и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением тест-систем (ООО «Цитокин», г. Санкт-Петербург, РФ).

Исследовали микробицидную активность нейтрофилов крови по спонтанному (с) и индуцированному (и) НСТ-тесту 18-часовой культурой золотистого стафилококка и индексу активации нейтрофилов (ИАНФ) [13]. Изучали фагоцитарную активность нейтрофилов крови, используя культуру золотистого стафилококка, с определением фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ) [14].

Результаты исследований продукции АФК в крови больных ВП сопоставляли с показателями иммунологической реактивности.

Статистическая обработка результатов исследований проведена при помощи программы Statistica 6,0 (5 Release, @StatSoft, 1996). Применялись описательная статистика, сравнение номинальных признаков с использованием χ^2 (χ -квадрат), сравнение средних величин с расчетом t -критерия Фишера – Стьюдента. За уровень достоверности статистических показателей было принято $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. У больных ВП, по сравнению со здоровыми донорами, показатели СПХЛ были увеличены: спонтанное свечение (СПС) – до 1,8 раза ($p < 0,05$), максимальная светимость (МС) – до 2,1 раза ($p < 0,05$), светосумма свечения (СС) – до 2,8 раз ($p < 0,05$). При этом аналогичные показатели ИНХЛ превышали контрольные значения соответственно в 1,7, 1,8 и 2,4 раза ($p < 0,05$). Это являлось отражением повышенной генерации АФК в цельной крови (табл. 1).

Таблица 1

Показатели хемилюминесценции крови у больных внебольничной пневмонией при госпитализации (отн. ед.)

Показатель	Здоровые (n=30)	Больные ВП (n=52)
СПХЛ:		
СПС	0,28 \pm 0,02	0,47 \pm 0,05*
МС	0,86 \pm 0,05	1,81 \pm 0,20*
СС	4,5 \pm 0,26	12,98 \pm 1,44*
ИНХЛ:		
СПС	5,30 \pm 0,42	9,09 \pm 0,83*
МС	12,71 \pm 1,32	23,42 \pm 2,19*
СС	79,8 \pm 5,21	196,5 \pm 13,7*

Примечание: СПХЛ – спонтанная хемилюминесценция; ИНХЛ – индуцированная хемилюминесценция; СПС – спонтанное свечение; МС – максимальная светимость; СС – светосумма свечения; *отличия со здоровыми ($p < 0,05$).

Анализ иммунологической реактивности при ВП выявил уменьшение относительного и абсолютного содержания лимфоцитов, зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺), Т-хелперов (CD4⁺), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺) и натуральных киллеров (CD16⁺) ($p < 0,05$). В то же время относительное содержание В-лимфоцитов (CD20⁺) у больных ВП было увеличено ($p < 0,05$; табл. 2).

Показатели иммунологической реактивности у больных ВП

Показатель	Здоровые (n=30)	Больные ВП (n=52)
Лейкоциты, $10^9/л$	5,38±0,29	8,03±0,35*
Лимфоциты, %	31,8±0,76	20,3±0,54*
абс., $10^9/л$	1,53±0,05	1,53±0,05*
CD3+, %	69,2±1,63	59,0±1,27*
абс., $10^9/л$	1,14±0,07	0,82±0,05*
CD4+, %	50,3±1,58	36,5±1,08*
абс., $10^9/л$	0,80±0,05	0,57±0,05*
CD8+, %	39,4±1,43	22,4±0,88*
абс., $10^9/л$	0,60±0,05	0,31±0,04*
CD16+, %	16,0±0,53	12,9±0,40*
абс., $10^9/л$	0,25±0,04	0,20±0,03*
CD20+, %	12,0±0,22	24,7±0,88*
абс., $10^9/л$	0,18±0,03	0,32±0,06*
IgA, г/л	2,10±0,08	1,62±0,06*
IgM, г/л	1,07±0,05	1,49±0,07*
IgG, г/л	13,9±0,24	11,8±0,25*
ЦИК, усл. ед.	25,3±1,24	47,8±3,22*
ИФН-γ, пкг/мл	10,1±0,32	7,8±0,20*
ФНО-α, пкг/мл	15,6±0,92	39,9±4,25*
сНСТ, %	9,0±0,88	24,5±2,06*
ИАНФ-сНСТ	0,16±0,02	0,37±0,04*
иНСТ, %	17,45±1,4	39,35±2,41*
ИАНФ-иНСТ	0,24±0,02	0,41±0,06*
ФЧ, %	61,1±3,99	54,9±2,14*
ФИ	5,92±0,25	5,32±0,19*

Примечание: *отличия со здоровыми ($p<0,05$).

Наряду с изменениями в клеточном звене течения заболевания характеризовалось нарушениями гуморального иммунитета, о чем свидетельствовало снижение в сыворотке крови IgA и IgG ($p<0,05$), увеличение IgM и ЦИК ($p<0,05$).

При исследовании иммунорегуляторных субстанций у больных ВП было установлено снижение, по сравнению со здоровыми, уровня ИФН-γ и повышение уровня провоспалительного цитокина ФНО-α ($p<0,05$).

Течение заболевания у больных ВП сопровождалось угнетением фагоцитарной активности нейтрофилов крови. У этих больных, по сравнению со здоровыми, оказались сниженными количество фагоцитирующих клеток и их поглотительная активность ($p<0,05$). При этом в разгар заболевания у больных ВП повышались показатели НСТ-теста ($p<0,05$), что свидетельствовало об активации внутриклеточных антибактериальных систем.

При сопоставлении значений светосуммы СПХЛ и светосуммы ИНХЛ крови больных ВП с показателями иммунологической реактивности установлено между некоторыми из них наличие корреляционной связи (табл. 3).

Выявлена статистически значимая положительная корреляционная связь между СС СПХЛ (r_1) и ИАНФ-сНСТ-теста ($r_1=0,54$; $p<0,05$); ИАНФ-иНСТ-теста ($r_1=0,36$; $p<0,05$); уровнем IgM ($r_1=0,63$; $p<0,05$) и ФНО-α ($r_1=0,87$; $p<0,05$); показателями сНСТ-теста ($r_1=0,83$; $p<0,05$) и иНСТ-теста ($r_1=0,55$; $p<0,05$). Кроме того, установлены прямые корреляционные

Корреляционные связи между показателями люминолзависимой хемилюминесценции цельной крови и иммунологической реактивности при внебольничной пневмонии

Показатели иммунологической реактивности	Больные ВП (n=52)	
	СС СПХЛ	СС ИНХЛ
CD3+	-0,33	-0,21
CD4+	-0,61	0,23
CD8+	-0,58	-0,15
CD16+	-0,08	-0,29
CD20+	0,22	0,14
IgA	-0,52	-0,18
IgM	0,63	0,17
IgG	-0,64	-0,15
ЦИК	0,37	0,21
ИФН-γ	-0,74	-0,29
ФНО-α	0,87	0,66
сНСТ-тест	0,83	0,62
ИАНФ-сНСТ	0,54	0,12
иНСТ-тест	0,55	0,46
ИАНФ-иНСТ	0,36	0,23
ФЧ	-0,44	0,20
ФИ	-0,50	-0,27

Примечание: *отличия со здоровыми ($p<0,05$).

взаимосвязи между СС ИНХЛ (r_2) и ФНО-α ($r_2=0,66$; $p<0,05$); показателями сНСТ-теста ($r_2=0,62$; $p<0,05$) и иНСТ-теста ($r_2=0,46$; $p<0,05$).

Напротив, были выявлены отрицательные корреляционные взаимосвязи между СС СПХЛ (r_1) и содержанием цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) ($r_1=-0,58$; $p<0,05$), уровнем IgA ($r_1=-0,52$; $p<0,05$), IgG ($r_1=-0,64$; $p<0,05$), уровнем ИФН-γ ($r_1=-0,74$; $p<0,05$) и поглотительной активностью нейтрофилов (ФИ) ($r_1=-0,50$; $p<0,05$).

Обсуждая полученные результаты, необходимо отметить участие АФК в формировании воспалительного процесса. Они могут повышать продукцию провоспалительных цитокинов, хемоаттрактантов [15], угнетать клеточное звено иммунной системы, нарушать поглотительную активность фагоцитов, альвеолоцитов [7] и инициировать их апоптоз [8].

Таким образом, у больных ВП течение заболевания сопровождалось повышением генерации АФК в крови, расстройствами клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитарной активности нейтрофилов крови, продукции цитокинов. Поэтому представляется патогенетически оправданным использование лекарственных препаратов, корригирующих состояние процессов СРО и иммунологической реактивности у больных ВП.

Выводы:

1. При внебольничной пневмонии отмечается повышение интенсивности люминолзависимой хемилюминесценции крови, отражающей продукцию активных форм кислорода.

2. Внебольничная пневмония характеризуется снижением содержания Т-лимфоцитов, дисиммуноглобулинемией, подавлением фагоцитарной актив-

ности нейтрофилов крови, угнетением продукции ИФН- γ , повышением уровня ФНО- α и ЦИК.

3. При внебольничной пневмонии выявлены корреляционные взаимосвязи между процессами свободнорадикального окисления и иммунологической реактивностью, особенно между спонтанной люминолзависимой хемилюминесценцией крови и уровнем CD8⁺-лимфоцитов, содержанием IgA, IgM, IgG, уровнем ФНО- α , ИФН- γ и показателями фагоцитарной активности нейтрофилов крови.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Авторы лично принимали участие в разработке концепции, дизайна и в написании рукописи, окончательная версия рукописи была одобрена авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Внебольничная пневмония у взрослых: практическое пособие по диагностике, лечению и профилактике / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, С.В. Яковлев [и др.]. – М., 2010. – 106 с.
2. Infectious disease society of America / American Thoracic Society consensus guidelines on the management of Community-acquired pneumonia in adults / L. Mandell, R. Wunderink, A. Anzuetj [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 44. – P. S27–S72.
3. Metlay, J.P. Testing strategies in the initial management of patients with community – acquired pneumonia / J.P. Metlay, M.J. Fine // Ann. Intern. Med. – 2003. – Vol. 138. – P.109–118.
4. Димов, А.С. Пневмония как общеврачебная проблема / А.С. Димов, О.А. Волкова // Терапевтический архив. – 2008. – № 8. – С.89–91.
5. Соодаева, С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания / С.К. Соодаева // Пульмонология. – 2012. – № 1. – С.5–10.
6. Suzy, A.A. Redox Control of Asthma: Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities / A.A. Suzy, C. Serpil, C. Erzurum // Antioxid Redox. Signal. – 2010. – Vol. 12, № 1. – P.93–124.
7. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньшикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков [и др.]. – М.: Слово, 2006. – 600 с.
8. Влияние окислительного стресса на редокс-состояние и реализацию апоптотической программы нейтрофильных лейкоцитов периферической крови / Т.В. Жаворонок, Е.А. Степовая, Н.В. Рязанцева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2007. – № 12 – С.383–383.
9. Фархутдинов, Р.Р. Методы исследования хемилюминесценции биологического материала на хемилюминомере ХЛ-003 / Р.Р. Фархутдинов, С.И. Тевдоразде // Методы оценки антиоксидантной активности веществ лечебного и профилактического назначения. – М.: РУДН, 2005. – С.147–155.

10. Сибиряк, С.В. Иммунофенотипирование лимфоцитов в клинической практике: краткое методическое руководство / С.В. Сибиряк, Р.Ш. Юсупова, Н.Н. Курчатова. – Уфа: Б. и., 1997. – 24 с.
11. Лебедев, К.А. Иммунограмма в клинической практике / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина. – М.: Наука, 1990. – 224 с.
12. Mancini, G. Immunological quantitation of antigens by single radial immunodiffusion / G. Mancini, A. Garbonara, G. Heremans // Immunochemistry. – 1965. – Vol. 2, № 3. – P.235–254.
13. Шубич, М.Г. NBT-тест у детей в норме и при гнойно-бактериальных инфекциях / М.Г. Шубич, В.Г. Медникова // Лабораторное дело. – 1978. – № 9. – С.515–518.
14. Методики клинических лабораторных исследований: справочное пособие. Т. 3. Клиническая микробиология / под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Лабора, 2009. – 880 с.
15. Зенков, Н.К. Механизмы активизации макрофагов / Н.К. Зенков, Е.Б. Меньшикова, В.А. Шкурупий // Успехи современной биологии. – 2007. – Т. 127, № 3. – С.243–256.

REFERENCES

1. Chuchalin AG, Sinopal'nikov AI, Yakovlev SV, et al. Vnebol'nichnaya pnevmoniya u vzroslykh: prakticheskoye posobiye po diagnostike, lecheniyu i profilaktike [Community-acquired pneumonia in adults: a practical guide to diagnosis, treatment and prevention]. Moskva [Moscow]. 2010; 106 p.
2. Mandell L, Wunderink R, Anzuetj A, et al. Infectious disease society of America. American Thoracic Society consensus guidelines on the management of Community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. 2007; 44: 27-72.
3. Metlay JP, Fine MJ. Testing strategies in the initial management of patients with community – acquired pneumonia. Ann Intern Med. 2003; 138: 109-118.
4. Dimov AS, Volkova OA. Pnevmoniya kak obshchevrachebnaya problema [Pneumonia as a general medical problem]. Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic archive]. 2008; 8: 89-91.
5. Soodayeva SK. Svobodnoradikal'nyye mekhanizmy povrezhdeniya pri boleznyakh organov dykhaniya [Free radical mechanisms of damage in respiratory diseases]. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2012; 1: 5-10.
6. Suzy AA, Serpil C, Erzurum C. Redox Control of Asthma: Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities. Antioxid Redox Signal. 2010; 12 (1): 93–124.
7. Men'shikova YeB, Lankin VZ, Zenkov NK, et al. Okislitel'nyy stress; Prooksidanty i antioksidanty [Oxidative stress; Prooxidants and antioxidants]. Moskva: Slovo [Moscow: Slovo]. 2006; 600 p.
8. Zhavoronok TV, Stepovaya YeA, Ryazantseva NV, et al. Vliyaniye okislitel'nogo stressa na redoks-sostoyaniye i realizatsiyu apoptoticheskoy programmy neytrofil'nykh leykotsitov perifericheskoy krovi [Influence of oxidative stress on the redox state and the implementation of the apoptotic program of neutrophilic leukocytes in peripheral blood]. Fundamental'nyye issledovaniya [Fundamental research]. 2007; 12: 383-383.

9. Farkhutdinov RR, Tevdoradze SI. Metody issledovaniya khemilyuminestsentsii biologicheskogo materiala na khemilyuminomere KHL – 003; Metody otsenki antioksidantnoy aktivnosti veshchestv lechebnogo i profilakticheskogo naznacheniya [Methods for studying the chemiluminescence of biological material on the chemiluminometer CHL-003; Methods for assessing the antioxidant activity of medicinal and prophylactic substances]. Moskva: RUDN [Moscow: RUDN]. 2005; 147-155.
10. Sibiryak SV, Yusupova RSh, Kurchatova NN. Immunofenotipirovaniye limfotsitov v klinicheskoy praktike: kratkoye metodicheskoye rukovodstvo [Immunophenotyping of lymphocytes in clinical practice: a short methodological guide]. Ufa. 1997; 24 p.
11. Lebedev KA, Ponyakina ID. Immunogramma v klinicheskoy praktike [Immunogram in clinical practice]. Moskva: Nauka [Moscow: Nauka]. 1990; 224 p.
12. Mancini G, Garbonara A, Heremans G. Immunological quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochemistry. 1965; 2 (3): 235-254.
13. Shubich MG, Mednikova VG. NBT – test u detey v norme i pri gnoyno-bakterial'nykh infektsiyakh [NBT – test in children in normal conditions and with purulent-bacterial infections]. Laboratornoye delo [Laboratory]. 1978; 9: 515-518.
14. Men'shikova VV, ed. Metodiki klinicheskikh laboratornykh issledovaniy: spravochnoye posobiye [Methods of clinical laboratory research: reference manual]. Moskva: Labora [Moscow: Labora]. 2009; 3 (Klinicheskaya mikrobiologiya [Clinical Microbiology]): 880 p.
15. Zenkov NK, Men'shchikova YeB, Shkurupiy VA. Mekhanizmy aktivizatsii makrofagov [Mechanisms of macrophage activation]. Uspekhi sovremennoy biologii [Advances in modern biology]. 2007; 127 (3): 243-256.