

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Алексеев Владимир Вячеславович

**РАЗВИТИЕ РЕАКЦИИ ГУМОРАЛЬНЫХ И КЛЕТОЧНЫХ
ФАКТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА НА ОСТРУЮ
СОМАТИЧЕСКУЮ БОЛЬ В ОНТОГЕНЕЗЕ У КРЫС**

1.5.5. Физиология человека и животных

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
доктор медицинских наук,
профессор Каде А.Х.
доктор медицинских наук,
профессор Быков И.М.

Краснодар – 2021

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1 Общая характеристика факторов врожденного иммунитета	16
1.2 Факторы врожденного иммунитета при раздражении неантигенной природы	27
1.3 Краткосрочные экстремальные воздействия и факторы врожденного иммунитета	38
1.4 Возрастные особенности факторов врожденного иммунитета.....	41
1.5 Феномен боли: вехи познания.	49
1.6 Эффекты боли на иммунную систему	57
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	65
2.1 Характеристика объекта и серий исследований	65
2.2 Разработка экспериментальной модели острой соматической боли.....	75
2.3 Методологические аспекты изучения онтогенетических особенностей формирования боли.....	76
2.4. Методы исследования гуморальных и клеточных факторов врожденного иммунитета.....	83
2.4.1 Исследование активности лизоцима	83
2.4.2 Исследование содержания С-реактивного белка (СРБ).....	83
2.4.3 Исследование содержания С3-компонента комплемента.....	84
2.4.4 Исследование содержания дефензинов- α	85
2.4.5 Определение внутриклеточного кислородзависимого метаболизма нейтрофилов с помощью НСТ–теста	86
2.4.6 Определение уровня цитокинов	87
2.5 Гистологическое исследование	88
2.6 Методы статистической обработки результатов исследований	89
ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ФАКТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА У ИНТАКТНЫХ ЖИВОТНЫХ В ОНТОГЕНЕЗЕ (КОНТРОЛЬ, ИСХОДНЫЙ ФОН)	90

3.1 Активность сывороточного лизоцима у животных в онтогенезе	90
3.2 Содержание С-реактивного белка крови у животных в онтогенезе	91
3.3 Содержание С3 компонента комплемента у животных в онтогенезе ...	94
3.4 Содержание дефензинов- α у животных в онтогенезе	97
3.5 Метаболическая активность нейтрофилов у животных в онтогенезе .	100
ГЛАВА 4. ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ ЛИЗОЦИМА В КРОВИ КРЫС РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ОСТРОЙ СОМАТИЧЕСКОЙ БОЛИ	104
4.1 Активность сывороточного лизоцима у новорожденных животных при острой соматической боли	104
4.2 Активность сывороточного лизоцима при острой соматической боли у прозревших крыс	106
4.3 Активность сывороточного лизоцима у крыс месячного возраста при острой соматической боли	109
4.4 Активность сывороточного лизоцима у половозрелых крыс при острой соматической боли	111
4.5 Активность сывороточного лизоцима у старых крыс при острой соматической боли	113
ГЛАВА 5. ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА В КРОВИ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ СОМАТИЧЕСКОЙ БОЛИ В ОНТОГЕНЕЗЕ	124
5.1 Содержание С-реактивного белка крови у новорожденных крыс при острой соматической боли	124
5.2 Содержание С-реактивного белка крови у прозревших крыс при острой соматической боли	126
5.3 Содержание С-реактивного белка крови у 30-ти дневных крыс при острой соматической боли	128
5.4 Содержание С-реактивного белка крови у половозрелых крыс при острой соматической боли	131

5.5 Содержание С-реактивного белка крови у старых крыс при острой соматической боли	135
ГЛАВА 6. ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ С3 КОМПОНЕНТА КОМПЛЕМЕНТА В КРОВИ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ СОМАТИЧЕСКОЙ БОЛИ В ОНТОГЕНЕЗЕ.....	140
6.1. Содержание С3 компонента комплемента у новорожденных крыс при острой соматической боли	140
6.2. Содержание С3 компонента комплемента у прозревших крыс при острой соматической боли	142
6.3. Содержание С3 компонента комплемента у 30-ти дневных крыс при острой соматической боли	144
6.4. Содержание С3 компонента комплемента у половозрелых животных при острой соматической боли.....	146
6.5. Содержание С3 компонента комплемента у старых животных при острой соматической боли	149
ГЛАВА 7. ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ДЕФЕНЗИНОВ-α В КРОВИ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ СОМАТИЧЕСКОЙ БОЛИ В ОНТОГЕНЕЗЕ....	154
7.1. Содержание дефензинов- α у новорожденных крыс при острой соматической боли	154
7.2. Содержание дефензинов- α у прозревших крыс при острой соматической боли	159
7.3. Содержание дефензинов- α у крыс месячного возраста при острой соматической боли	161
7.4. Содержание дефензинов- α у взрослых крыс при острой соматической боли.....	163
7.5. Содержание дефензинов- α у старых крыс при острой соматической боли.....	165
ГЛАВА 8. ИЗМЕНЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ СОМАТИЧЕСКОЙ БОЛИ В ОНТОГЕНЕЗЕ	172

8.1. Изменение метаболической активности нейтрофилов у новорожденных крыс	173
8.2. Изменение метаболической активности нейтрофилов прозревших крыс.....	179
8.3. Изменение метаболической активности нейтрофилов у крыс месячного возраста	184
8.4. Метаболическая активность нейтрофилов у половозрелых крыс	190
8.5. Метаболическая активность нейтрофилов старых крыс	195
ГЛАВА 9. КОНТРОЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	203
9.1. Активность лизоцима после электрораздражения рефлексогенной зоны корня хвоста крысы на фоне ее анестезии.....	203
9.2 Содержание С-реактивного белка в крови интактных крыс после электрораздражения рефлексогенной зоны корня хвоста на фоне ее анестезии	204
9.3 Содержание С3 компонента комплемента в крови интактных крыс после электрораздражения рефлексогенной зоны корня хвоста на фоне ее анестезии	205
9.4 Содержание дефензинов- α в крови интактных крыс после раздражения рефлексогенной зоны на фоне ее анестезии.....	206
9.5 Коэффициент микробицидности интактных крыс после электрораздражения рефлексогенной зоны на фоне ее анестезии	207
9.6 Морфологическое исследование зоны электроболевого воздействия	208
ГЛАВА 10. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	211
ВЫВОДЫ.....	252
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	254
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	255
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	258
ПРИЛОЖЕНИЯ	308

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Изучение боли приняло характер социального заказа. В обозримом прошлом в развитых странах создавались институты и лаборатории боли. В самостоятельную отрасль выделилась «медицина боли» (Данилов А.Б., Данилов Ал. Б., 2016; Балязин В. А., 2018).

Колоссальный вклад в изучение боли внесли Чарльз Скотт Шеррингтон, Рональд Мельзак, Патрик Уолл и наши отечественные ученые Г.Н. Крыжановский, Г.Н. Кассиль, Н.Н. Яхно, А.М. Вейн, М.Л. Кукушкин, А.В. Вальдман. Яркий ум этих ученых обогатил науку знаниями о причинах боли, ее морфологии и биохимии.

К настоящему времени исследованы возможные механизмы острой локализованной и нелокализованной боли, структуры и функции антиноцицептивной системы (Dinakar P., Stillman A.M., 2016; Yamamotová A., 2019; Kamber N., 2020). Важнейшая роль в механизмах формирования боли принадлежит симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системам. Стали понятны важнейшие гуморальные и клинические проявления боли (Hüllemann P. et al., 2018).

Система иммунитета также вовлекается в долорогенный процесс и этому посвящены труды видных ученых (Крыжановский Г.Н. и др., 2003; Громова М.А. и др., 2014; Прищепа А.В., Данилов А.Б., 2017; Овсянников В.Г., 1990 - 2020).

Опубликованные работы в основном посвящены супрессивному влиянию хронической боли на активность иммунной защиты (Карпова М.И. и др., 2014; Мягкова М.А. и др., 2019). Это касается, прежде всего, хронической боли.

Влиянию острой кратковременной соматической боли на иммунитет и, особенно на факторы врожденного иммунитета уделено мало внимания.

Работы, касающиеся возрастных особенностей боли, в основном носят клинический характер и направлены на ее оценку и купирование (Childress

M.A., Stuek S.J., 2020; Khammissa R.A.G. et al., 2020; Грачёв В.И. и др., 2021).

Единого комплексного исследования, посвященного онтогенетическим аспектам изменения активности факторов врожденного иммунитета при боли, острой кратковременной соматической боли в онтогенезе, в доступной литературе мы не обнаружили.

Учитывая, что при боли активируется гипоталамо-гипофизарно-кортикальная система можно с уверенностью полагать, что и система иммунитета, включая гуморальные и клеточные неспецифические защитные реакции, может вовлекаться в аллогенный процесс.

Поэтому представляется обоснованным изучение механизмов возможного вовлечения факторов врожденного иммунитета в аллогенный процесс. При этом особое внимание необходимо уделить особенностям их формирования в разные возрастные периоды. Развивая это научное направление в изучении боли, мы надеемся получить новые фундаментальные данные относительно особенностей реагирования врожденных неспецифических гуморальных и клеточных факторов при острой соматической боли в онтогенезе.

Таким образом, изучение особенностей превентивной активации факторов врожденного иммунитета в онтогенезе в ответ на острую кратковременную соматическую боль – это новое научное направление, создающее теоретические основы для понимания особенностей их вовлечения в аллогенный процесс у особей разного возраста.

Степень разработанности темы. На сегодняшний день боли посвящено бесчисленное число научных исследований. Достаточно хорошо изучены виды боли, ее этиология, биохимия, материальный субстрат. Исследования в основном посвящены изучению, прежде всего в связи с вопросами обезболивания. Не остаются без внимания и влияние боли на целостный организм и его системы. Этому посвящены фундаментальные труды Чарльза Скотта Шеррингтона, Рональда Мельзака, Патрика Уолла, наших не менее ярких ученых Г.Н. Крыжановского, Г.Н. Кассиля, Н.Н. Яхно,

А.М. Вейна, М.Л. Кукушкина, А.В. Вальдмана, В.Г. Овсянникова. Среди мишеней долорогенного влияния на органы и системы относительно скромное место занимает система иммунологического надзора. Публикации в основном касаются реакций адаптивного иммунитета в болевом процессе и практически отсутствуют систематизированные исследования вовлечения врожденного иммунитета при боли. Большинство работ свидетельствует о снижении иммунологической реактивности под влиянием хронического болевого синдрома (Левашова А.И., 2014; Plein L.M., Rittner H.L., 2018). Сведения о вовлечении факторов врожденного иммунитета при острой соматической боли, тем более в возрастном аспекте практически отсутствуют. В доступной литературе мы не нашли результатов исследования острой соматической боли и связанных с нею изменений со стороны клеточных и гуморальных факторов врожденного иммунитета. Это побудило провести комплексное изучение факторов врожденного иммунитета при острой соматической боли и ее последствий и, таким образом, сформировать новое научное направление для изучения этого процесса.

Цель исследования: изучить развитие реакции гуморальных и клеточных факторов врожденного иммунитета на острую соматическую боль в онтогенезе.

Задачи исследования:

1. Выявить онтогенетическую последовательность развития факторов врожденного иммунитета.
2. Выявить онтогенетические особенности вовлечения факторов врожденного иммунитета при острой соматической боли.
3. Установить характер реакции факторов врожденного иммунитета, а именно С-реактивного белка, С3 компонента комплемента, лизоцима, α -дефензинов, кислородзависимых механизмов микробицидности нейтрофилов при острой соматической боли у новорожденных и старых крыс.
4. Выявить особенности реагирования факторов врожденного

иммунитета - С-реактивного белка, С3 компонента комплемента, лизоцима, α -дефензинов, кислородзависимых механизмов микробицидности нейтрофилов при острой соматической боли у прозревших крыс.

5. Обнаружить характер ответной реакции факторов врожденного иммунитета - С-реактивного белка, С3 компонента комплемента, лизоцима, α -дефензинов, кислородзависимых механизмов микробицидности нейтрофилов при острой соматической боли у крыс месячного возраста.

6. Выявить особенности реагирования факторов врожденного иммунитета - С-реактивного белка, С3 компонента комплемента, лизоцима, α -дефензинов, кислородзависимых механизмов микробицидности нейтрофилов при острой соматической боли у половозрелых крыс.

7. Установить онтогенетическую последовательность вовлечения факторов врожденного иммунитета при острой соматической боли.

8. Сформулировать концепцию о развитии и вовлечении факторов врожденного иммунитета при острой соматической боли в онтогенезе.

Научная новизна исследования. В настоящем исследовании впервые:

1. Установлена взаимосвязь между гуморальными и клеточными (нейтрофилами) факторами врожденного иммунитета при формировании в онтогенезе реакции на острое болевое раздражение.

2. Предложена принципиальная схема вовлечения факторов врожденного иммунитета при острой соматической боли.

3. Установлено, что у животных разных возрастных групп проявление реакции факторов врожденного иммунитета при острой соматической боли имеют качественные особенности, заключающиеся в изменении их места в структуре процесса. По мере взросления крыс расширяется ответ факторов врожденного иммунитета на острую соматическую боль.

4. Доказано превалирование реакций клеточных факторов врожденного иммунитета (нейтрофилов) над гуморальными у новорожденных и прозревших крыс при острой соматической боли. Эти реакции у данных возрастных групп носят кратковременный и быстро истощаемый характер.

5. Доказано появление максимальной реакции факторов врожденного иммунитета при острой соматической боли у животных, достигших месячного возраста. У них реакция носит лабильный и, как правило, двухфазный характер.

6. Реакция факторов врожденного иммунитета у половозрелых и старых крыс имеет общую направленность при острой кратковременной соматической боли. Однако у старых животных характерно более инертное развитие и нивелирование ответных реакций в сравнении с половозрелыми особями.

7. Дано определение выявленного феномена «превентивной активации факторов врожденного иммунитета», как реакции готовности к последующему развертыванию адекватного иммунного ответа.

8. Проанализированы, с позиций нейроиммунноэндокринных взаимоотношений, полученные данные и на их основе сформулирована концепция «превентивной активации факторов врожденного иммунитета» в ответ на острую кратковременную соматическую боль в онтогенезе.

9. Сформировано новое научное направление, касающееся изучения особенностей превентивной активации факторов врожденного иммунитета в онтогенезе в ответ на острую кратковременную соматическую боль.

Теоретическая и практическая значимость работы:

1. Результаты исследования расширили представления об особенностях функционального состояния факторов врожденного иммунитета в возрастном аспекте у интактных животных.

2. Разработаны и обоснованы методологические основы комплексного подхода к изучению вовлечения факторов врожденного иммунитета при острой соматической боли.

3. Получены новые фундаментальные данные, свидетельствующие об определенных закономерностях и особенностях вовлечения врожденных, неспецифических гуморальных и клеточных реакций при острой соматической боли в онтогенезе.

4. Доказано, что активация факторов врожденного иммунитета может наступать под влиянием раздражителей неантигенной природы, в частности, острой соматической боли.

5. Выявлен феномен «превентивной активации факторов врожденного иммунитета» в ответ на острую соматическую боль.

6. Анализ результатов комплексного исследования реакции факторов врожденного иммунитета на острую соматическую боль в онтогенезе, сделанные обобщения и выводы позволили построить схему их активации.

7. Результаты работы могут иметь прогностическое значение в оценке перспектив участия факторов врожденного иммунитета при развитии заболеваний, связанных с экстремальным воздействием на организм в возрастном аспекте.

Методология и методы исследования. Организация диссертационной работы проводилась на основе лабораторных исследований и опиралась на фундаментальные научные данные. Проведенные исследования включали эксперименты на лабораторных животных (крысах), которые были сформированы в контрольные, основные группы и группы сравнения, где была смоделирована острая соматическая боль в возрастном аспекте. В соответствии с организацией научной работы была собрана информация, произведен забор материала и были произведено описание результатов научного эксперимента, в котором использовались как лабораторные, так и гистологические, и статистические методы исследования.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Расширены представления об особенностях функционального состояния факторов врожденного иммунитета в возрастном аспекте у интактных животных.

2. Установлен факт вовлечения факторов врожденного иммунитета при острой кратковременной соматической боли. Непродолжительная активация факторов врожденного иммунитета является показателем «готовности этой системы».

3. У животных разных возрастных групп вовлечение факторов врожденного иммунитета имеет особенности. Диапазон вовлечения факторов врожденного иммунитета при острой соматической боли расширяется по мере взросления животных.

4. У новорожденных и прозревших животных в ответ на аллогенное раздражение отмечается активация нейтрофилов, а гуморальный ответ выражен слабо.

5. Наибольшее число изученных факторов врожденного иммунитета вовлекается при острой соматической боли у крыс, достигших месячного возраста. Реакция носит выраженный и, как правило, двухфазный характер.

6. У половозрелых животных отсутствует инертность в формировании реакций со стороны клеточного и гуморального врожденного иммунитета, которую следует расценивать как оптимальную. Для старых животных характерно инертное развитие и постепенное нивелирование реакций врожденного иммунитета.

Степень достоверности и апробация результатов работы. Достаточное количество поставленных опытов (N=1379) при исследовании в целом и в отдельных его сериях (не менее 8), рациональное формирование групп для их попарного сравнения определяет репрезентативность выборок и степень достоверности результатов. Достоверность гарантирована постановкой исследований, проведением контрольных опытов, не дающих основания полагать, что полученные результаты есть следствие иных воздействующих факторов, кроме аллогенного раздражения, использовании проверенных и признанных технологий морфологических, биохимических, микробиологических методик исследования, анализа полученных результатов современными методами статистической обработки.

Результаты исследования доложены на заседании координационного совета Кубанского государственного медицинского университета.

Все вышеперечисленное позволило автору получить новые сведения о роли и месте факторов врожденного иммунитета в механизмах

формирования острой соматической боли и их особенностях в возрастном аспекте, обобщить полученные результаты и внедрить их в учебный процесс.

Кроме того, результаты проведенного автором исследования представлены на 63-й Итоговой научной конференции молодых ученых (Ростов-на-Дону, 2009); III Международном молодежном конгрессе (Санкт-Петербург, 2009) XVI Межгородской конференции молодых ученых (Санкт-Петербург, 2010); Материалы 5й научной сессии РостГМУ (Ростов-на-Дону, 2010); 64-я итоговая научная конференция молодых ученых (Ростов-на-Дону, 2010); Материалы XVII Межгородской конференции молодых ученых Актуальные проблемы патофизиологии (Санкт-Петербург, 2011); IV Международном молодежном конгрессе «Санкт-Петербургские научные чтения-2011» (Санкт-Петербург, 2011); Международной конференции «Молодежь в науке» (Беларусь, Минск, 2013); V Международной научной конференции «Science4Health 2013. Клинические и теоретические аспекты современной медицины» (Москва, 2013); 73-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием, посвященной 80-летию ВолгГМУ (Волгоград, 2015); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Научные основы создания и реализации современных технологий здоровьесбережения» (Ростов-на-Дону, 2016); 10-м Конгрессе Европейской федерации боли (10th Congress of the European Pain Federation) (EFIC 2017) (Дания, Копенгаген, 2017); XXIV Российской научно-практической конференции с международным участием «Медицина боли: от понимания к действию» (Ростов-на-Дону, 2018); III Российском конгрессе с международным участием «Пролиферативный синдром в биологии и медицине» (Москва, 2018).

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в клинику НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. Положения диссертации включены в учебное пособие для студентов и врачей «Алгология» (Овсянников В.Г., Алексеев В.В., 2017).

Полученные результаты включены в содержание обучения на кафедре общей и клинической патологической физиологии, кафедре фундаментальной и клинической биохимии, Центральной научно-исследовательской лаборатории КубГМУ, кафедре патологической физиологии, кафедре микробиологии и вирусологии № 2, кафедре анестезиологии и реаниматологии РостГМУ, в ситуационных задачах при прогнозировании течения травмы и выборе тактики лечения в зависимости от возраста пациентов.

Публикации. По теме диссертационного исследования опубликовано 53 научные работы, в том числе 29 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и издания, приравненные к ним, в том числе 2 статьи в изданиях Scopus и 2 патента РФ.

Личный вклад автора. Автор лично выполнил основной объем работы на всех этапах выполнения диссертации: определил тему научного исследования, провел анализ источников научной литературы, на их основе подготовил и написал обзор литературы, сформулировал цель и задачи исследования, разработал методологию конкретных исследований и определил современные адекватные методики, позволяющие решать поставленные задачи. Самостоятельно разработал и выполнил экспериментальную часть работы, обобщил первичные данные по результатам исследования и после их статистической обработки, интерпретировал во фрагментах диссертации и в целом в обсуждении результатов, сделал выводы. В публикациях (в соавторстве) использованы результаты собственных исследований.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 318 страницах. Текст диссертации включает введение, главы: обзор

литературы, материал и методы исследования, 7 глав результатов собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы и практические рекомендации, а также список сокращений и список литературы. Содержит 91 таблицу, иллюстрирована 64 рисунками. Список литературы включает 424 источника, из которых 245 отечественных и 179 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Общая характеристика факторов врожденного иммунитета

Описанию факторов врожденного иммунитета посвящено огромное число работ, в том числе и монографий. Достаточно вспомнить фундаментальный труд О.В. Бухарина и Н.В. Васильева «Лизоцим и его роль в биологии и медицине» (Бухарин О.В., 1974) или монографию А.Н. Маянского «Очерки о нейтрофиле и макрофаге» (Маянский А.Н., 1989) и многие другие труды.

Нас же интересуют некоторые факторы врожденного иммунитета и их свойства в пределах необходимых для настоящего исследования, – те факторы, которые в своей совокупности могут отражать функции «неспецифического» иммунологического надзора, причем с широкой географией источников их продукции. Такими источниками являются различные клетки «белой» крови, печень, костный мозг и другие структуры. Этим задачам отвечают лизоцим, С-реактивный белок, комплемент, дефензины, нейтрофилы, а точнее механизмы их микробицидности.

В череде факторов врожденного иммунитета достойное место занимает лизоцим.

Во-первых, источником его постоянного присутствия в организме, являются нейтрофилы, моноциты/макрофаги (Klüter T. et al., 2014; Ragland S.A., Criss A.K., 2017; Teng T.S. et al., 2017; Metzemaekers M., Gouwy M., Proost P., 2020). Лизоцим присутствует в крови практически всегда. Этот феномен связывают с естественным постоянным распадом клеток его продуцирующих в процессе обновления клеточного состава крови (Mayadas T.N., Cullere X., Lowell C.A., 2014). В организме здорового человека определенное количество лизоцима находится постоянно (Ковалёва Ф.Ф., Роголев А.В., 2020). Но это не единственный механизм поддержания концентрации лизоцима. Он пополняется также интактными клетками в

процессе их функционирования (Ragland S.A., Criss A.K., 2017; Teng T.S. et al., 2017). Учитывая эти факты, вполне обоснованным представляется изменение содержания лизоцима, его активности, что может свидетельствовать о функциональном состоянии клеток-продуцентов, т.е. макрофагов и полиморфноядерных лейкоцитов (Маянский А.Н., Маянский Д.Н., 1983; Кольцов И.О. и др., 2010; Fingerhut L., Dolz G., de Buhr N., 2020).

Во-вторых, зона функционирования лизоцима в организме лишена границ: он присутствует во всех тканях и средах (Ragland S.A., Criss A.K., 2017; Teng T.S. et al., 2017; Овсянников В.Г. и др., 2020). Где есть жизнь – там присутствует лизоцим (Бухарин О.В., Васильев Н.В., 1974; Chojnowska S. et al., 2021).

В-третьих, лизоцим реактогенен, его продукция нарастает не только при антигенном раздражении, но и в ответ на раздражения неантигенной природы (Прияткин С.А., 1999; Chojnowska S. et al., 2021). Прослежена связь между активностью лизоцима и сменой климатической зоны (Бухарин О.В., Васильев Н.В., 1974). Интенсивность физической нагрузки и активность лизоцима имеют доказанную причинно-следственную связь (Gillum T. et al., 2017; Nieman D.C., Wentz L.M., 2019). Интеллектуальные нагрузки, выраженные эмоции так же влияют на его продукцию.

Приоритет среди раздражителей неантигенной природы, способных вызвать активацию лизоцима принадлежит стрессу (Крыжановский Г.Н., 2000; Бухарин О.В., Васильев Н.В., 1974). Влияние боли на активность лизоцима, тем более, в возрастном аспекте, представляется малоизученной, во всяком случае, в доступной нам литературе такие сведения отсутствуют. Весьма скудны сведения даже о возрастных особенностях биосинтеза лизоцима (Хайтов Р.М., 2016), не то, что особенности его реагирования в возрастном аспекте.

Отсюда несомненный интерес к экспериментальной оценке особенностей активности лизоцима в условиях острой соматической боли животных различных возрастных групп.

Несмотря на столетнюю историю, исследование уровня СРБ не потеряло своей актуальности информативный анализ, отражающий присутствие в организме реакции альтерации и воспаления. Это свойство С-реактивного белка уже через десять лет после его открытия обрело прикладное значение и заслужило популяризацию со стороны практической медицины (Abernathy T.J., Avery O.T., 1941)

Сегодня известно, что СРБ входит в семейство пентраксинов – плазменных белков и является α 2-глобулином (Perez L., 2019). Вклад в его изучение внес наш отечественный исследователь Титов Л.П. (2008).

СРБ в свободном состоянии определяется в сыворотке крови (Singh S.K., Agrawal A., 2019; Perez L., 2019). Описаны его комплексные соединения с лейкоцитами и сосудистым эндотелием (Melnikov I.S. et al., 2020). Эта фракция определяет функциональное состояние названных элементов и способно модифицировать его.

По своим свойствам С-реактивный белок весьма функционально лабильный, его присутствие в крови в случае повреждения тканей, развития воспалительной реакции, особенно при наличии инфекции, может повышаться быстро и весьма существенно. Он маркер альтерации и инфекционно-воспалительного процесса (Hart P.C. et al., 2020).

В основном СРБ синтезируется в печени, в ее гепатоцитах (Moutachakkir M. et al., 2017; Nehring S.M. et al., 2020). Есть сведения, что активированные лейкоциты также продуцируют СРБ (Красовский В.С. и др., 2020).

Доказана роль СРБ в формировании реакций иммунитета и, прежде всего, врожденного иммунитета (Ngwa D.N., Singh S.K., Agrawal A., 2020). Так, авторами установлено, что СРБ, как фактор врожденного иммунитета, в присутствии ионов Ca^{++} связывает фосфорилхолин и токсины бактерий, а образовавшийся комплекс способен активировать систему комплемента. Известно также, что СРБ – это основной лиганд фосфорилхолина, имеющий структурное сходство с ацетилхолином, что обуславливает возможность

контакта СРБ с ацетилхолином (вненейрональным), связывании его и инактивировании, следствием чего может стать ограничение других механизмов реализации врожденного иммунитета (Richter K. et al., 2018).

Палитра свойств довольно широкая. СРБ как фактор врожденного иммунитета способен модифицировать другие его составляющие. Прежде всего высок его тропизм к фагоцитам, он повышает их адгезию (Ullah N. et al., 2020), активирует выработку ими интерлейкинов и других регуляторов межклеточных взаимоотношений (Hammami S. et al., 2020; Князева Л.И. и др., 2013), активно влияет на киллинговую активность, стимулируя нейтрофилы к выработке миелопероксидазы (Полевщиков А.В. и др., 1996).

Достаточно обширный материал не оставляет сомнения в вовлечении С-реактивного белка в процессы альтерации тканей, воспаления, особенно с присоединившимися к нему микробным фактором.

Трудно предположить, что столь реактогенный фактор отвечает только на раздражения, описанные выше. Во всяком случае в доступной нам литературе мы не нашли информации о вовлечении СРБ в процессы, не связанные с повреждением и воспалением, антигенными стимулами.

Всесторонне развитое учение о стресс-реакциях также не содержит упоминаний о месте СРБ в их содержании (патогенезе). На этом фоне не вызывает удивления отсутствие данных о влиянии боли, в том числе острой кратковременной соматической на выработку изучаемого нами субстрата.

Однако не следует исключать механизмы вторичного уровня, вызывающие усиление биосинтеза С-реактивного белка. Установлено, что на острое аллогенное раздражение активируется биосинтез ИЛ-1, ФНО- α (Овсянников В.Г. и др., 2012), которые, как известно, усиливают синтез провоспалительного цитокина ИЛ-6, индуцирующего продукцию СРБ гепатоцитами (Nehring S.M. et al., 2020). Таким образом, можно предположить, что при острой соматической боли вовлечение СРБ в долорогенный процесс вторично.

В системе гуморальных факторов врожденного иммунитета комплемент играет важнейшую роль. Он принимает участие в инактивации и элиминации клеточного материала, как микроорганизмов, так и чужеродных клеток, а так же связывает иммунные комплексы и образует мембранатакующие молекулярные соединения.

Комплемент участвует в опсонизации бактерий, повышает фагоцитарную активность клеток, способных к этому процессу, за счет позитивного влияния на хемотаксис. Одной из ключевых особенностей опсонизации, опосредованной комплементом, является уникальная способность взаимодействовать с различными иммунными рецепторами в последовательной, контекстно-зависимой манере (Ricklin D. et al., 2016)

При участии комплемента дегранулируют базофилы, тучные клетки, участвующие в развитии воспалительных и иммунологических процессов. Система комплемента сложна и включает в себя множество белков, как в чистом виде, так и связанных с другими молекулами. Считается, что в норме, без провоцирующего сигнала они не активны, но, если адекватный сигнал есть, начинается каскадная реакция взаимоактивирования, где в качестве центральных молекулярных структур выступают компоненты от C1 до C9 (Титов Л.П., 2008). Активация происходит с участием многих других белковых молекул, которых насчитывается не менее тридцати.

Каскадная реакция направлена на достижение конечного результата, например, формирование активного мембранатакующего комплекса. Каскадные реакции известны, они многошаговы, претерпевают динамику вплоть до достижения эффекта. Такой является, например, система свертывания крови, многие ферментативные процессы. Примером целесообразного результата реализации каскадной реакции является активация C3 компонента комплемента, так как все три пути активации сливаются на этапе генерации C3-конвертазы (Ricklin D. et al., 2010). C3 компонент комплемента имеет самый большой удельный вес среди всех компонентов комплемента (Nesarkigar P.N., Spiller B., Chavez R., 2012). C3

компонент - ключевая молекула в активации комплемента, связывается с различными поверхностными структурами и вызывает каскад через несколько путей: классический, альтернативный, лектиновый (Аракелова Э.А. и др., 2011; Merle N.S. et al., 2015). Важнейшим фактором активации С3 компонента комплемента является инфекция.

Система комплемента имеет вполне определенное предназначение в реализации реакций врожденного иммунитета. Активация может быть лишь условием, необходимым для совершения действия. Такое состояние было определено как синдром функциональной готовности и вполне объясняется учением Ганса Селье. Такой подход предполагает, что активация может быть следствием и неспецифического воздействия, которое подготавливает систему к реализации ее специфического ответа.

Богатство биохимических данных обеспечило все более тонченную картину функциональных детерминант комплемента - уникального иммунного медиатора (Defendi F. et al., 2020).

Таким образом, стресс, а боль – это физический стресс, может привести в движение систему комплемента. Показано, что иммобилизация животных, содержание их в условиях гипоксии, резко измененного температурного режима приводит к активации С3 компонента комплемента (Кузнецова Л.Н., 2010).

Были исследования, выполненные в конце 20-го века, которые продемонстрировали усиление биосинтеза комплемента под воздействием других стрессоров (Pujol-Lereis L.M. et al., 2016; Shivshankar P. et al., 2020). И раньше появлялись публикации, которые убедительно показывали, что система комплемента реагирует не только на антигенное раздражение, но и на другие явно неспецифические факторы, если они по параметрам превышают функционально целесообразный уровень (Вилова Л.М., Голосова Т.В., 1990; Zhang C. et al., 2017).

Учитывая изложенное, следует полагать, что острая соматическая боль способна вызвать активацию С3 компонента комплемента. Вполне вероятно,

что в онтогенетическом аспекте, возможно, будет выявить либо особенности реакции, либо специфику реагирования, что и является основной задачей исследования.

Отдельный интерес представляют дефензины. Дефензины являются врожденными защитными молекулами древнего происхождения, которые можно проследить до возникновения микроорганизмов примерно 500 миллионов лет назад (Phoenix D.A., Dennison S.R., Harris F., 2013), обладают широким спектром антимикробного воздействия вплоть до вирусов (Peters V.M. et al., 2010; Shah R., Chang T.L., 2012).

Дефензины также участвуют в антибактериальных, противогрибковых, противовирусных, иммунных и воспалительных реакциях (Hancock R.E., Haney E.F., Gill E.E., 2016). Они непосредственно связываются с липополисахаридами микроорганизмов, мембранными фосфолипидами, повреждают и лишают жизнеспособности источник инфекции (Diaz K. et al., 2020).

В свете современного учения о патогенассоциированных молекулярных образах микроорганизмов и рецепторах их распознавания антимикробные протеины рассматриваются не только как эффекторы врожденного иммунитета, но и как белки, способные распознавать характерные (условно специфические) микробные паттерны (Agier J. et al., 2020; Xu D, Lu W., 2020).

А, во-вторых, эти белки способны модулировать многие биологические реакции. В частности, они хемотоксически влияют на дендритные клетки, клетки «белой» крови – макрофаги и особенно нейтрофилы (Blyth G.A.D. et al., 2020), контролируют функцию тучных клеток (Xu D, Lu W., 2020). Тромбоциты подвержены влиянию АМП не меньше, чем нейтрофилы (Valle-Jiménez X. et al., 2020), изучено их влияние на биосинтез ИЛ – 1 (Tehrani F.A. et al., 2017). Они ингибируют секрецию кортикостероидов и минералокортикоидов (альдостерона) (Sanapalli B.K.R. et al., 2020), тем самым модифицируют стресс-реакцию, надо полагать, что острая боль в этом

не является исключением. АМП стимулируют ангиогенез, обладают свойством тормозить развитие опухоли (Ямщикова Е.В. и др., 2012; Шамова О.В. и др., 2012; Tornesello A.L. et al., 2020), этот перечень можно продолжить.

Антимикробные полипептиды контролируют обширную область организма, если не весь организм. Их обнаружили в жидких средах глаза, они выделяются с молоком матери и потом, вырабатываются эпителиальными клетками барьерных структур (кожи, слизистых ЖКТ, эпителием дыхательного тракта, мочеполовой системы), они присутствуют в крови и лимфатической жидкости (Lazzaro V.P., Zasloff M., Rolff J., 2020). Продуцентами АМП являются многие клетки, в частности, точно установлено, что АМП содержатся в гранулах лизосом лейкоцитов (Кокряков В.Н. и др., 2010; Долгушин И.И. и др., 2019; Winter J. et al., 2016; Metzemaekers M., Gouwy M., Proost P., 2020).

Имеются сведения о заинтересованности тромбоцитов в биосинтезе антимикробных полипептидов (Бухарин О.В., Черешнев В.А., Сулейманов К.Г., 2000).

Антимикробные пептиды не токсичны по отношению к хозяину и, это очень существенно, микробы не способны выработать толерантность к ним (Peters V.M., Shirliff M.E., Jabra-Rizk M.A., 2010; Mookherjee N. et al., 2020).

Количество уже идентифицированных и описанных антимикробных пептидов поистине астрономическое. В 2013 году Zhao X. с соавторами называли цифру более 5000 структурных вариантов АМП (Zhao X. et al., 2013). Столь большая разновидность молекул наталкивает на мысль об их совокупной полифункциональности (Pardoux É., Boturyn D., Roupioz Y., 2020).

В обширной популяции антимикробных протеинов рельефно выделяются две наиболее изученные группы (семейства): кателицидины и дефензины (Steinraesser L. et al., 2011; Guani-Guerra E. et al., 2010).

Кателицидины продуцируются главным образом нейтрофилами и эпителиальными клетками на паритетных началах (Pineiro da Silva F., Machado M.C., 2017). Характерные особенности кателицидинов – их этапный биосинтез: вначале предшественники, а затем и сами молекулы (Кокряков В.Н. и др., 2010). Для нашего конкретного исследования они менее значимы, т. к. не оттеняют степень активации того или иного объекта биосинтеза кателицидинов.

Дефензины и кателицидины проявляют антимикробные свойства практически ко всем патогенным микроорганизмам от вирусов до простейших (Diaz K. et al., 2020).

Дефензины причисляют к гуморальным субстанциям, эффективно обеспечивающим механизмы врожденного иммунитета (Steinstraesser L., 2010).

Впервые дефензин как антимикробный протеин описан в 1956 г (Hirsch J.G., 1956). Изначально дефензины представлялись иммунными продуктами лейкоцитарного происхождения и именовались лейкинами (Scarnes R.C., Watson D.W., 1957). По мере изучения свойств и структуры этих протеинов сформировалось представление о них как о катионных белках – как семействе, которому было присвоено название, дошедшее до наших дней – дефензины (defense – защита) (Ganz T. et al., 1985).

Широка палитра эффектов дефензинов. Прежде всего, это антибиотик. Их молекулы связываются с фосфолипидами микробных оболочек и перфорируют их. Вследствие образовавшихся в микроорганизмах каналов последние теряют цитоплазматические электролиты и, как следствие, воду, что приводит их к гибели, по образному определению от «осмотического шока» (Мусин Х.Г., 2018; Zheng J. et al., 2018; Diaz K. et al., 2020; Yasuda G. et al., 2021).

Эффективность цитолиза дефензинами зависит не только от их свойств, но и от ряда факторов: кислотно-основных свойств среды, ее

ионного состава и, конечно, от свойств микроорганизмов и их резистентности (Scudiero O. et al., 2020).

Дефензинам характерны опсонизирующий и хемотаксические эффекты. Кроме того, они активируют поглотительную способность нейтрофилов и усиливают в них «респираторный взрыв» (Ginsburg I., 1987; Saint-Pastou Terrier C., Gasque P., 2017).

В местах возможного проникновения микроорганизмов дефензины создают для них барьер (Scudiero O. et al, 2020; Brinkmann V., Zychlinsky A., 2012). Дефензины способны активировать систему комплемента, тем самым усугублять мембранатакающий эффект (Бондарь С.С., 2015; Ващенко В.И., Вильянинов В.Н., Шабанов П.Д., 2016).

Биосинтез дефензинов реализуется через рецепторы клеток – продуцентов. Раздражение возможно цитокинами, контролирующими развитие воспаления (провоспалительными – ИЛ - 1 β , ИЛ - 1 α , ФНО – α) и самими антигенами, точнее их специфическими детерминантами (Cobo E.R., Chadee K., 2013; Kerget B. et al., 2021; Chessa C. et al., 2020; Zilbauer M. et al., 2010; Kim J. et al., 2018).

Имеются и другие сведения о провоспалительных цитокинах по отношению к биосинтезу дефензинов. Кокряновым В.Н. с соавторами было установлено, что ЛПС под влиянием дефензина – β не вызывают активацию синтеза ИЛ - 1 β столь же значимую, как в контрольных опытах (Кокряков В.Н. и др., 2010) и влекут депрессию синтеза ФНО – α *in vitro* (Lin Q. et al, 2020; Saint-Pastou Terrier C., Gasque P., 2017).

Классификацию дефензинов связывают не только с их строением, но и клетками – продуцентами.

1. α -дефензины главным образом продуцируются в кровь нейтрофилами, имеющими гены, контролирующие их биосинтез (Мишланов В.Ю., 2014). Это важно учитывать, т.к. по изменению уровня названного АМП можно косвенно судить о динамике функционального состояния клеток-продуцентов. Есть сведения что α -дефензины продуцируются в

тонком кишечнике функционально подобными нейтрофилам клетками Пинета (Nakamura K. et al., 2020; Wang G., 2014; Yamaguchi Y., Ouchi Y., 2012);

2. β – дефензины продуцируются в основном клетками эпителия;

3. Θ -дефензины имеют ограниченное распространение, являются в основном продуктами жизнедеятельности нейтрофилов (Guani-Guerra E. et al., 2010; Holly M.K., Diaz K., Smith J.G., 2017).

Дефензины обеспечивают барьерную функцию кишечника (Никитина И.Г. и др., 2012). В тонкой кишке продуцируются α -дефензины, в толстой – β -дефензины. Эпителий мочеполовой системы, легких и желудочно-кишечного тракта (толстой кишки) продуцирует β -дефензины (Nakamura K. et al., 2020; Wang G., 2014; Yamaguchi Y., 2012).

α -дефензины ассимилировали в себе все вышеописанные свойства катионных АМП. К этому можно добавить, что α -дефензины в микромолярных концентрациях выступают в качестве тумор-подавляющего фактора (Дудникова Э.В., Бадьян А.С., 2015; Winter J. et al., 2016) и содействуют заживлению тканей, подвергнутых альтерации (Taub A. et al., 2018), также доказан их стресс-лимитирующий эффект и, как следствие, отмена иммуносупрессии, вызываемую глюкокортикоидами (Shamova O. et al., 2012). Отдельно следует подчеркнуть уникальную функцию дефензинов: они как опиоиды увеличивают порог аллогенной чувствительности и вызывают анальгетический эффект, названный опиоид-независимым обезболиванием (Hu J., Jothy S., Solomon S., 1993).

Полифункциональность дефензинов- α , их выраженные иммунологические свойства, безусловно, привлекают к себе внимание в ряду значимых гуморальных факторов врожденного иммунитета. А еще больший интерес к α -дефензинам в контексте нашего исследования обусловлен основным местом их биосинтеза в крови, что позволяет по результатам ее исследования констатировать стабильность или изменение функционального состояния нейтрофилов.

В общей иерархии факторов врожденного иммунитета едва ли не главенствующее место занимают нейтрофилы. Их уникальное свойство оперативно элиминировать чужеродные субстанции, проникшие в организм, общеизвестно. Но элиминация не есть финал антимикробной борьбы. Необходим киллинг. На службу ему поставлены кислородзависимые и кислороднезависимые механизмы.

В 1979 году А.Н. Маянский и М.Е. Виксман начали определять кислородзависимый метаболизм нейтрофилов с помощью спонтанного и индуцированного НСТ-теста. С тех пор многократно доказано, что НСТ-тест отражает переваривающую активность нейтрофилов (Салимзянова Т.Е., 2017), позволяет оценивать их бактерицидность, способствует образованию активных форм кислорода, выявляет резервные микробицидные возможности фагоцитов. Одним словом, НСТ-тест – показатель метаболической активности нейтрофилов и эквивалент их фагоцитарного и бактерицидного потенциала (Кочетова О.В., Сидорова К.А., Татарникова Н.А., 2019).

НСТ-тест прочно вошел в практику и вот уже почти четыре десятилетия не уступает свои позиции как надежный и информативный тест.

Существенная значимость описанных факторов, диапазон их эффектов, широкое распространение и многообразие представителей их биосинтеза является аргументом для включения в исследование лизоцима, С-реактивного белка, С3 компонента комплемента, дефензинов- α , кислородзависимых механизмов бактерицидности нейтрофилов в содержание настоящей работы.

1.2 Факторы врожденного иммунитета при раздражении неантигенной природы

Полагая, что боль может влиять на факторы иммунитета организма, попытаемся найти подтверждения этому тезису путем анализа аналогий.

Безусловно, генеральное назначение иммунной системы – оберегать организм от всего того, что несет на себе генетически чужеродную

информацию – антигенов. Участники иммунных реакций взаимодействуют на основе комплементарности, т. е. распознают вещество по принципу, имеющее маркировку "своего" или не имеющее маркировку "своего", причем не генетически "не своего", а иммунологически.

Феномен иммунологического контроля сложился в процессе эволюции. На наиболее ранних этапах сформировались механизмы, которые сегодня именуется механизмами врожденного иммунитета. По мнению А.А. Ярилина система врожденного иммунитета сформировалась полтора миллиарда лет назад (Ярилин А.А., 2010). Древний возраст – достоинство системы, гарантия ее надежности, она буквально сразу реагирует на различные рода раздражения, конечно, в основном, на раздражители чужеродной природы. Эта система начинает работать еще на разных этапах формирования организма у всех млекопитающих животных, она удивительно устойчива и не подвержена трансформации в процессе жизни, обладает аппаратом распознавания чужого (Хаитов Р.М., 2016; Воронина Е.В., Андропова Т.М., 2014).

Позже сформировались механизмы адаптивного иммунитета. Они сложнее, специфичнее, в силу чего, со времён Пауля Эрлиха привлекают к себе наибольший интерес, а сама теория гуморального иммунитета, выдвинутая Нобелевским лауреатом, нашла многих последователей и получила свое как фундаментальное, так и прикладное развитие.

Как справедливо замечают Толстопятова М.А., Буслаева Г.А., Козлов И.Г. (2009) изучению механизмов врожденного иммунитета в науке уделяется несравненно меньше внимания, нежели механизмам специфической защиты. Правда Р.М. Хаитов годом позже свидетельствует, что в изучении системы неспецифической защиты – врожденного иммунитета, как авангарда эшелонированной защиты определился качественно новый, более высокий уровень, что, несомненно, обогатило наши знания в этом вопросе (Карамов Э.В., Хаитов Р.М., 2010).

Именно механизмы врожденного иммунитета постоянно находятся в готовности к отражению чужеродной антигенной атаки. Они по определению способны воздействовать на патоген незамедлительно, даже тогда, когда он еще не проник в организм. Классический пример – лизоцим препятствует микробному проникновению через слизистые оболочки.

Если механизмам адаптивного иммунитета требуется существенная перестройка (распознавание, формирование ответа и т.д.), то ответ факторов врожденного иммунитета не заставляет себя ждать, скорость же и качество ответа определяются функциональным состоянием системы. Само же функциональное состояние зависит от многих факторов, оно регулируемо. И, второе, обязательно ли раздражитель должен иметь антигенную природу? Нобелевский лауреат Илья Ильич Мечников описал феномен фагоцитоза по отношению к микроорганизмам, т.е. антигеннесущим структурам, он же гениально предвидел, что и иные раздражители (шип розы) тоже могут приводить в движение клетки, участвующие в фагоцитозе, их миграцию и сосредоточение вокруг чужеродного объекта (Мечников И.И., 1956). Достаточно вспомнить опыт Ильи Ильича Мечникова с личинками морской звезды и шипом розы.

Предвидение ученого постоянно находит подтверждения. Одно из последних – это описанный факт о том, что при вживлении зубных имплантатов, имеющих кальций-фосфатное покрытие, происходит повышение фагоцитарной и бактерицидной активности нейтрофилов в асептической среде (Кузнецова Т.А. и др., 2015). Следует признать, что и шип розы, и имплантат преодолевают барьер и проникают в организм, после чего и происходит активация фагоцитов. А если воздействие не связано с проникновением в организм?

В середине двадцатого века А.Н. Гордиенко в опытах на лягушках показал, что введение последним адреналина вызывает повышение фагоцитарной активности нейтрофилов (Гордиенко А.Н., 1949). Он же

постулирует, что эффект не всегда однозначен, он зависит от дозы введенного адреналина.

В клинике механизмы врожденного иммунитета стимулировали субпороговыми дозами адреналина (Гаркави Л.Х., Уколова М.А., Квакина Е.Б., 1969).

С тех пор накоплен большой фактический материал, свидетельствующий о том, что воздействие на организм факторами, не имеющими антигенную природу, могут изменять функциональное состояние факторов врожденного иммунитета в ту или иную сторону. Следует отметить, что сведения весьма противоречивы. Не исключено, что противоречия кроются в стрессоустойчивости особей (Галиакберова А.Р., Измайлова С.М., 2016).

Установлено, что при лазерном воздействии на нейтрофилы их функционально-метаболическая активность возрастает (Гизингер О.А. и др., 2016).

При изменении магнитного поля вокруг организма наблюдали увеличение фагоцитарного индекса по сравнению с контролем, а фагоцитарное число, наоборот, снижалось. При этом киллинговая активность оставалась неизменной (Беседин А.В., 2008). При облучении экспериментальных животных люминесцентным светом наблюдалась активация спонтанного НСТ – теста (Огнева О.И. и др., 2014). У животных при сбое биоритмов наблюдалось повышение двигательной активности нейтрофилов (Гизингер О.А., Осиков М.В., Огнева О.И., 2018). Воздействие на организм животных γ – излучением в малых дозах вызывает повышение активности фагоцитов. При этом, чем старше животное, тем более выраженный ответ (Ilderbayeva G. et al., 2014). Наркотические вещества угнетают фагоцитоз (Авдеева Т.Г., Евсеев А.В., Усачев Р.К., 2019). На влияние факторов окружающей среды на активность факторов иммунитета указывает ряд авторов (Троценко А.А., Будилова Е.В., Журавлева Н.Г., 2013; Токтосунов Т.А., Собурова А.А., 2020).

Содержание лейкоцитов в периферической крови ребенка может меняться в зависимости от его эмоционального состояния и даже вскармливания (Казмирчук В.Е., Ковальчук Л.В., Мальцев Д.В., 2012; Ашастин Б.В., 2019).

На изменения функционального состояния факторов врожденного иммунитета под влиянием стрессоров указывают многие работы. Повышение фагоцитарной активности нейтрофилов отмечалась при краткосрочном тепловом стрессе. У этих же экспериментальных животных осмотическая резистентность нейтрофилов и лимфоцитов повышалась (Зубарева Е.В., 2014; Koch F. et al., 2019).

Имеется сообщение, что при гипоксии повышается фагоцитарная активность нейтрофилов (Иванов А.Б., 2014; Lodge K.M. et al., 2020).

Заслуживают внимания результаты, полученные при иммобилизации животных, когда через 3 часа от начала эксперимента у животных развивается нейтрофильный лейкоцитоз, а фагоцитарная активность падает (Кузьменко Е.В., Никифорова Н.А., Иваненко М.О., 2010).

Между тем острый шестичасовой иммобилизационный стресс сопровождается ранней лимфопенией (в течение первых часов), которая сменяется лимфоцитозом (Шилов Ю.И., Орлова Е.Г., 2002).

Позднее было показано, что через 12 часов иммобилизационного стресса все параметры, характеризующие фагоцитарную активность нейтрофилов, свидетельствуют о ее повышении (Шилова Ю.А., Шилов Д.Ю., Шилов Ю.И., 2010), тогда как через 24 часа их фагоцитарная активность падала. Это проявляется в снижении переваривающей способности нейтрофилов и ИЗФ (Кузьменко Е.В., Никифорова Н.А., Иваненко М.О., 2010). Кроме того, при такой продолжительности иммобилизационного стресса отмечается супрессия выработки антител (Шилов Ю.Ю., Шилов Ю.И., 2012).

При продолжении выше приведенных исследований Д.Ю. Шилов и В.А. Черешнев (2011) обнаружили через 6 часов угнетающий эффект

адреналина на фагоцитарную активность нейтрофилов в динамике острого стресса. У крыс после эмоционально-болевого воздействия на них нарастает активность макрофагов (Мамылина Н.В., 2012, 2018). Холодовое воздействие сопровождается появлением участков гибели лимфоцитов в тимусе (Маткина О.В., 2014).

Серия исследований отражает влияние физической нагрузки у спортсменов на фагоцитоз и содержание нейтрофилов в периферической крови (Прияткин С.А., 1999; Nieman D.C., Mitmesser S.H., 2017).

У спортсменов в период интенсивных тренировок снижается переваривающая активность нейтрофилов по сравнению с контрольными значениями (Афанасьева И.А., 2012).

Позднее было показано, что сразу после тренировок снижено и количество лейкоцитов, и их способность к фагоцитозу (Мельников В.И., Пивненко Т.Н., 2016). Описанные факты касаются не только теплокровных животных. Показано, что у рыб стресс вызывает активацию факторов врожденного иммунитета (Фомина Л.Л., Березина Д.И., Пересторонина Е.А., 2019).

Под влиянием холода уровень ИЛ-12 повышается, а при психоэмоциональном стрессе, наоборот, падает. Первое трактуется как реакция, направленная на активацию механизма адаптивного иммунитета. Второй факт, противоречащий первому, не находит убедительного объяснения исследователей (Рахматулина Э.Х., Теплова С.Н., Альтман Д.А., 2009). Как бы то ни было, приведенная информация есть подтверждение того, что при воздействиях на организм неантигенной природы может наступать изменение функционального состояния факторов врожденного и адаптивного иммунитета (Прохоренко И.О., Германова В.Н., Сергеев О.С., 2017).

В ответ на стрессовое воздействие изменяется содержание лизоцима в периферической крови (Бухарин О.В., Васильев Н.В., 1974; Chojnowska S., 2021). Стресс же в течение суток способствует снижению лизоцима в крови,

и начало этого процесса отмечается уже через 6 часов (Бухарин О.В., Васильев Н.В., 1974).

Уже через 6 минут после начала бега у испытуемых содержание лизоцима в плазме возрастает на 41%. После отдыха в течение часа содержание лизоцима падает (Прияткин С.А., 1999). Позитивный эффект физической нагрузки на активность лизоцима показана также В.И. Морозовым с соавторами (Морозов В.И., Цыпленков П.В., Рогозкин В.А., 1989). Между тем, И.А. Афанасьева приводит противоположную точку зрения, так, по ее наблюдениям у спортсменов, испытывающих интенсивные физические нагрузки, активность лизоцима снижена (Афанасьева И.А., 2012).

В ответ на стрессовую ситуацию В.Г. Овсянников с соавторами отмечал увеличение поглотительной способности нейтрофилов (Овсянников и др., 2015).

Достаточно сложно объяснить механизм реагирования комплемента на раздражения неантигенной природы. Вопросы антигеннезависимой активации системы комплемента обстоятельно изложены в обзорной статье М.В. Лахтина с соавторами, при этом авторы, излагая факты, неоднократно подчеркивают, что ряд из них не имеет объяснения (Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С., 2013). И все же, не пытаясь на данном этапе изложения предпринимать такую попытку, обратимся к фактам.

Система комплемента чутко реагирует на функциональное состояние организма (Shivshankar P. et al., 2020; Vandendriessche S. et al., 2021). Обратим внимание на С3-компонент комплемента, как ключевой и самой представительной составляющих из всех фракций комплемента (Nesarkigar PN, Spiller B, Chavez R., 2012; Овсянников В.Г. и др., 2019; Revel M. et al., 2020).

С3-компонент комплемента реагирует на раздражение неантигенной природы - стресс. При интенсивных тренировках у спортсменов снижается уровень комплемента в крови, что связывают с катаболизмом белка вообще и

С3-компонента комплемента, в частности, под влиянием повышенного уровня глюкокортикоидов (Мельников В.И., 2011).

При эмоциональном стрессе так же наблюдается угнетение активности комплемента (Сажина Н.В., Грязных А.В., 2011).

Конечно, нельзя исключать влияния стероидных гормонов на субстанцию белковой природы. Но есть и другие наблюдения. При эмоциональном напряжении, связанном с ожиданием стресса у людей, наблюдается увеличение С3 компонента комплемента, ожидание стресса и краткосрочное стрессовое воздействие вызывают различную степень готовности организма к отражению возможных последствий экстремального воздействия (Reddaway J., Brydges N.M., 2020).

Кузнецова Л.Н. связывает изменения концентрации С3 компонента комплемента с реализацией адаптивных механизмов. Автор указывает на связь гипоксии с увеличением уровня С3 компонента комплемента. Этот факт был получен Л.Н. Кузнецовой в эксперименте при резком снижении парциального давления кислорода в атмосфере пребывания экспериментальных животных, соответствующей по своему газовому составу подъему на 8 тысяч метров. Наряду с этим автором Л.Н. Кузнецовой показано истощающее действие температуры в 50°C на активность всей системы комплемента (Кузнецова Л.Н., 2010).

Известно также, что интоксикация повышает гемолитическую активность комплемента (Ульянова Л.И. и др., 2014). Наркоз подавляет механизмы иммунного ответа, в особенности, факторы врожденного иммунитета и, в частности, системы комплемента (Комиссинская Л.С., Конопля А.И., Сумин С.А., 2012).

В работе Рахматулиной Э.Х. с соавторами показано, что под влиянием холодового и психоэмоционального стресса содержание С3-компонента комплемента снижается, что трактуется ею, как активация системы (Рахматулина Э.Х., Теплова С.Н., Альтман Д.А., 2009).

Как видим, факты, свидетельствующие о реакции системы комплемента на стрессовое воздействие, весьма противоречивы. Еще в девяностые годы ушедшего века было показано, что эта система живо реагирует на применение фармакологических препаратов (Вавилова Л.М., Голосова Т.В., 1990).

В своей докторской диссертации в обсуждении результатов Кузнецова Л.Н., ссылаясь на литературные источники, указывает, что повышение активности С3 компонента комплемента обнаружено при увеличении уровня СРБ на фоне физических упражнений, под действием токсических продуктов, после эмоционального всплеска, сопровождающегося повышением уровня катехоламинов, а также при других воздействиях.

Если обратиться к обзорной статье Лахтина М.В. с соавторами (2013), то в ней перечисляются десятки субстанций неантигенной природы, которые приводят в движение систему комплемента. Но все они эндогенного происхождения. Среди экзогенных факторов, как мы пытались показать, следует отметить стрессоры. Боль не является исключением (Быков И.М., Алексеев В.В., 2017). В особенности, это касается острой, краткосрочной соматической боли, тем не менее, сведений о влиянии такой боли в литературе на факторы иммунитета нами не найдены.

Группой исследователей было установлено, что дефензины модулируют реакцию стероидных гормонов и нейтрофилов при холодном стрессе у крыс (Shamova O. et al., 2012).

Под влиянием RatNP-3 быстро купировалась реакция со стороны стероидогенеза. Увеличение уровня кортикостерона было умеренным и уже через 30 минут от начала стресса резко падало. Что касается нейтрофилов, то их уровень в периферической крови вообще не изменялся в течение 3 часов эксперимента, тогда как без введения дефензинов уровень нейтрофилов стандартно возрастал (Янкелевич И.А., Алешина Г.М., Кокряков В.Н., 2015).

При воздействии на организм электромагнитными волнами с частотой колебания 1 ГГц у пациентов в острую фазу воспаления экспрессия TLR1

возрастала на 94% ($p < 0,001$). Выявленное увеличение экспрессии TLR1 наблюдалось при электромагнитном облучении и у совершенно здоровых людей, составляющих контрольную группу лишь на 9,7 % при $p = 0,048$.

Уровень антимикробных пептидов в межклеточной жидкости животных возрастал после воздействия электромагнитными колебаниями сверхвысоких частот (Бондарь С.С., 2015).

В доступной литературе практически отсутствуют сведения о реакции С-реактивного белка (СРБ) на раздражения неантигенной природы. Тем не менее, хорошо известно, что СРБ продуцируется печенью под влиянием ИЛ-6. Последний действительно может вырабатываться под влиянием иных факторов неантигенной природы.

Например, при физической нагрузке увеличивается выработка ИЛ-6 (Vasconcelos E.S., Salla R.F., 2018).

Обнаружено увеличение содержания ИЛ-6 при различных видах стресса, не имеющих в своей основе воспаление. В лаборатории Ильи Ильича Долгушина установлено, что пероральное введение 75 г глюкозы вызывало у испытуемых достоверное увеличение в крови ИЛ-6 (Тарабрина Ю.О., 2016).

Катехоламины при стрессе посредством воздействия на β – адренорецепторы клеток-продуцентов СРБ, увеличивают его содержание в крови (Suarez E.C., Sundy J.S., 2017; Engler H. et al., 2018).

Если учесть, что скорое увеличение продукции ИЛ-6 является результатом стимуляции неантигенной природы, то и содержание СРБ может вторично увеличиваться в ответ на неантигенные раздражители.

Завершая аргументацию в пользу возможности вовлечения факторов врожденного иммунитета в процессы, не связанные с антигенной агрессией, рассмотрим сугубо физиологический процесс – беременность. В ее динамике прослеживается калейдоскоп событий, отражающих статус факторов врожденного иммунитета. Однако тот факт, что при физиологическом течении гестационного процесса отторжения плода не происходит, свидетельствует о соответствующих адаптивных изменениях в иммунной

системе женщины при наступлении беременности, которые направлены на подавление реакции отторжения плода (Петров Ю.А., Арндт И.Г., Бахтина А.С., 2021). Механизмы иммуносупрессии на этапах вынашивания плода обеспечивается регуляторами межклеточных отношений – цитокинами (Симбирцев А.С., 2004; Гаджиева Ф.Р., 2010). Когда же срок гестации завершается, происходит активация нейтрофилов за счет экспрессии соответствующих рецепторов (CD11b-, CD16, CD95) и они, нейтрофилы, своими биопродуктами содействуют изгнанию плода (Дорофеева Н.К., Посисеева Л.В., 2010).

Эти данные находят свое подтверждение в работах других авторов (Маянский А.Н., Маянский Д.Н., 1987; Ширшев С.В., Некрасова И.В., 2010; Зайцева О.О., Худякова А.Н., Соломина О.Н., 2015), свидетельствующих о том, что при беременности фагоцитарная активность и микробицидная функция нейтрофилов повышена, тогда как накануне родов фагоцитарная активность снижается (Патурова И.Г., 2015).

При беременности увеличивается способность нейтрофилов поглощать частицы латекса, увеличивается продукция ими активных форм кислорода, увеличивается интенсивность «кислородного взрыва», что свидетельствует о повышении ФАН (Циркин В.И. и др., 2015). В нейтрофилах увеличивается количество азурофильных гранул, т.е. накопление ферментов (Омельниева Е.В. и др., 2012).

В настоящее время основное значение в регуляции иммунитета при беременности, несомненно, придают эстрогенам, прогестерону и хорионическому гонадотропину. Эстрадиол, прогестерон, хорионический гонадотропин активируют фагоцитоз, повышают киллинговую активность (Ширшев С.В., Заморина С.А., 2011; Петров С.В. и др., 2014).

Известно также, что на ее заключительных этапах происходит не только активация нейтрофилов, но и других факторов врожденного иммунитета, провоспалительной направленности – цитокинов, фракций

комплемента и др. (Петров Ю.А., Арндт И.Г., Бахтина А.С., 2021; Yockey L.J., Iwasaki A., 2018).

Конечно, можно говорить, что плод антигенен по отношению к матери. Дело не в антигенной стимуляции, а в самом сложном, многогранном процессе гестации, который на заключительном этапе превентивно активизирует факторы врожденного иммунитета по отношению к вполне реальной угрозе – инфицированию родовых путей (Колесникова Е.В. и др., 2012).

Представленные в настоящем разделе материалы о противоречивости данных, полученных в результате исследований факторов врожденного иммунитета в условиях воздействия неантигенных раздражителей, связаны с возможными дозозависимыми эффектами, различной технологией исследования, временем взятия проб, гендерными особенностями и др.

Однако тот факт, что раздражители неантигенной природы способны влиять на факторы врожденного иммунитета, достоверен и представляет несомненный интерес. Как свидетельствуют данные литературы, весьма значительный удельный вес имеют стресс и стрессогенные факторы, также не имеющие в своей основе антигенной природы, и прямо или косвенно влияющие на изменение врожденного иммунитета.

1.3 Краткосрочные экстремальные воздействия и факторы врожденного иммунитета

Из приведенной выше информации следует, что самые разнообразные воздействия на организм практически не сопоставимых параметров способны влиять на активность факторов иммунитета. С момента описания знаменитым Гансом Селье стресс-феномена свет увидели бесчисленные работы, которые продолжают наполнять содержанием и развивать учение о стрессе.

Сегодня имеются достаточно полные представления о вовлечении в стресс органов и систем целостного организма, в том числе и иммунной

системы. Изучению подвергнуты все виды стресса во всей полноте его развития, на их основе сформированы учение и рекомендации о профилактике стресса. Но на фоне столь масштабных исследований остается практически неизученным влияние острой краткосрочной соматической боли на иммунологическую реактивность организма.

На сегодняшний день более чем скромными представляются толкования целесообразности таких краткосрочных реакций. Исключение составляет, пожалуй, краткосрочная боль как сигнал опасности, позволяющий предотвратить повреждение или остановить его.

В свете сказанного представляет интерес исследование, в котором животные подвергались кратковременному воздействию стрессоров: однократной физической нагрузке, непродолжительной иммобилизации, краткосрочной гипоксии.

Выявлено, что такие стрессоры приводили к активации контактных факторов свертывания, и конечных этапов гемокоагуляции, но, что очень важно, реакция не завершилась образованием фибрина. Параллельно с активацией свертывающей системы наблюдалась активация противосвертывающей и фибринолитической систем. Авторы исследования трактуют эти факты как повышение готовности к остановке кровотечения, как превентивный ответ на возможные последствия действия стрессора (Шахматов И.И., Киселев В.И., 2010). Есть ли угроза кровотечения при действии стрессора, очевидно, есть, например, травма, разрыв сосудов в результате повышения артериального давления и т.п. Но так как такого осложнения нет, все параметры, характеризующие коагуляционные свойства крови, достаточно быстро возвращаются к норме.

Кратковременная физическая нагрузка ведет к увеличению количества нейтрофилов в периферической крови и, что особенно знаменательно, - к увеличению их энергообеспечения, тогда как после нагрузки содержание нейтрофилов и энергоснабжение приходят к норме. Очевидно, такая реакция выработалась в процессе эволюции, когда

физическая нагрузка была сопряжена с отражением атаки, повреждением ткани (Jones A.W., Davison G., 2019).

При острой кратковременной экспериментальной нормобарической гипоксии обнаружено увеличение метаболизма фенилаланина и тирозина, которые используются для биосинтеза катехоламинов. После непродолжительной гипоксии уровень упомянутых аминокислот возвращается к норме. Имела место превентивная реакция, направленная на возможную активацию биосинтеза катехоламинов (Черных А.А., 2013).

Наряду с этим выявлено, что краткосрочное стрессовое воздействие на организм крыс вызывает у них увеличение содержания катехоламинов в гипоталамусе и надпочечниках, что можно объяснить накоплением адаптивных резервов на случай дополнительного воздействия патогенного фактора. Авторы исследования доказывают это предположение, помещая животных с активированной симпатoadреналовой системой в условия гипокинезии и убеждаются, что они оказываются более стрессоустойчивыми (Темурьянц Н.А., Мартынюк В.С., Малыгина В.И., 2007). Как видим, был сформирован реальный потенциал, который понадобился и был реализован в механизме защиты от иммобилизационного стресса.

Можно с достаточной долей уверенности утверждать, что в вышеприведенных моделях краткосрочного стресс-воздействия могли быть выявлены и изменения со стороны факторов врожденного иммунитета, вектор которых направлен на их активацию

Исследованиями сегодня показано, что при острой кратковременной боли активируются факторы врожденного иммунитета, однако признаки активации нивелируются, в основном, в течение трехчасового наблюдения с момента болевого эксцесса (Овсяников В.Г. и др., 2014, 2015). Явление формирующейся функциональной готовности к отражению возможной антигенной атаки Алексеевой Н.С. было названо «синдромом функциональной готовности» (Алексеева Н.С., 2009).

Исходя из того, что боль – это чрезвычайный раздражитель, выдвижение рабочей гипотезы о возможности вовлечения факторов врожденного иммунитета в долорогенный процесс, не лишено основания. Эта реакция должна быть универсальной и, в частности, может обнаруживаться у животных (равно как и у человека) различного возраста, от рождения до глубокой старости, а если это так, то указанная реакция может иметь свои нюансы, в зависимости от возраста. Последнее положение базируется на том, что у животных разных возрастных групп реакции врожденного иммунитета в норме отнюдь не стандартны, они имеют свои онтогенетические особенности.

1.4 Возрастные особенности факторов врожденного иммунитета

Развитие иммунологической реактивности не сопряжено жестко с функциональными, психофизиологическими или анатомическими характеристикам индивидуума (Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е., 1996), хотя и зависит от них.

По образному выражению J.B. Solomon (1978), в динамике формирования иммунологической реактивности человека и животных прослеживаются «верстовые вехи», оттеняющие один период от другого характерного периода, как по общему развитию, так и по степени зрелости факторов иммунитета.

Первый такой период у человека прослеживается во внутриутробной жизни (8 – 12 недель). Второй – сразу после рождения, третий – в возрасте 3 – 6 месяцев жизни, когда практически исчерпываются пассивные адаптивные возможности. Четвертый период нами принято именовать как второй перекрест в лейкоцитарной формуле – это обычно возраст пяти лет. Пятый период отмечен всплеском уровня половых гормонов, которые активно влияют на иммунный статус в возрасте 12 – 15 лет. Затем следует достаточно стабильный период зрелости и, наконец, старческий возраст – период формирования естественного иммунодефицита.

В самом общем виде динамика развития иммунной системы характеризуется ее функциональной незрелостью, это у новорожденных (Yu H.R., Huang L.H., Li S.C., 2018; Yu J.C. et al., 2018), последующим прогрессивным развитием и сбалансированной инволюцией, затрагивающей все звенья иммунитета.

Это весьма приблизительная характеристика. Как справедливо замечает вышеупомянутый Стефани Д.В., функциональная иммунология развивающегося, зрелого и стареющего организма изучена недостаточно, т.е. материальный субстрат описан достаточно хорошо, а функция, ее особенности далеки от полноценного изучения и описания.

Анализ литературы по возрастным особенностям конкретных факторов врожденного иммунитета свидетельствует, что нейтрофилы плода обладают низкой функциональной активностью: имея хорошо развитые кислородзависимые механизмы киллинга, они обладают слабо адгезивными свойствами и хемотаксической активностью (Miller M.E., 1979), что во многом обусловлено недостаточной опсонизирующей активностью комплемента на этом этапе жизни.

Титова Н.Д. (2007), не отрицая факт сформированной фагоцитарной активности нейтрофилов плода, обращает внимание на незавершенный характер фагоцитоза и связывает это с недостаточной продукцией и активностью лизосомальных ферментов.

Немало работ посвящено нейтрофилам новорожденных. Достаточно категоричное заключение делают Л.А. Щеплягина и И.В. Круглова о том, что система фагоцитоза у новорожденных неразвита (Щеплягина Л.А., Круглова И.В., 2009), но и в целом недостаточно сформирована система врожденного иммунитета (Crofts K.F., Alexander-Miller M.A., 2020). Однако альтернативный и вполне обоснованный взгляд заключается в том, что функция нейтрофилов новорожденных практически сформирована, но у них снижена опсонизирующая функция сыворотки крови (Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д., 2000). Так эксперименты, проведенные на новорожденных

крысах, которым в исследуемые пробы добавляли кровь взрослых доноров, показали, что их нейтрофилы обретают способность к фагоцитозу и киллингу даже больше, чем у взрослых животных (Титова Н.Д., 2007). Именно недостаточно зрелые условия для обеспечения фагоцитоза дают основания говорить о его неполноценности (Кушнарера М.В. и др., 2016). У новорожденных переваривающая активность фагоцитов снижена и объясняется это сниженной активностью лизоцима, миелопероксидазы, катионных белков, лактоферрина, сохраняется такая недостаточность в течение полугода (Miller M.E., 1979; Казмирчук В.Е., Ковальчук Л.В., Мальцев Д.В., 2012). Недостаточность фагоцитоза связана с ограниченным объемом пула полноценных гранулоцитов, их сниженной способностью к хемотаксису и адгезии, низкими показателями микробицидности и, как следствие, низкой киллинговой активностью (Зайцева О.В., 2015; Абатуров А.Е. и др., 2016). В конце прошлого века Д.В. Стефани писал, что только через 2 – 3 недели после рождения подвижность лейкоцитов приближается к норме, а до этого она снижена (Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е., 1996).

Как видим, аргументы разные, объяснения отнюдь не дополняют друг друга, в лучшем случае носят самостоятельный характер, но все они сводятся к тому, что в период новорожденности функция фагоцитоза сформирована не полностью, особенно у детей в первые 3-6 месяцев жизни (Казмирчук В.Е., Ковальчук Л.В., Мальцев Д.В., 2012).

В дальнейшем, к 1 году, двигательная активность лейкоцитов повышена далеко не всегда (Троценко А.А., 2011), а у детей старших возрастных групп фагоциты достигают полноценной активности как у взрослых людей (Троценко А.А., 2011).

Изучение фагоцитарной активности в возрастной динамике показало, что чем старше особь, тем меньше у нее процент активно фагоцитирующих клеток, правда, это длительное время компенсируется за счет достаточной продукции активных форм кислорода (Василенок Л.А., Рустамбекова С.А., 2011).

Заслуживает внимания материал, изложенный в диссертационной работе Матуа А.З. (Матуа А.З., 2010), в которой показано, что с возрастом у обезьян количество лейкоцитов в периферической крови снижается, а больше всего их у неполовозрелых особей, однако в общей структуре лейкоцитов увеличивается содержание гранулоцитов по мере взросления и старения животных (Матуа А.З. и др., 2009). Отмечено, что с возрастом снижается миелопероксидазная активность и уровень катионных белков гранулоцитов приматов и своего минимума они достигают к старости.

У овец в возрасте до 3-х месяцев активность фагоцитов минимальна. В последующем она растет и достигает максимума в период полового созревания (Лаврова К.М., 2010). При этом процент активных лейкоцитов возрастает и по мере старения падает.

Фагоцитарный индекс, увеличившись в молодости, остается высоким до старости, т.е. нейтрофилы сохраняют свою поглотительную способность, киллинговая активность достигнет максимума в молодости и постепенно снижается к старости (Ревнивых И.Ю., 2003).

Сведения о возрастных особенностях продукции и активности лизоцима не столь разнообразны и противоречивы, как в предыдущем описании фагоцитарной активности.

Доминируют факты, свидетельствующие о высоком содержании лизоцима в периферической крови к моменту рождения относительно взрослых особей (Казмирчук В.Е., Ковальчук Л.В., Мальцев Д.В., 2012; Гришина Т.И., Филатова Г.А., 2013), а также точка зрения, что в период грудного вскармливания у новорожденных активность лизоцима продолжает оставаться на высоком уровне. Объясняя это тем, что лизоцим поступает в организм с молозивом и молоком матери Воронцов И.М., Мазурин А.В. (2009). Карамаева А.С., Зайцев В.В. (2011), не разделяют точку зрения о высоком уровне лизоцима в крови к моменту рождения, но приводят аргументы в пользу того, что у новорожденных при естественном

вскармливания лизоцим появляется сразу и в количествах больших, чем у взрослых особей.

Между тем Д.В. Стефани обнаружил лизоцим в пуповинной крови в концентрациях, превышающих значения взрослых людей, но его исследования говорят о том, что уже к 7 – 8 дню после рождения активность лизоцима сопоставима при сравнении с взрослыми людьми (Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е., 1996).

Зайцев В.В. с соавторами изучал активность лизоцима у хряков и показал, что у половозрелых животных (24 месяца) активность лизоцима выше, чем в период полового созревания (6 мес.), а к старости она падает (Зайцев В.В., Сергеева С.А., Зайцева Л.М., 2008).

Обследование детей в возрасте 7 – 15 лет на предмет содержания лизоцима в биологических жидкостях выявило линейную зависимость: чем старше ребенок, тем выше у него содержание лизоцима в периферической крови (Запорожская-Абрамова Е.С., Косырева Т.Ф., 2011).

Во всех исследованиях доминирует взгляд о том, что происходит снижение концентрации лизоцима у пожилых лиц и, если исключить некоторые разногласия по поводу активности лизоцима в раннем онтогенезе, то по завершении его отмечается линейная зависимость: вектор содержания субстрата меняет свое направление с возрастом в сторону снижения активности данного фермента.

Самостоятельный интерес представляет С3-компонент комплемента, так как система комплемента обеспечивает иммунологическую защиту особей за счет формирования мембраноатакующего комплекса, а также через активацию других факторов врожденного иммунитета. В частности, известно, что уже к шестой неделе внутриутробной жизни в тканях эмбриона обнаруживается комплемент, а к десятой неделе он определяется в его крови (Gitlin D., Biasucci A., 1969; Kihler P.F., 1975; Girardi G., Lingo J.J., Fleming S.D., Regal J.F., 2020).

Первым синтезируется С3-компонент комплемента, а ко второй половине беременности определяются уже все компоненты комплемента, благодаря их усиленному синтезу в печени, тимусе, в толстом кишечнике (Титова Н.Д., 2007). У крыс к моменту рождения уже имеются все компоненты комплемента, но их активность не превышает 50% активности взрослых животных (Титова Н.Д., 2007), а по некоторым данным 50-80% (Кашкин К.П., Дмитриева Л.Л., 2000; Зайцева О.В., 2015). Таким образом, у новорожденных наблюдается недостаточная функция системы комплемента, что препятствует обеспечению нормальной опсонизирующей функции плазмы крови. Через неделю после рождения содержание комплемента нарастает и к месячному возрасту практически не отличается от взрослых (Титова Н.Д., 2007; Гришина Т.И., Филатова Г.А., 2013).

Дальнейшая динамика изменения содержания комплемента авторами трактуется неоднозначно. Так, исследования, проведенные на коровах, свидетельствуют о том, что уровень комплемента в сыворотке крови удивительно стабилен (Карамеева А.С., Зайцев В.В., 2011). Показано также, что у половозрелых крыс концентрация С3-компонента комплемента выше, чем у старых, но старые лучше, динамичнее реагируют на факторы активации этой фракции (Коваленко Т.И. и др., 2015).

Назаренко Г.И., описывая динамику содержания белков системы комплемента (С3-компонент) в онтогенезе, описывает нарастание данного компонента до 8 лет, потом его уровень снижается, а к старости вновь нарастает (Назаренко Г.И., Кишкун А.А., 2006). В известной мере феномен высокого содержания и высокой активности комплемента у пожилых людей объясняется тем фактом, что у них прогрессирует атеросклероз, а по современным данным этот процесс связан с участием комплемента (Вельков В.В., 2010; Pilely K., 2017; Drapkina O.M., Gegenava V.B., Fomin V.V., 2018). Однако, по мнению Зурочка А.В. с соавторами (2011), у людей гемолитическая активность комплемента и продуктов его расщепления (С3а

и С5а) падает и достигает максимального снижения в возрасте, превысившем семидесятипятилетний рубеж.

Данные литературы достаточно определенно свидетельствует о том, что С-реактивный белок в крови здорового организма присутствует на некотором стабильном базальном уровне и его содержание практически не меняется в течение жизни (Wetterö J. et al., 2020), но есть сведения, что к старости базальная выработка СРБ удваивается (Hutchinson W.L. et al., 2000).

Вне зависимости от возраста СРБ весьма реактогенен, его концентрация буквально в течение 6 часов может увеличиваться в 1000 раз, правда, если раздражение не связано с инфекцией – реакция менее выражена (Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е., 1996). Другие факторы врожденного иммунитета, их уровень в крови также коррелируют с возрастом, это касается, в частности, продукции интерферонов и катионных белков. Так Казмирчук В.Е. указывает на то, что к моменту рождения у плода человека синтезируется интерферон в достаточно больших концентрациях, но в последующем их биосинтез падает и достигает нормальных значений только к двенадцатилетнему возрасту (Казмирчук В.Е., Ковальчук Л.В., Мальцев Д.В., 2012). Самостоятельный интерес представляют данные о том, что у плода синтезируется в значительных количествах только α -интерферон, тогда как γ -интерферон в небольшом количестве обнаружен у грудных детей, что не позволяет эффективно противостоять вирусной инфекции. В возрасте 1-3 месяца клетки периферической крови продуцируют ИФН в 9 раз меньше, а от года до трех лет – в 6 раз меньше, чем те же клетки взрослого человека (Кушнарера М.В. и др., 2016). К трем годам продуцируется и α – и γ – интерферон, но в количествах ниже, чем у взрослых (Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е., 1996), и только к 12 годам, как сказано выше, достигает уровня взрослого человека и сохраняет его в течение жизни (Малиновская В.В., 2012).

У пожилых и старых людей повышается продукция ФНО α , контролируемая ИФН γ (Maslyanko R.P. et al, 2014). Эти данные представляют

интерес с точки зрения того, что у детей уровень ИФН γ снижен, и особенно - у детей раннего возраста (Зайцева О.В., 2015).

Исследования, выполненные в стандартных условиях на одном виде животных (морские млекопитающие) в разных возрастных группах показали, что содержание в крови антимикробных пептидов также нарастает по мере взросления индивидуума, тогда как по мере старения их продукция снижается (Жаркова М.С. и др., 2014). Научные факты, доказывающие связь факторов врожденного иммунитета с возрастом, вполне могут определить особенность проявлений «доиммунных» механизмов в ответ на острое аллогенное воздействие, что придает перспективе исследования обнадеживающий характер.

В целом проведенный анализ научной литературы свидетельствует о том, что сведения о вовлечении факторов врожденного иммунитета в процессы, не связанные с антигенной агрессией, крайне разрознены, не систематизированы и порой носят противоречивый характер. Нет оснований также говорить о едином взгляде на возрастные особенности характеристики факторов врожденного иммунитета, как по их набору, так и свойствам.

Тем не менее, изложенная информация позволяет сделать заключения:

1. Факторы врожденного иммунитета в принципе могут реагировать на раздражители неантигенной природы.

2. Возрастные особенности исследуемых субъектов сказываются определенным (и далеко не стандартным) образом на количественной и качественной характеристике факторов врожденного иммунитета.

Приведенные обобщения дают основания ожидать вовлечение факторов врожденного иммунитета в острый, кратковременный аллогенный процесс, при этом эффект реагирования будет зависеть от возрастных особенностей подопытных животных. Учитывая, что при боли как соматическом стрессе, имеет место значительная активация симпатoadреналовой, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, изменения со стороны противоболевой системы следует обосновано ожидать

вовлечения в аллогенный процесс гуморальных и клеточных врожденных механизмов защиты.

1.5 Феномен боли: вехи познания.

Проблема боли всегда остается актуальной. Следы древних цивилизаций указывают на то, что уже тогда использовались технологии, облегчающие боль: тепловые ванны, солнечное прогревание, активное воздействие на определенные точки организма. Если проследить весь путь изучения боли, то он, прежде всего, направлен на обезболивание, т.е. удовлетворение потребности человека в снятии эмоционально-негативного воздействия, снижающего качество жизни.

С другой стороны, эмпирическое наблюдение за людьми, страдающими аналгией, убеждало, что отсутствие восприятия боли ведет к очень тягостным последствиям вплоть до смерти, особенно наглядно это прослеживалось у больных лепрой.

Так возникло двойственное отношение к боли. С одной стороны, осознание ее необходимости как сигнальной физиологической функции, с другой – неприятие как источника страданий.

Сегодня боль представляет собой не только медико-биологическую, но и серьезную социальную проблему.

Ущерб экономике, наносимый развитым странам от нетрудоспособности граждан, испытывающих боль, не поддается учету. Боль не только затрагивает интересы конкретного человека, но и тех, кто сострадает больному, поддерживает его морально, физически и материально, в результате сам вовлекается в систему социального реагирования на страдания человека. Это обстоятельство придает проблеме боли государственное значение, обретает характер социального заказа (Крушина О.В., 2011; Lee Y.C., 2013).

Боль сопровождает многие заболевания, но и сама может стать источником, этиологическим фактором развития заболеваний (Raffaelli W., Arnaudo E., 2017).

В механизмах боли очень тонкой является грань, где этот процесс является профилактирующим возможное серьезное повреждение, и где становится повреждающим фактором. Именно поэтому в доступной литературе имеются полярные взгляды ученых на алгогенный процесс.

Заслуживает, с нашей точки зрения, определение боли, которое дает профессор Овсянников В.Г. (2003). Он полагает, что это эволюционно выработанная реакция. Для боли характерно её эмоционально-негативное восприятие субъектом, на фоне которого прослеживаются вегетативные, моторные, психогенные реакции. Развитие боли активирует антиноцицептивную систему, что создает благоприятные условия для успешной репарации поврежденных структур целостного организма.

Не менее категоричны И.П. Назаров и Н.И. Нечипуренко в своей противоположной точке зрения. Профессора полагают, что любая острая боль является физиологической (полезной болью), ибо она несет на себе сигнальную функцию о повреждении или возможном повреждении организма интенсивными раздражителями и, тем самым, позволяет мобилизовать резервы для противостояния последствиям повреждения или уклониться от него, например, убежать (Назаров И.П., 2006; Нечипуренко Н.И., 2012).

Признанные авторитеты в теории алгологии, разграничивают и четко формулируют понятия боли, как физиологической реакции и патологической хронической боли (Решетняк В.К., Кукушкин М.Л., 2015; Кукушкин М.Л. и др., 2018; Яхно Н.Н. и др., 2020).

Приведенные описания боли по определению не могут быть исчерпывающими. И не с точки зрения полноты вербального охвата явления, а по вполне принципиальным соображениям. Вопрос в том, что превалирует и на каком этапе. В пользу взгляда проф. Овсянникова В.Г. свидетельствует

то, что любая боль, в том числе и острая, вызывает реакции, которые становятся ее содержанием: подъем АД, увеличение ЧСС, дыхания, выброс гормонов и пр. Существует полярный взгляд о сигнально-мобилизующей функции боли. Ведь уклонение от опасности и мобилизация сил на преодоление повреждения под влиянием боли — это тоже факт.

Отрицать категорически факт физиологической боли, равно как и настаивать на нем, значит придерживаться ортодоксальных позиций.

При всей своей негативной окраске родовая боль позволяет контролировать динамику родов (Чистик Т.В., 2016), приводит к выбросу эндорфинов, которые помогают ребенку преодолеть родовой стресс (Jiang G.X. et al., 2019), и в этом смысле она, боль, физиологическая.

Острая боль формирует в организме реакции, направленные на его защиту от повреждения и мобилизацию функциональных возможностей индивидуума к его адаптации в сложившейся или угрожающей ситуации.

На последнем, на повышении адаптивных свойств организма, хотелось бы сделать акцент, т.к. этот теоретический посыл лег в основу излагаемого исследования.

Все авторитетные исследователи, посвятившие свои труды изучению боли, дают свое определение этому феномену. Достаточно сослаться на Чарльза Шеррингтона (Sherrington Ch.Sc., 1916) - полагают, что это ему принадлежит афоризм: «Боль – сторожевой пес здоровья», а не древним грекам. Определения боли Артура Викторовича Вальдмана (1976), Николая Николаевича Яхно (2009), Александра Моисеевича Вейна (1999), Григория Наумовича Кассиль (1975) и многих других разнятся вариациями. Самое же общее, с чем соглашаются все исследователи, что боль неприятный сенсорный и эмоциональный опыт, связанный с реальной или возможной альтерацией структурных элементов органа (Merskey H., Bogduk N., 1994). Повторим – неприятное чувство. Именно эмоциональная составляющая феномена боли является мощнейшим мотивом изучения его механизма. Вполне правомерно, что изучение боли обрело характер социального заказа.

Всесторонне изучена этиология боли вне зависимости от ее вида. По сути, есть два фактора, лежащие в основе формирования боли: либо снижение функциональной активности антиноцицептивной системы, либо аллогенное воздействие. Под последним следует понимать любой раздражитель: физический, химический, биологический, психогенный, если он по своим характеристикам достигает порога раздражения ноцицепторов. Следует оговориться, что раздражители, имеющие одну и ту же характеристику, у одних индивидуумов могут вызвать боль, у других – нет. Но это уже вопрос реактивности, порога болевой чувствительности, т.е. условий возникновения боли.

Описана блокада медиаторов антиноцицептивной системы иммуноглобулинами. Благодаря чему боль обостряется и становится длительной (Игонькина С.И. и др., 2016).

Установлено, что экзогенное введение ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО воспроизводит болевой синдром (Евсеев В.А., Игонькина С.И., Ветрилэ Л.А., 2003). К ряду долорогенных факторов относят так же СРБ, ИЛ-4 (Generaal E. et al., 2014).

Можно с большой долей уверенности говорить, что на сегодняшний день тема этиологии боли закрыта или, по крайней мере, приближается к своему завершению. Сложнее дело обстоит с механизмом и формирования боли.

Накоплен обширный материал по этому вопросу.

Определены триггерные механизмы боли. Достаточно глубоко изучен морфологический субстрат боли (рисунок 1).

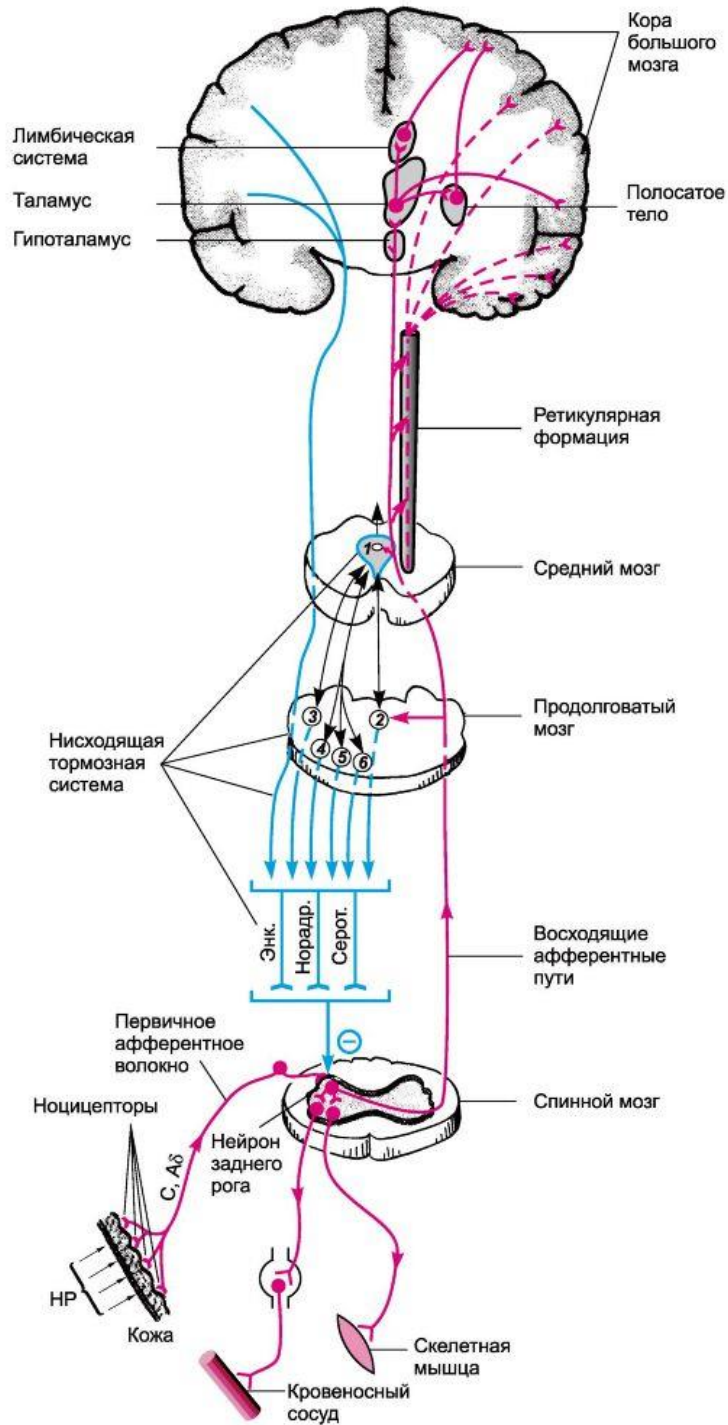


Рисунок 1 – Пути проведения раздражения при формировании боли.

По Харкевичу Д.А. (2010)

Н.Н. Яхно (2009) подводит итоги исследований, проведенных в 20 веке. По его словам, экспериментальным путем выявлены структуры, воспринимающие боль – свободные окончания нервов, выполняющие роль рецепторов. Установлена роль А-дельта и С-волокон, как первичных

проводников болевого сигнала, выявлены восходящие пути проведения аллогенного сигнала вплоть до высших отделов ЦНС, обеспечивающих перцепцию, через вторую сигнальную систему – ее осмысленное восприятие и ожидание. Определен биохимический субстрат боли, а именно нейромедиаторы, а также нейромодуляторы, участвующие в передаче и в восприятии боли (Яхно Н.Н., 2009). Что касается перцепции, то можно считать доказанной роль коры головного мозга в ее генезе (Решетняк В.К., Решетняк Д.В., 2014).

Остается актуальной «теория воротного контроля боли» (Melzak R., Wall P., 1965). Согласно этой теории, под влиянием возбуждения толстых афферентных волокон на уровне задних рогов спинного мозга происходит торможение нейронального проведения болевых импульсов – закрытие входа, «ворот». При возбуждении же нейронов задних рогов активируются тонкие ноцицептивные афференты – вход для болевого импульса открыт. Основные события генерации торможения разворачиваются на уровне желатинозной субстанции спинного мозга и обеспечиваются тормозным влиянием энкефалинов на пресинаптические мембраны.

Теория Рональда Мельзака и Патрика Уолла вызвала пристальный интерес и критику (Calvey T.N., Williams N.E., 2007; Catala E., Genove M., Alliaga L., 1996; Каттерал У., Мэки К., 2006).

Под влиянием критики и по результатам дальнейших исследований авторы внесли поправки к своим взглядам.

Привлекательность теории «воротного контроля» не обошла и нашу страну. Она нашла свое развитие в трудах одного из ярких патофизиологов Г.Н. Крыжановского (1997, 1999, 2000).

На сегодняшний день достаточно глубоко изучена биохимия боли, выделены медиаторы боли, которые прямо, а чаще опосредованно вовлекаются в аллогенный процесс. Это не означает, что исследования завершены. Мы касаемся этой темы не ради расшифровки биохимической структуры медиаторов, а по другим мотивам.

Во-первых, в общем обзоре учения о боли следует показать по каким направлениям достигнуты успехи на пути построения теории боли.

Во-вторых, медиаторы и модуляторы боли принимают участие не только в долорогенном процессе, но и в механизмах воспаления, а там, где воспаление, там предполагается участие факторов иммунитета. Одни и те же субстанции задействованы в триединый процесс: боль, воспаление, иммунитет.

По данным Сазонова В.Ф. (2017) известно не менее трех десятков медиаторов боли, но только семь из них: глутамат, глицин, ацетилхолин, ГАМК, дофамин, норадреналин, серотонин, изучены достаточно хорошо.

Деление на медиаторы и модуляторы боли весьма условно. Ряд из них может участвовать в обоих процессах. Тем не менее, считается, что медиатор передает на клетку – мишень либо возбуждение, либо торможение. Медиаторы адресно действуют на ионотропные рецепторы, а модуляторы определяют интенсивность метаболического процесса (действуют на метаботропные рецепторы) (Сазонов В.Ф., 2017).

Деление на медиаторы и модуляторы не всегда бывает корректным. Поэтому Дж. Эдвард Морган предпочитает термин трансммиттеры и выделяет основные из них: субстанция Р, пептид, ассоциированный с геном кальцитонина (CGRP), глутамат, аспартат, АТФ, соматостатин, ацетилхолин, энкефалины, эндорфин – β , норадреналин, аденозин, серотонин, ГАМК, глицин. При этом первые пять вызывают сенситизацию структур боли, остальные – угнетают (Дж. Эдвард Морган – мл., Мэрил С., 2001). Представляется заслуживающей внимания классификация трансммиттеров в зависимости от уровня их приложения и получаемого эффекта. Долорогенные факторы периферического приложения: гистамин, кинины, ПГ, оксид азота, серотонин, АЦХ, K^+ , аденозин. Они вызывают сенситизацию рецепторов. Передачу болевых импульсов выполняют субстанция Р, серотонин, энкефалины, нейрокинин А и В, CGRP, соматостатин, аспартат, глутамат.

В отдельную группу выделены опиоды: энкефалины, β – эндорфин, динорфин (Каратаев А.Е., Каратаев Д.Е., Давыдов О.С., 2016).

Овсянников В.Г. (2003) выделяет нейротрансмиттеры – антагонисты в зависимости от уровня действия на нервную систему (Овсянников В.Г., 2003).

Как видим, нет жесткой общепринятой классификации, а значит, что эффекты нейротрансмиттеров изучены не до конца.

Сегодня уже изучение механизмов боли не ограничивается идентификацией медиаторов и модуляторов боли, нейротрансмиттеров в широком их понимании.

Исследование «опустилось» на генетический уровень. Всего десятилетие назад впервые был идентифицирован ген, контролирующий восприятие боли у человека. Ген, которому присвоен маркер *GCH1*. Этот ген кодирует биосинтез посредников, заинтересованных в образовании ряда нейротрансмиттеров.

Вариации этого гена отличает людей по уровню восприятия боли.

Идентифицированы гены, которые кодируют субъединицы кальциевых, натриевых и других ионных каналов, участвующих в движении болевого сигнала. Даже незначительные вариации в структуре этих генов существенно влияют на динамику болевого симптомокомплекса (Балашова Т.В. и др., 2012).

Перечисленные гены и медиаторы имеют не только аллогенный эффект. Они еще и модулируют воспаление.

В малых дозах катехоламины стимулируют фагоцитоз (Гордиенко А.Н., 1949). Установлена роль субстанции P – липополисахарида (Mashaghi A. et al. 2016) в формировании аллогенной реакции (Кучер А.Н., 2020).

Описанные параллели дают основание полагать, что боль неизбежно отражается на функциональном состоянии системы иммунитета, в частности, факторов неспецифической защиты – врожденного иммунитета.

Изучению механизмов боли, как видим, придается большое значение. Но это изучение направлено, главным образом, на обоснование и реализацию методов лечения и профилактики боли. Цель исключительно важная, она основана на социальном заказе общества. Вообще человек всегда страдал от боли. До нас дошли сведения, в том числе и зафиксированные письменно, что уже в 5-3 веке д.н.э. в Древнем Египте, Древней Индии, Древнем Китае, в Древней Греции и Риме был накоплен опыт обезболивания. Наиболее сильное обезболивающее влияние оказывали растения, в состав которых входил опий.

Обширнейший арсенал обезболивающих средств подобран или разработан на основе знаний механизма формирования боли.

Но за чрезвычайно значимой проблемой боли остается менее востребованным изучение целесообразности боли, ее позитивного компонента, которым природа расплачивается за причиненные страдания.

Сегодня достаточно изучены реакции организма на боль, такие как повышение энергообразования, активация дыхания и сердечной деятельности, активация гуморального звена управления. В рамках учения о стрессе, они прослежены от активации до истощения. Но стрессоры не всегда работают полномасштабно. Их действия и эффекты могут быть краткосрочны. Что это за эффекты, в чем их целесообразность? На эти вопросы еще предстоит ответить.

1.6 Эффекты боли на иммунную систему

Болевой стимул сопровождается формированием ориентировочных и оборонительных реакций, активацией функции органов и систем. Эти эффекты, их механизмы не вполне изучены.

Наиболее систематичные знания об эффектах боли сформировались в XX веке. Очевидно, никогда не потеряют интерес труды Дионесова С. М. и Кассиль Г.Н. С.М. Дионесов – ученик Л.А. Орбели опубликовал в 1963 году свой известный труд об эффектах боли (Дионесов С.М., 1963). Г.Н. Кассиль,

выходец из научной школы Л.С. Штерн ученого – физиолога и биохимика с мировым именем в 1975 г издал труд «Наука о боли». Оба труда имеют весьма примечательную особенность, так как в них прослеживается физиологический метод экспериментального исследования боли. Физиологический метод, широко внедренный в практику экспериментальных исследований у нас в стране самим И.П. Павловым, позволил установить роль конкретных органов и систем в формировании патологических процессов. Тогда еще не шел разговор о клеточном, субклеточном, молекулярных уровнях изучения вовлечения органов и систем в изучаемый процесс, а потому полученные знания отличались своими объемностью, рельефностью и конкретностью. Названные труды представляют собой образец академичности в науке, формируют целостное представление о патологическом процессе (о боли), позволяют систематизировать знания, выстраивать единую концепцию. В частности, показано, что боль вызывает одно- или разнонаправленные изменения хронотропного, инотропного и батмотропного эффекта со стороны сердца, увеличивает потребление им кислорода, благодаря чему сформировалось представление о видах боли, дозозависимости, времени экспозиции. Авторами оценивается влияние боли на кровообращение в виде увеличения ОПСС и как следствие - подъем артериального давления. Повышенные запросы в обеспечении органов и систем кислородом, а также необходимость дополнительной стимуляции дыхательного центра приводят к накоплению CO_2 и, как следствие, к увеличению минутного объема дыхания, что ведет к увеличению оксигенации крови и доставки ее к жизненно важным органам. Адренергические эффекты, или как тогда было принято говорить активация симпатической нервной системы, вызывают депрессию пищеварения за счет подавления моторной функции при одновременном повышении тонуса сфинктеров ЖКТ, а почки отзываются на болевое раздражение анурией.

Тогда же в систему знаний прочно вошло представление о катаболической роли глюкокортикоидов в ответ на боль (описывался этот

эффект главным образом в ключе изучения механизмов стресса), в то время как анаболические эффекты подавляются. Кровь также реагирует на боль - угнетением системы антикоагулянтов и повышением адгезивности тромбоцитов.

Названные труды дают представления о реакциях целостного организма на боль.

В последующем благодаря трудам Яхно Н.Н., Кукушкина М.Л., Овсянникова В.Г., формируется более углубленное изучение эффектов боли, когда предметом исследования становятся обменные процессы на клеточном и субклеточном уровне.

По данным О.В. Корпачевой болевая афферентация при травматизации грудной клетки является причиной развития аритмий (Корпачева О.В., 2007).

Боль стенокардической природы провоцирует возникновение одышки. При этом выявлена прямая зависимость между выраженностью боли и интенсивностью одышки (Зенкина О.В., Воронин Н.И., 2017).

Острая висцеральная боль влияет на обмен катехоламинов в генеративной сфере самок крыс (Вартанян Э.Э., 2002). Каракулова Ю.В. наблюдала снижение содержания серотонина в плазме крови у людей (Каракулова Ю.В., Шутов А.А., 2006).

С помощью электрофизиологического анализа, в частности, регистрации вызванных потенциалов было установлено влияние боли на когнитивные процессы, а именно, их угнетение (Кузнецова Е.А., 2013).

Позже с исследованием теста последовательного соединения цифр и букв и критериев памяти было выявлено, что у больных, заболевания которых сопровождались болевым синдромом, нарушалась гибкость мышления, скорость обработки символов, несущих информацию, запоминание (Беляев Р.А. и др., 2014).

Представляется интересным факт влияния боли на самую ноцицептивную систему. Показано, что моделирование боли посредством активации 5 – HT_{1A} рецепторов приводит к сенситизации ее восприятия в

последующей жизни экспериментальных животных (Буткевич И.П. и др., 2016).

Систематизированы вегетативные реакции на боль, динамика артериального давления и моторики миокарда, феномены нарушения микроциркуляции, механизмы дисрегуляции функционирования внутренних органов, желез внутренней секреции, психопатологические реакции (Regmi B., Shah M.K., 2020).

Однако при всей широте научных исследований в трудах упомянутых авторов не нашлось места описанию особенностей функционирования иммунной системы в условиях болевой атаки. Отмечено лишь, что боль угнетает клетки ретикулоэндотелиальной системы (РЭС), приводит к лейкоцитозу и снижению уровня лимфоцитов.

Ранее многие отклонения в деятельности органов и систем вовсе не ассоциировались с болью. Сегодня появились доказательства этому факту, в частности, по отношению к боли: боль может изменять экспрессию генов в Т-лимфоцитах, что носит повреждающий характер (Massart R. et al., 2016).

На эффекты боли может оказывать влияние генетическая организация клеток, которые становятся мишенью боли. Установлено, что ген, кодирующий биосинтез фермента катехол-О-метилтрансфераза имеет функциональные полиморфизмы, что определяет характер метаболизма катехоламинов, а отсюда и их эффектов, в т.ч. и реакцию на саму боль, и даже на эффективность терапии обезболивающими средствами (Спасова А.П., Барышева О.Ю., Тихова Г.П., 2017). Кроме того, на уровень болевого ощущения влияет степень экспрессии гена mTOR с его избыточной или недостаточной активностью (Четина Е.В. и др., 2016).

Одним из любопытнейших эффектов боли является ее влияние на модификацию самого долорогенного процесса. Болевой стимул через систему последовательного вовлечения в аллогенный процесс ряда цитокинов - ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИФН- γ , простагландинов и других связанных с болью биологически активных веществ, влияющих на болевые

рецепторы, повышающих возбудимость нейронов, составляющих путь движения болевого сигнала (Василенко А.М., Захарова Л.А., 2000; Huang J. et al., 2020).

В литературе приводятся множественные доказательства того, что боль может влиять на систему иммунитета. Эти факты рассматриваются в едином ключе по оси «боль – стресс», но с вполне ожидаемым результатом – болевое воздействие подавляет антителогенез (Шилов Д.Ю., Шилов Ю.И., 2012), вызывает лимфопению, в последующем сменяющуюся лимфоцитозом (Шилов Ю.И., Орлова Е.Г., 2004), с появлением участков гибели лимфоцитов в тимусе у крыс (Маткина О.В., 2014).

Заслуживает внимание доказательное описание рецепторов, общих для обеспечения иммунологического контроля и механизмов формирования боли, например, адренорецепторов (Василенко И.А., Рустембекова С.А., 2011; Евсеев В.А., Игонькина С.И., Ветрилэ Л.А., 2003; Xu M. et al., 2020).

Сегодня все больше накапливается сведений о конкретных молекулярных механизмах влияния боли на иммунитет. Так, субстанция Р стимулирует миграцию нейтрофилов, повышает цитотоксичность натуральных киллеров (Гариб Ф.Ю., Ризопулу А.П., 2015). Установлено, что опиоидные пептиды, - осуществляют конкретную роль в модификации кислородзависимой бактерицидности нейтрофилов, активируют спонтанную и подавляют индуцированную зимозаном реакцию восстановления нитросинего тетразолия (НСТ), стимулируют секрецию интерферона- γ гранулоцитами, продукцию ИЛ-4 ИЛ-1 β , угнетает продукцию ИЛ-8 (Гейн С.В., Горшкова К.Г., 2012).

Более чем полвека назад уже были публикации о том, что болевой стимул повышает иммунитет в целом, отдельно описано повышение фагоцитарной активности клеток, обеспечивающих механизмы врожденного иммунитета (Верещагин А.П., 1958; Дионесов С.М., 1963). Позже было показано, что острая боль сопровождается изменением содержания таких регуляторов иммунного ответа, как ИФН- γ , ФНО- α и ряда других цитокинов

(Chirathaworn C. et al., 2021), а краткосрочный эмоциональный болевой синдром повышает активность макрофагов у крыс (Мамылина Н.В., Семченко А.А., 2018).

Тем не менее, среди всех эффектов боли иммуотропные ее эффекты представлены крайне недостаточно. В общем объеме информации превалирует описание влияния хронической боли на иммунитет, общим результатом которой является подавление как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Так во второй половине ушедшего века были опубликованы работы, свидетельствующие об иммуносупрессирующем влиянии боли (Ruhrmann S. et al., 2020). Показано, что болевые воздействия подавляют активность натуральных киллеров, которые в норме препятствуют метастазированию опухоли (Jiang W. et al., 2017; Baral P. et al, 2018; Chang W.K. et al., 2019; DaCosta M.L., Redmond H.R., Bouchier Hayes D.J., 1998). Под влиянием боли активируется продукция провоспалительного цитокина - ИЛ-6, который влияет на функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковых взаимоотношений, а глюкокортикоиды, в свою очередь, модифицируют ответ факторов как врожденного, так и адаптивного иммунитета (Ingawale D.K., Mandlik S.K., 2020; Shimba A., Ikuta K., 2020).

В доступной нам литературе практически нет сведений о наиболее ранних эффектах влияния острой боли на иммунный ответ и, в частности, на механизмы врожденного иммунитета, об особенностях вовлечения факторов врожденного иммунитета в аллогенный процесс в онтогенезе, что определяет актуальность исследований в этом направлении.

Данные литературы позволяют констатировать, что на сегодняшний день:

- а) достаточно глубоко изучена этиология боли;
- б) весьма подробно исследован и описан морфологический субстрат боли от рецепторов восприятия до коркового анализатора, где боль окончательно оформляется в субъективное неприятное чувство;

в) накоплен обширный материал о биохимии боли, и он постоянно пополняется;

г) описаны эффекты боли по отношению к органам и системам целостного организма;

д) определен триединый комплекс реагирования на боль со стороны нервной, эндокринной, иммунной системы;

е) крайне малое число работ посвящено механизмам вовлечения факторов врожденного иммунитета в ответ на острое болевое воздействие;

ж) боль является важным фактором активации различных звеньев антиноцицептивной системы, однако детальный анализ гуморальных механизмов антиноцицепции нуждается в дальнейшем углубленном изучении.

Между тем:

а) в то время как по результатам исследования доминируют знания о вовлечении в долорогенный процесс механизмов адаптивного иммунитета, механизмам врожденного иммунитета уделено более скромное внимание;

б) практически отсутствуют работы, освещающие реакцию факторов врожденного иммунитета на острую кратковременную соматическую боль, не повлекшую выраженной альтерации тканей;

в) имеет место дефицит знаний о механизмах вовлечении факторов врожденного иммунитета в эпизод острой кратковременной соматической боли;

г) полностью отсутствует в доступной нам литературе сравнительный анализ онтогенетических особенностей реакции факторов врожденного иммунитета на острую кратковременную соматическую боль по результатам комплексного исследования в стандартных условиях;

д) при исследовании иммуотропных эффектов острой боли несомненный интерес представляют такие гуморальные факторы как лизоцим, С – реактивный белок, комплемент (его С3 компонент),

антимикробные пептиды (α -дефензин), и клеточные - фагоциты (нейтрофилы), как наиболее хорошо изученные и доступные в определении с помощью отработанных технологий.

Последнее обстоятельство представляет самостоятельный интерес и положено в основу исследования. При этом предполагается выявить позитивный компонент в реакции факторов врожденного иммунитета на острую кратковременную соматическую боль, а главное, приняв во внимание онтогенетические особенности факторов врожденного иммунитета, расширить знания о возрастных особенностях вовлечения факторов врожденного иммунитета в механизме острой соматической боли.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Характеристика объекта и серий исследований

Выполнено 1379 исследований, объектом исследования служили 1982 белых беспородных крыс, объединенных в пять групп по возрасту: новорожденные (3-4 дневные), прозревшие (12-15 дневные) - к этому времени у них открываются глаза, месячные (30-35 дневные), половозрелые (2-5 месячные) и старые (старше 12 месяцев), причем в первых трех группах половые различия не учитывались, а в остальных группах участвовали самцы. Такое деление основано на периодизации, предложенной Западнюк И.П. (1983):

- 1-7 суток – период новорожденности;
- 12-15 дней – период детства (открытие глаз у крысят);
- 30-35 дней – ранний препубертатный период;
- 2-5 месяц жизни – период половой зрелости;
- более 18 месяцев – период наступления менопаузы (старые).

Воспроизводство потомства и наблюдения за ним осуществлялось в виварии, где поддерживались температурный и световой режим, режим питания и содержания в соответствии с требованиями к организации работы вивария («Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований» (1989); приказ Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики»).

Реализации поставленных задач были подчинены семь серий экспериментов.

I серия посвящена исследованию компонентов врожденного иммунитета у **новорожденных** животных. Данная серия включала 4 группы экспериментов:

1 группа – исследование активности лизоцима;

2 группа – исследование СРБ;

3 группа – определение С3 компонента;

4 группа – определение фагоцитарной активности нейтрофилов и уровня дефензинов- α .

II серия направлена на исследование компонентов врожденного иммунитета у **прозревших** животных. Данная серия включала 4 группы экспериментов:

5 группа – исследование активности лизоцима;

6 группа – исследование СРБ;

7 группа – определение С3 компонента;

8 группа – определение фагоцитарной активности нейтрофилов и уровня дефензинов- α .

III серия направлена на изучение компонентов врожденного иммунитета у крыс **месячного возраста**. Данная серия включала 4 группы экспериментов:

9 группа – исследование активности лизоцима;

10 группа – исследование СРБ;

11 группа – определение С3 компонента;

12 группа – определение фагоцитарной активности нейтрофилов и уровня дефензинов- α .

IV серия посвящена изучению компонентов врожденного иммунитета у молодых **половозрелых** самцов. Данная серия включала 4 группы экспериментов:

13 группа – исследование активности лизоцима;

14 группа – исследование СРБ;

15 группа – определение С3 компонента компонента;

16 группа – определение фагоцитарной активности нейтрофилов и уровня дефензинов- α .

V серия посвящена исследованию компонентов врожденного иммунитета у **старых** самцов крыс. Данная серия включала 4 группы

экспериментов:

- 17 группа – исследование активности лизоцима;
- 18 группа – исследование СРБ;
- 19 группа – определение С3 компонента комплемента;
- 20 группа – определение фагоцитарной активности нейтрофилов и уровня дефензинов- α .

В каждой группе экспериментов было выделено 6 подгрупп: контрольная и после болевого воздействия через 2, 30, 60, 120 и 180 минут.

VI серия посвящена исследованию компонентов врожденного иммунитета у **половозрелых** самцов интактных крыс и после электрораздражения анестезированной рефлексогенной зоны. Данная серия включала 4 группы экспериментов:

- 21 группа – исследование активности лизоцима;
- 22 группа – исследование СРБ;
- 23 группа – определение С3 компонента комплемента;
- 24 группа – определение фагоцитарной активности нейтрофилов и уровня дефензинов- α .

VII серия посвящена исследованию цитокинов у **половозрелых** самцов интактных крыс и после электрораздражения рефлексогенной зоны. Данная серия включала 7 групп экспериментов:

- 25 группа – исследование ИЛ-1 α ;
- 26 группа – исследование ИЛ-2;
- 27 группа – исследование ИЛ-4;
- 28 группа – исследование ИЛ-6;
- 29 группа – исследование ИЛ-10;
- 30 группа – исследование ФНО- α ;
- 31 группа – исследование гамма интерферона.

Конкретную структуру экспериментов отражает таблица 1.

Таблица 1 – Структура экспериментов

Серии исследований	Задачи исследования	Группы и подгруппы	Количество экспериментов в группах и подгруппах	Всего экспериментов в серии
I	Изучить компоненты врожденного иммунитета у новорожденных животных (3-4-х дневные)	1 гр. – исследование активности лизоцима: <i>контрольная группа</i> - интактные новорожденные крысы; - через 2 минуты; 15 - через 30 минут; 15 - через 60 минут; 15 - через 120 минут; 15 - через 180 минут после аллогенного воздействия. 15	90 15 15 15 15	201*
		2 гр. – исследование СРБ <i>контрольная группа</i> - интактные новорожденные крысы; - через 2 минуты 10 - через 30 и 60 минут 10 - через 120 и 180 минут после аллогенного воздействия. 10	40 10 10 10	
		3 гр. – определение С3 компонента комплемента <i>контрольная группа</i> - интактные новорожденные крысы; - через 2 минуты; 10 - через 30 и 60 минут; 9 - через 120 и 180 минут после аллогенного воздействия. 10	39 10 10 10	
		4 гр. – определение фагоцитарной активности нейтрофилов и уровня дефензинов- α <i>контрольная группа</i> -	32 8	

		интактные новорожденные крысы; - через 2 минуты - через 30 и 60 минут - через 120 и 180 минут после аллогенного воздействия.	8 8 8	
II	Изучить компоненты врожденного иммунитета у прозревших животных (12-15 - дневные)	5 гр. – исследование активности лизоцима: <i>контрольная группа</i> - интактные прозревшие крысы; - через 2 минуты; - через 30 минут; - через 60 минут; - через 120 минут; - через 180 минут после аллогенного воздействия.	90 15 15 15 15	221**
		6 гр. – исследование СРБ <i>контрольная группа</i> - интактные прозревшие крысы; - через 2 минуты; - через 30 и 60 минут; - через 120 минут; - через 180 минут после аллогенного воздействия.	61 14 10 11 16 10	
		7 гр. – определение СЗ компонента комплемента <i>контрольная группа</i> - интактные прозревшие крысы; - через 2 минуты; - через 30 и 60 минут; - через 120 и 180 минут после аллогенного воздействия.	38 10 9 10 9	
		8 гр. – определение фагоцитарной активности нейтрофилов и уровня дефензинов-α <i>контрольная группа</i> - интактные новорожденные крысы;	32 8	

		- через 2 минуты; - через 30 и 60 минут; - через 120 и 180 минут после аллогенного воздействия.	8 8 8	
III	Исследовать компоненты врожденного иммунитета у крыс месячного возраста (30-35 - дневные)	9 гр. – исследование активности лизоцима: <i>контрольная группа</i> - интактные месячные крысы; - через 2 минуты; - через 30 минут; - через 60 минут; - через 120 минут; - через 180 минут после аллогенного воздействия.	90 15 15 15 15 15	250**
		10 гр. – исследование СРБ <i>контрольная группа</i> - интактные месячные крысы; - через 2 минуты; - через 30 минут; - через 60 минут; - через 120 минут; - через 180 минут после аллогенного воздействия.	85 15 14 14 14 15 13	
		11 гр. – определение СЗ комплемента <i>Контрольная группа</i> - интактные месячные крысы; - через 2 минуты - через 30 и 60 минут - через 120 и 180 минут после аллогенного воздействия.	39 10 9 10 10	
		12 гр. – определение фагоцитарной активности нейтрофилов и уровня дефензинов-α <i>контрольная группа</i> - интактные новорожденные крысы;	36 9	

		<ul style="list-style-type: none"> - через 2 минуты - через 30 и 60 минут - через 120 и 180 минут после аллогенного воздействия.	9 9 9	
IV	Исследовать компоненты врожденного иммунитета у молодых половозрелых самцов (2 – 5 месячные)	13 гр. – исследование активности лизоцима: <i>Контрольная группа</i> – интактные половозрелые самцы;	15	256**
		<ul style="list-style-type: none"> - через 2 минуты - через 30 минут - через 60 минут - через 120 минут - через 180 минут после аллогенного воздействия. 	15 15 15 15 15	
		14 гр. – исследование СРБ <i>Контрольная группа</i> – интактные половозрелые самцы;	15	
		<ul style="list-style-type: none"> - через 2 минуты - через 30 минут - через 60 минут - через 120 минут - через 180 минут после аллогенного воздействия. 	13 15 13 15 15	
		15 гр. – определение С3 компонента комплемента <i>Контрольная группа</i> – интактные половозрелые самцы;	40 10	
		<ul style="list-style-type: none"> - через 2 минуты - через 30 и 60 минут - через 120 и 180 минут после аллогенного воздействия.	10 10 10	
		16 гр. – определение фагоцитарной активности нейтрофилов и уровня дефензинов- α <i>контрольная группа</i> – интактные новорожденные крысы;	40 10	
		<ul style="list-style-type: none"> - через 2 минуты 	10	

		- через 30 и 60 минут - через 120 и 180 минут после аллогенного воздействия.	10 10	
V	Исследование компонентов врожденного иммунитета у старых самцов крыс (более 12 месяцев)	17 гр. – исследование активности лизоцима: <i>Контрольная группа</i> – интактные старые самцы; - через 2 минуты - через 30 минут - через 60 минут - через 120 минут - через 180 минут после аллогенного воздействия.	90 15 15 15 15 15	231**
		18 гр. – исследование СРБ <i>Контрольная группа</i> – интактные старые самцы; - через 2 минуты - через 30 минут - через 60 минут - через 120 минут - через 180 минут после аллогенного воздействия.	65 11 11 11 10 11	
		19 гр. – определение СЗ компонента комплемента <i>Контрольная группа</i> – интактные старые самцы; - через 2 минуты - через 30 и 60 минут - через 120 и 180 минут после аллогенного воздействия.	40 10 10 10	
		20 гр. – определение фагоцитарной активности нейтрофилов и уровня дефензинов-α <i>Контрольная группа</i> - интактные новорожденные крысы; - через 2 минуты - через 30 и 60 минут - через 120 и 180 минут после аллогенного воздействия.	36 9 9 9	

VI	Изучить компоненты врожденного иммунитета у половозрелых самцов	21 гр. – исследование активности лизоцима: <i>Контрольная группа</i> – интактные половозрелые самцы; после электрораздражения анестезированной рефлексогенной зоны	20 10 10	80**
		22 гр. – исследование СРБ <i>Контрольная группа</i> – интактные половозрелые самцы; после электрораздражения анестезированной рефлексогенной зоны	20 10 10	
		23 гр. – определение СЗ компонента комплемента <i>Контрольная группа</i> – интактные половозрелые самцы; после электрораздражения анестезированной рефлексогенной зоны	20 10 10	
		24 гр. – определение фагоцитарной активности нейтрофилов и уровня дефензинов- α <i>контрольная группа</i> - интактные новорожденные крысы; после электрораздражения анестезированной рефлексогенной зоны	20 10 10	
VI	Изучить цитокины у половозрелых самцов	25 гр. – определение уровня ИЛ-1 α <i>контрольная группа</i> - интактные половозрелые крысы; после электрораздражения рефлексогенной зоны	20 10 10	140**
		26 гр. – определение уровня ИЛ-2 <i>контрольная группа</i> - интактные половозрелые	20 10	

	крысы; после электрораздражения рефлексогенной зоны	10	
	27 гр. – определение уровня ИЛ-4 <i>контрольная</i> группа - интактные половозрелые крысы;	20	
	после электрораздражения рефлексогенной зоны	10	
	28 гр. – определение уровня ИЛ-6 <i>контрольная</i> группа - интактные половозрелые крысы;	20	
	после электрораздражения рефлексогенной зоны	10	
	29 гр. – определение уровня ИЛ-10 <i>контрольная</i> группа - интактные половозрелые крысы;	20	
	после электрораздражения рефлексогенной зоны	10	
	30 гр. – определение уровня ФНО- α <i>контрольная</i> группа - интактные половозрелые крысы;	20	
	после электрораздражения рефлексогенной зоны	10	
	31 гр. – определение уровня гамма интерферона <i>контрольная</i> группа - интактные половозрелые крысы;	20	
	после электрораздражения рефлексогенной зоны	10	
Всего в I-VII сериях	31 группа и 141 подгруппа	1379 экспериментов	

* - с целью получения достаточного для исследования объема крови, ее забор осуществляется у всего помета (3-4 особи).

** - количество экспериментов соответствует количеству животных.

2.2 Разработка экспериментальной модели острой соматической боли

Среди моделей экспериментального воспроизведения боли известен так называемый «уксусный тест», сродни которому - «формалиновый тест», «Капсаициновый тест», тест «горячая пластина». В самих названиях тестов отражен субстрат аллогенного воздействия (Бондаренко Д.А. и др., 2011). Эти тесты эффективны, но воспроизводят, по сути, хроническую боль.

Известны модели с использованием колющих предметов, а также лазера, электромагнитного излучения КВЧ (Джелдубаева Э.Р., Чуян Е.Н., 2015). Они более адекватны для формирования острой боли, но при постановке эксперимента приводят к повреждению тканей, что предполагает безусловную активацию факторов врожденного иммунитета продуктами поврежденных клеток. В связи с последним, для изучения боли «в чистом виде» не следует допускать нарушения структурно – функциональной целостности тканей, о чем предупреждает Р.М.Хаитов (2011). Конечно, избежать реактивного воспаления в тканях при нанесении болевого раздражения практически невозможно, т.к. в ответ на болевое раздражение выделяется ряд провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО, ИФН- γ . формирующих воспаление, которое претерпевает прогрессивную динамику и в механизм формирования боли вовлекаются факторы врожденного иммунитета уже отдаленно связаны с болевым раздражением. Да и боль меняет свой характер, она уже не краткосрочная, а пролонгированная, т.к. упомянутые медиаторы воздействуют на болевые рецепторы, вызывают их сенситизацию, приводят к снижению и болевой чувствительности (Абрамова А.Ю. и др., 2017). Исходя из изложенного, мы остановили свой выбор на следующей модели: производилось раздражение прикорневой зоны хвоста крысы электрическим током со следующими параметрами $V=30$ В, частота – частота тока – 100 Гц; длительность импульсации 500 мс; задержка импульсации 2 мс; t-2 мин. Для подтверждения, что выбранные параметры электрического тока оптимальны,

нами были проведены гистологические исследования зоны воздействия. Они выявили лишь реактивные (сосудистые) изменения без грубого повреждения тканей (Овсянников В.Г., Алексеев В.В. и др., 2019).

Раздражение электрическим током указанных параметров формировало эпизод острой соматической боли 3-4 степени интенсивности по модифицированной Овсянниковым В.Г. шкале критериев, предложенных Вальдманом А.В., Васильевым Ю.Н. (Овсянников В.Г., 2003) (таблица 2).

Таблица 2 – Показатели степени ответа на боль

Степени болевого раздражения	Уровень реагирования
1	Подергивание век, сгибание лапки
2	Вздрагивание мышц, головы, интенсивное моргание, прижимание ушей
3	Вздрагивание телом, облизывание, повышение тонуса мышц, прыжки, вокализация (писк)
4	Моторная реакция, вокализация (крик)
5	Генерализованный тетанус, моторная реакция, агрессия

2.3 Методологические аспекты изучения онтогенетических особенностей формирования боли

Знать и учитывать возрастные особенности факторов врожденного иммунитета совершенно необходимо для адекватной оценки изменения их параметров в онтогенезе, но не менее важно знать - как зависит восприятие раздражения, в частности, боли, субъектом в зависимости от его возраста. Считается, что ноцицептивная система сформирована к рождению, однако у новорожденных порог болевой чувствительности более низкий, а относительно широкое рецепторное поле обостряет восприятие боли (Dan B., 2020). Эта информация представляет не только познавательный интерес, но и

необходима для выбора методических и методологических подходов в организации эксперимента, а также в трактовке его результатов.

Важен вопрос о том, как учитывать реакции на болевое раздражение в различных возрастных группах животных: каждый раз подбирать такие параметры электрораздражения, чтобы они вызывали боль 3-4 степени, или же выбрать параметры раздражения стандартные для всех групп животных и получать ответ наиболее характерный в конкретной возрастной группе? По-видимому, отдать предпочтение подбору параметров методически более правильно. Если каждый раз получать примерно одинаковый ответ на раздражение, тогда рассматриваться будет один эффект для всех возрастных групп. В качестве критерия, характеризующего болевой ответ как III – IV степени нами учитывалась вокальная, моторная и вегетативная реакции. Они достижимы во всех возрастных группах. Исключение составляют новорожденные особи, у которых удается воспроизвести лишь двигательную реакцию и частично группа прозревших животных, у которых вокальная реакция наблюдается не во всех случаях.

Количественная оценка боли, ее объективизация, признается достаточно сложной и технически трудно исполнимой, т.к. всегда присутствует субъективный компонент восприятия боли. Наиболее отработана технология оценки боли для людей. Сегодня как у взрослых, так и детей для оценки интенсивности боли используются различные опросники и шкалы. Примеры таких шкал и опросников, в основном предназначенных для измерения и оценки боли у взрослых, приводит в своей обзорной статье Харченко Ю.А. (2014). Технологии оценки боли у новорожденных освещает Валиулина А.Я., Ахмадеева Э.Н., Кривкина Н.Н. (2013), а материалы по оценке боли у новорожденных и детей раннего возраста содержатся в научном обзоре, сделанном Пастернак Г.И., Ткачевой М.Ю., Соболевой Т.Е. (2013), а также в статье Zieliński J., Morawska-Kochman M., Zatoński T. (2020).

Поэтому использовать этот инструмент более целесообразно для описания особенностей болевой реакции конкретного индивидуума и определенной возрастной группы.

В своем исследовании мы стандартизировали аллогенное раздражение в эксперименте на половозрелых крысах в соответствии с критериями А.В. Вальдмана и Ю.Н. Васильева в нашей модификации (Овсянников В.Г. и др., 2014). В остальных возрастных группах напряжение электрического тока изменяли до получения эффекта боли 3-4 степени интенсивности.

В отношении влияния возраста на восприятие боли, можно предположить, что это не только субъективная особенность восприятия боли, она связана с анатомофизиологическими особенностями органов и систем, равно как и организма в целом.

В своей статье А.М. Богомоллов (2010), освещая вопросы возрастной изменчивости психического развития, опирается на общефилософские закономерности, а М.М. Безруких, В.Д. Сонькин, Л.Д. Фербер (2002) обосновано заключают, что раздражитель вызывает не только ожидаемый ответ, но и вовлекает в процесс широкий спектр реакций со стороны органов и систем. По-видимому, в этом отношении и иммунная система не является исключением, причем это вовлечение определяет готовность к осуществлению защиты. Анализируя реакции развивающегося организма, А.М.Богомоллов (2010) отмечает, что, во-первых, имеет место генерализация раздражения, которая транслируется многим структурам и вовлекает их в процесс, во-вторых, адаптивные возможности развивающегося организма несравненно ниже, чем у взрослого, и они формируются по мере онтогенетического развития (Портнова А.Г., Холодцева Е.Л., 2007). У детей вовлекаемые в процесс системы дают интенсивный ответ, но расходование потенциала у них не экономичное, быстроистощаемое и не достигающее, подчас, желаемого результата (Богомоллов А.М., 2010). Более того, боль у новорожденных приводит к изменениям нервно-мышечного развития, мозговым кровоизлияниям, формирует перманентный процесс и как

следствие резко изменяет функциональное состояние новорожденного (Relland L.M., Gehred A., Maitre N.L., 2019; Field T., 2017; Dan B., 2020).

Таким образом, на всех этапах взросления имеется ответ, далеко не соответствующий характеру раздражения и так до момента состоявшейся зрелости, когда организм дает наиболее адекватный, скоординированный и рациональный ответ. Хотя и это не абсолютный факт. На характер ответа влияют демографические факторы, гендерные особенности, исходное функциональное состояние организма (Харченко Ю.А., 2014).

Нет единого взгляда на чувствительность к боли стареющего организма. Имеющиеся наблюдения говорят о том, что у особей этой возрастной группы в ряде случаев болевая реакция на раздражение отсутствует или слабо выражена (Lautenbacher S. et al., 2017; El Tumi H. et al., 2017). И это не обязательно свидетельствуют об изменении болевого порога, а связано с особенностями самого механизма формирования боли. Поэтому некоторые исследователи настаивают на том, что в пожилом возрасте порог болевой чувствительности остается неизменным (Lautenbacher S. et al., 2017).

По обе стороны от этого взгляда имеются полярные точки зрения: считают, что в пожилом возрасте восприятие боли снижено и связывают это с повышением порога болевой чувствительности (González-Roldán A.M. et al., 2020).

Альтернативного воззрения придерживаются исследователи, полагающие, что с возрастом повышается сенситизация рецепторов, т.е. порог болевой чувствительности снижается (Collins L.G., Stone L.L., 1966).

В исследовательской деятельности весьма принципиальным является вопрос о гендерных различиях восприятия боли (Балашова Т.В. и др., 2012; Kwon A.H., Flood P., 2020). Здесь тоже все неоднозначно. Наряду с отрицанием гендерных особенностей боли, с помощью объективных средств исследования установлено, что, вопреки бытующему мнению, особи женского пола при прочих равных условиях острее чувствуют болевой раздражитель, у них

выраженнее вегетативный компонент реагирования (Ellermeier W., Westphal W., 1995; Лесной И.И., Климчук Л.В., Лесная И.Н., 2010).

На одинаковое по физическим характеристикам болевое раздражение у женщин расширение зрачков более выражено (Ellermeier W., Westphal W., 1995). Новорожденные девочки мимикой демонстрируют более нетерпимое отношение к боли, нежели мальчики (Решетняк В.К., 2003; Guinsburg R. et al., 2000). Особи мужского пола аффективно реагируют на боль, тогда как представительницы противоположного пола более сдержанно переживают боль (Лесной И.И., Климчук Л.В., Лесная И.Н., 2010).

Половой диморфизм показан при изучении механизмов боли на крысах с учетом того, что у самцов более развита антиноцицептивная система (Unruh A.M., 1996). Однако для создания модели боли особенно важно учитывать, что у женских особей восприятие боли зависит от фазы менструального цикла (Решетняк В.К., 2003; Belfer I., 2017), что является решающим в пользу отбора в эксперимент крыс-самцов, по крайней мере, с момента их полового созревания и до старости.

Прикладное значение вышеизложенной информации в том, что по достижении животными половой зрелости, в эксперимент следует отбирать особей одного пола (предпочтительнее, самцов) для обеспечения корректности сравнения показателей. Кроме того, при постановке эксперимента следует учитывать онтогенетические особенности восприятия раздражения, в том числе и болевого, условия содержания животных и проведения эксперимента, исходное функциональное состояние организма.

Философский посыл нашего исследования достаточно прост и конкретен. Боль – это только негатив? Исходя из философских представлений о двуедином содержании любого проявления, ответ должен быть однозначным: не только, возможны и позитивные эффекты со стороны организма в ответ на острое аллогенное раздражение.

Анализ литературы не оставляет в этом сомнения. По крайней мере, острая боль позволяет субъекту уклониться от повреждения, либо если оно

состоялось, мобилизовать силы и терпение на его ликвидацию. Это, так сказать, вершина айсберга то, что совершенно очевидно априори.

Для разрешения поставленного вопроса необходимо иметь достаточно глубокое представление о феномене боли. Что на сегодняшний день мы знаем, а что может и должно быть подвержено исследованию интересующего нас явления.

Взятие материала для его обработки осуществляли через 2 минуты после электростимуляции и в посталгогенном периоде - через 30, 60, 120 и 180 минут после электростимуляции. Для забора крови проводилась декапитация крыс. Все действия соответствовали приказу Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

Экспериментальная модель острой боли представлена на рисунке 2.



* - преднозначено для месячных, половозрелых и старых животных, для новорожденных – 15 В, для прозревших – 20 В.

Рисунок 2 – Конструкция экспериментальной модели острой боли

При этом конструкция исследования, отображающая онтогенетический подход в сравнении механизмов формирования острого долорогенного процесса и его влияния на факторы врожденного иммунитета, представляется следующим образом (рисунок 3).

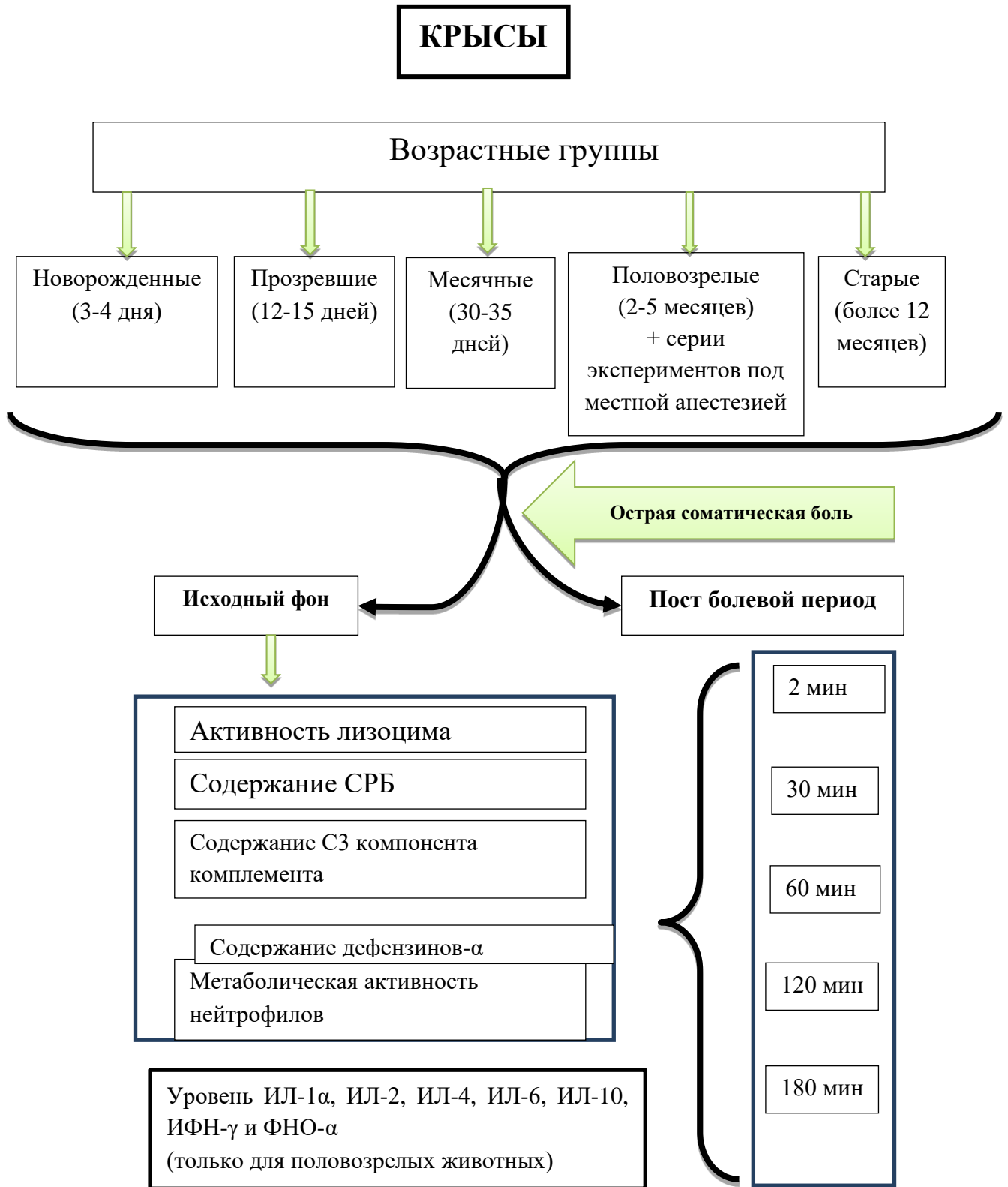


Рисунок 3 – Интегральная схема построения исследования

2.4. Методы исследования гуморальных и клеточных факторов врожденного иммунитета

2.4.1 Исследование активности лизоцима

Пробы крови подвергались в течение 20 минут центрифугированию. Скорость вращения ротора центрифуги - 1500 оборотов в минуту. Активность лизоцима в отделенной сыворотке крови исследовали методом нефелометрии (Дорофейчук В.Г., 1968). За критерий активности лизоцима принималось изменение интенсивности светопоглощения по отношению к исходным величинам.

Из смывой культивированной на агаре микрофлоры *Micrococcus lysodeicticus* (культуры *Micrococcus luteus*) готовилась взвесь, которая подвергалась фильтрации через тонкослойный ватный фильтр. За счет удаления фрагментов питательной среды и конгломератов микроорганизмов получалась гомогенная микробная взвесь, которая тарифицировалась на фотоэлектрокалориметре – 56 Российского производства с использованием светофильтрующего зеленого цвета (длина волны – 540 нм) в кювете с функциональной длиной в 3 мм.

Приготовленную сыворотку в разведении 1:50 (1,47 мл – микробная взвесь + 0,03 мл нативой сыворотки) после встряхивания и термостатирования при 37°C в течение 60 минут. После очередного встряхивания ее нефелометрируют, регистрируя показания тарифицированной шкалы барабана справа. Разность показателей между полученными при нефелометрировании опытного образца и стандартной культуры принимали за показатели активности (Дорофейчук В.Г., 1968).

2.4.2 Исследование содержания С-реактивного белка (СРБ)

Для определения содержания СРБ использован фотометр MULTISKAN MSLAB SYSTEMS (Финляндия) наборов фирмы BD Biosciences (США).

Руководствуясь инструкцией, прилагаемой к набору для ИФА готовили растворы конъюгата, промывочного буфера и стандарта. На планшете лунки

покрыты моноклональными антителами к крысиному СРБ. В них помещали по 100 мкл стандартного раствора сыворотки, полученной из крови крыс в разведении 1:4000. Планшет изолировался и подвергался инкубации в течение получаса в условиях температуры комнаты. По завершении процедуры осуществлялась пятикратная промывка лунок буфером с использованием MULTIWASH LABSYSTEMS (Финляндия).

По завершении промывки лунок в них вносилось по 100 мкл конъюгата. Повторялась получасовая инкубация, как описано выше, после чего в них вносили по 10 мкл тетраметилбензида. Затем снова в течение 10 минут инкубировали в условиях темноты и комнатной температуры. Добавляя в лунки по 100 мкл раствора фосфорной кислоты, обрывали цветную реакцию.

Оптическая плотность проб определялась при волновом воздействии равном 450 нм, обработка результатов осуществлена на фотометре MULTISKAN MSLAB SYSTEMS (Финляндия). Компьютерное обеспечение позволяет произвести обработку результатов и выразить содержание СРБ в опытных пробах в нг/мл.

2.4.3 Исследование содержания С3-компонента комплемента

Для определения содержания С3 компонента комплемента в сыворотки крови у крыс использовали метод ИФА с набором реактивов фирмы Cloud-Clone Corp (USA). Подготовка к работе промывочного буфера, конъюгатов А и В, раствора стандартов выполнялась в соответствии с инструкцией изготовителя наборов. Лунки планшета покрыты моноклональными антителами к С-3 компонента комплемента. В них накапливают стандартный раствор в количестве 100 мкл, разбавленные в соотношении 1:5000 образцы приготовленной сыворотки крови крыс. Заправленный и изолированный планшет подвергался инкубации в течение 2х часов при температуре 37 градусов Цельсия. По завершении процедуры лунки освобождали без их промывки, они заполнялись конъюгатом А и вновь инкубировались при температуре 37°С теперь уже в течение 60 минут. Через час лунки планшета

трижды промывались специально предназначенным для этого буфером с использованием промывочной установки MULTI WASH LABSYSTEMS (Финляндия). Промытые лунки заливали конъюгатом В в количестве 100 мкл в каждую; вновь проводилась инкубация при 37 градусной температуре и по завершении процесса лунки вновь пятикратно промывались. После промывки в лунки заливали субстратный раствор ТМБ в количестве 90 мкл в каждую. Планшет ставили на 15-20 минут инкубироваться при тридцатиградусной температуре при отсутствии светового воздействия. Через указанное время обрывали цветную реакцию путем добавления в лунки стоп-реагента в количестве 50 мкл в каждую. С помощью фотометра MULTISKAN MS LABSYSTEMS (Финляндия) определяли оптическую плотность опытных проб под воздействием светового потока с длиной волны 450 нм. С помощью программы, заложенной в компьютер, числовое концентрационное значение С3 компонента комплемента стандартного раствора и значение после его измерения и перерасчета после разбавления 1:5000 получали требуемый результат С-3 компонента комплемента в опытных пробах в мкг/мл.

2.4.4 Исследование содержания дефенинов-а

Определение содержания дефенинов-а в сыворотке крови исследуемых крыс выполняли методом ИФА. Использованные реактивы изготовлены фирмой Cloud-Clone Corp (USA). Растворы промывочного буфера, конъюгатов А и В, а также используемых стандартов готовили в строгом соответствии с прилагаемой инструкцией.

Стенки лунок планшета изначально покрыты антителами специфическими к DEFa1. В них заливались стандартный раствор в объеме 100 мкл и разведенная в десять раз образец сыворотки крысиной крови. Заправленный и накрытый планшет помещали на инкубацию. Время инкубации 60 минут при температуре 37 градусов Цельсия. По завершении инкубации содержимое лунок сливали без последующей промывки. В

освободившиеся лунки помещали по 100 мкл реагента обнаружения А в каждую. Повторялось одночасовое инкубирование, лунки подвергались трехкратному промыванию штатным буфером, для чего использовалось устройство для промывки MULTI WASH LABSYSTEMS (Финляндия). После чего в лунки заливали по 100 мкл реагента обнаружения В.

В течение получаса повторяли инкубацию блока при 37-градусной температуре. Вновь подвергали планшет (его лунки) пятикратной промывке, после чего во все углубления приливали по 90 мкл субстратного раствора ТМБ. При той же температуре в условиях отсутствия света повторяли инкубацию в течение 10-20 минут. Цветная реакция останавливалась добавлением 50 мкл стоп-раствора во все лунки.

С использованием фотометра MULTISKAN MS LABSYSTEMS (Финляндия) под воздействием светового потока с длиной волны 450 нм измерялась оптическая плотность опытных образцов.

Полученные результаты и данные стандартных растворов вводили в компьютер, программа которого позволила оценить содержание СЗ компонента комплемента в образцах сыворотки крови в нг/мл.

2.4.5 Определение внутриклеточного кислородзависимого метаболизма нейтрофилов с помощью НСТ–теста

Общепринято, что тест с нитросиним тетразолием достаточно адекватно отражает функциональное состояние нейтрофилов, их активность. В основе метода лежит способность бесцветного НСТ под влиянием активных форм кислорода восстанавливаться в диформаза́н тёмно-синего цвета (Киселева Е.П., Полевщиков А.В., 1994).

После забора крови в центрифужную пробирку с гепарином (100 ЕД/мл), кровь разводили средой Хенкса (ПанЭко, Россия) в соотношении 1:2. Содержимое пробирки центрифугировали (медицинская лабораторная центрифуга ОПН-8, Россия) в плотностном градиенте фико́лл-верографин

(1,083 г/мл). Время центрифугирования – 45 минут, скорость вращения ротора 1500 об./мин.

Для оценки микробицидной активности нейтрофилов использовали спонтанный и стимулированный метод автоматизированного учета теста с нитросиним тетразолием (НСТ-теста) с выделенной клеточной взвесью (Киселева Е.П., Полевщиков А.В., 1994).

2.4.6 Определение уровня цитокинов

Концентрацию интерлейкинов (ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10), ИФН- γ и ФНО- α в сыворотке крови экспериментальных крыс определяли методом иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы Bender MedSystems (Europe). Приготовление растворов стандартов, конъюгатов, промывочного и рабочего буфера проводили согласно инструкции к набору (Wood D.D. et al., 1985).

Все лунки рабочего планшета, покрытого крысиными моноклональными антителами к ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 или поликлональными антителами к ФНО- α и ИФН- γ крыс, промывали 300 мкл промывочного буфера. Затем в контрольные лунки вносили по 100 мкл стандартных растворов, а в лунки для исследуемых проб по 50 мкл рабочего буфера и по 50 мкл исследуемых сывороток. Таким образом, исследуемые сыворотки были разведены в 2 раза. Во все лунки вносили по 50 мкл раствора конъюгата биотина с антикрысиными антителами к ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α и ИФН- γ накрывали планшет и инкубировали в течение 2 часов при комнатной температуре на термошейкере PST – 60HL – 4 (Латвия) при 200 об/мин.

По окончании инкубации 3 раза промывали лунки планшета промывочным буфером на промывочном устройстве для микропланшетов MULTI WASH LABSYSTEMS (Finland). Во все лунки планшета после промывки вносили по 100 мкл стрептавидинового конъюгата, накрывали

планшет и инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре на шейкере. Промывали планшет как указано выше.

Далее во все лунки планшета вносили по 100 мкл ТМБ субстратного раствора, инкубировали в темноте в течение 10 минут, останавливали цветную реакцию добавлением в каждую лунку 100 мкл раствора 2 N HCl.

Измерение оптической плотности опытных проб при 450 нм и обсчет результатов проводили на фотометре MULTISKAN MS LABSYSTEMS (Финляндия). В компьютерное обеспечение прибора вводили численные значения концентраций цитокинов в стандартных растворах и после измерения получали концентрацию исследуемого вещества в опытных пробах в пг/мл.

2.5 Гистологическое исследование

Анестезия корня хвоста крысы осуществлялась 2% раствором лидокаина. На гистологическое исследование осуществлялось взятие биологического материала (хвостов крыс), фиксированных раствором 10 % формалина. Для исследования реакций тканей на острую соматическую боль, смоделированной электростимулятором ЭСУ-2 электрокожного раздражения рецепторной зоны корня хвоста крыс, а также в качестве контроля интактные хвосты крыс без применения электрического тока.

Для исследования у половозрелых крыс самцов брались кусочки корня хвоста крыс толщиной 0,2 - 0,3 см, в области воздействия электрического тока (группа с моделированием острой соматической боли), и у животных контрольной группы (без применения электростимуляции). Кусочки помещались в тканевой процессор THERMO SCIENTIFIC SHANDON PATHCENTRE. С фиксацией в 10 % растворе формалина, проводкой в спиртах 96 % и ксилоле, а также инфильтрации парафином. Далее кусочки были залиты в парафиновые блоки, с которых выполнено срезы толщиной 3-5 мкм на предметных стеклах, с последующим окрашиванием гематоксилин-эозином. Микроскопическое исследование производилось на

микроскопе CARL ZEISS AXIOSKOP 40 в обычном проходящем свете, ок. W-Pl 10x/23 об. CP-ACHROMAT 10/0,25 и об. A-PLAN40x/0,65.

2.6 Методы статистической обработки результатов исследований

Статистическому анализу цифрового материала служило программное обеспечение Microsoft Office Excel 2010 Pro, STATISTICA 10.0. Оценивали нормальность распределения полученных данных. Для этого использовались критерии Колмогорова-Смирнова и поправки к ним Лиллиефорса, а также Шапиро-Уилко.

Для данных, не укладывающихся в рамки нормального распределения, определялись их медианные значения (Me) ограниченные нижней и верхней квантилями ($Q_{0,25}$, $Q_{0,75}$). Также определялась максимальные и минимальные значения в выборке ($Max - Min$). Парное сравнение полученных результатов осуществлялось на основе U -критерия Манна-Уитни. Существенность различий (p) признавалась при $p < 0,05$. В ряде случаев, когда $p < 0,1$ определяемые различия признавались тенденцией.

Запись результатов структурировалась в виде формализованного ряда: Me , $Min-Max$, ($Q_{0,25}$, $Q_{0,75}$) (Гублер Е.В., Генкин А.А., 1973; Гланц С., 1998; Боровиков В., 2003; Реброва О.Ю., 2002).

ГЛАВА 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ФАКТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА У ИНТАКТНЫХ ЖИВОТНЫХ В ОНТОГЕНЕЗЕ (КОНТРОЛЬ, ИСХОДНЫЙ ФОН)

Приступая к постановке экспериментов, следует ожидать, что ответная реакция со стороны факторов врожденного иммунитета не будет тождественной, на ее реализации отразятся онтогенетические особенности животных. При анализе результатов следует учитывать не только возраст животных, но и уровень присутствия либо активности того или иного фактора.

Ниже приводятся референтные цифры, характеризующие избранные для изучения факторы защиты. За основу взят статистический анализ, где отправной точкой измерения являются медианные значения.

3.1 Активность сывороточного лизоцима у животных в онтогенезе

Исследованиями показано, что у новорожденных интактных животных (контрольная группа), медианное значение активности лизоцима составило в среднем 0,428 ед. с диапазоном минимальных и максимальных значений с 0,375 ед. по 0,501 ед. квантилей. При этом разброс квантильной активности лизоцима, вошедшие в выборку, составляют от 0,405 ед. до 0,471 ед.

У прозревших особей (12-15 дней от рождения), не подвергнутых какому-либо воздействию, активность лизоцима была значительно ниже, чем у новорожденных животных, медиана активности которого составила 0,011 ед., Min – 0,000 ед., Max – 0,051 ед., ($Q_{0,25}=0,002$ ед.; $Q_{0,75}=0,023$ ед.).

По сравнению с новорожденными и прозревшими крысами активность лизоцима у 1-месячных животных начинает нарастать (Me=0,199 ед., Min – 0,101 ед., Max – 0,233 ед., ($Q_{0,25}=0,182$ ед.; $Q_{0,75}=0,202$ ед.).

У интактных половозрелых крыс, достигших возраста 2-5 месяцев, медианное значение активности лизоцима составляет Me=0,267 ед., в этой

выборке активность лизоцима колеблется от минимальных значений равных 0,115 ед. (min) до максимальных = 0,307 ед. (max). Характерно, что интерквартильный диапазон компактен и приближен к максимальным значениям ($Q_{0,25}=0,239$ ед.; $Q_{0,75}=0,299$ ед.).

Исследованиями установлено, что в интактной группе животных старше 12 месяцев (старые животные контрольной группы) медианные значения активности лизоцима: $Me=0,261$ ед., $Min - 0,148$ ед., $Max - 0,441$ ед., ($Q_{0,25}=0,173$ ед.; $Q_{0,75}=0,304$ ед.), что практически соответствует таковым у половозрелых крыс (рисунок 4).



Рисунок 4 – Медианные значения активности лизоцима в крови интактных крыс в онтогенезе (контроль)

3.2 Содержание С-реактивного белка крови у животных в онтогенезе

Как показали результаты проведенных экспериментов, у новорожденных крыс содержание СРБ в периферической крови было ниже (28,00 нг/мл), чем у взрослых особей (469,00 нг/мл). В частности, изначально медианное значение содержания С-реактивного белка в сыворотке крови ($Me_{СРБ}$) составляет 28,00 нг/мл., $Min - 12,0$ нг/мл, $Max - 52,0$ нг/мл. При этом

интерквартильный диапазон показателей не велик, результаты в выборке компактные ($Q_{0,25}=22,00$ нг/мл; $Q_{0,75}=32,00$ нг/мл).

В своих исследованиях Алешкин В.А., Новикова Л.И. (1996) показали, что содержание СРБ у новорожденных оказывается ниже (ниже 15,0 мг/л), чем у взрослых. Этот факт подтверждает результаты наших исследований на крысах.

Исследованиями показано, что у интактных животных 12-15-ти дневного возраста, медианные значения содержания СРБ в сыворотке крови составили 186,00 нг/мл (со значениями выборки от 100,00 нг/мл (min) до 292,00 нг/мл (max), $Q_{0,25}=130,00$ нг/мл; $Q_{0,75}=260,00$ нг/мл).

Оценка сывороточной концентрации СРБ у здоровых интактных крыс 30-ти дневного возраста показала ее достаточно высокие значение относительно более молодых животных ($Me=800,00$ нг/мл), а также высокую плотность ряда (Min значения =700,00 нг/мл, Max=800,00 нг/мл).

У контрольной группы половозрелых крыс медианное значение содержания С-реактивного белка - 496,00 нг/мл. Минимальный показатель в выборке (min) - 376,00 нг/мл, а максимальный (max) – 660,00 нг/мл. Медиана располагается ближе к верхним квантилям ($Q_{0,25}=420,00$ нг/мл, $Q_{0,75}=532,00$ нг/мл).

Исследованиями показано, что у старых интактных животных медианное значение содержания С-реактивного белка в плазме периферической крови (Me) повышено относительно молодых половозрелых крыс и составляет 528,00 нг/мл (в выборке значения распределены от Min 450,00 нг/мл до Max 588,00 нг/мл., уровень нижней квантили равен 460,00 нг/мл, верхней – 548,00 нг/мл) (рисунок 5).



Рисунок 5 – Медианные значения содержания СРБ в крови интактных крыс в онтогенезе (контроль)

Минимальное содержание С-реактивного белка зарегистрировано в крови интактных новорожденных (таблица 3,4), тогда как к моменту прозрения (12-15 дней) у крысят уровень СРБ возрастает ($p=0,000047$).

Таблица 3 – Результаты статистического сравнение содержания СРБ у животных контрольных групп в онтогенезе

Возраст животных	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Min	Max
Новорожденные	28	22	32	12	52
Прозревшие	186	130	260	100	292
Месячные	800	800	800	700	800
Половозрелые	496	420	532	376	660
Старые	528	460	548	450	588

Таблица 4 – Уровень значимости (p) различия данных при попарном сравнении групп

Группы	Новорожденные	Прозревшие	Месячные	Половозрелые	Старые
Новорожденные					
Прозревшие	0,001				
Месячные	0,001	0,001			
Половозрелые	0,001	0,001	0,001		
Старые	0,001	0,001	0,001	0,698	

Максимальное содержание С-реактивного белка зарегистрировано у месячных животных. При статистическом сравнении рядов выяснено, что это увеличение максимально статистически значимо как по отношению к новорожденным ($p \leq 0,001$), так и по отношению к прозревшим животным ($p \leq 0,001$).

По достижении возраста половой зрелости уровень СРБ в крови животных достоверно снижается относительно животных более раннего возраста. Это снижение статистически максимально значимо по отношению к 30-ти дневным крысам ($p \leq 0,001$) и продолжает стабильно оставаться более высоким, нежели у животных прозревших и новорожденных (соответственно $p \leq 0,001$ и $p \leq 0,001$).

У старых крыс не выявлено статистически значимого изменения содержания СРБ по отношению половозрелым особям ($p > 0,05$), однако оно ниже в сравнении с животными месячного возраста ($p \leq 0,001$), и выше, чем у новорожденных и прозревших крыс (соответственно $p \leq 0,001$ и $p \leq 0,001$).

3.3 Содержание С3 компонента комплемента у животных в онтогенезе

Как показали результаты проведенных экспериментов, у новорожденных крыс медианное значение содержания С3 компонента комплемента составляют 71,00 нг/мл. Разброс выборки: Min=46,5 нг/мл,

Max=99,00 нг/мл. Интерквартильный диапазон: ($Q_{0,25}=58,00$ нг/мл; $Q_{0,75}=91,50$ нг/мл).

Исследованиями показано, что у контрольной группы животных медиана значений содержания С3 компонента комплемента составила 59,25 нг/мл с распределением показателей в исследуемой группе от 40,00 нг/мл (Min) до 90,50 нг/мл (Max) и интерквартильным диапазоном ($Q_{0,25}=56,00$ нг/мл; $Q_{0,75}=83,50$ нг/мл).

Сравнение значений содержания С3 компонента комплемента относительно новорожденных и 12-15-ти дневных животных показывает, что в контрольной группе медиана содержания С3 компонента комплемента у месячных животных выше ($Me_{C3}=91,50$ нг/мл) ($p \leq 0,001$). Соотношение минимальных и максимальных значений от 89,00 нг/мл до 96,00 нг/мл с компактными значениями выборки в интерквартильном диапазоне ($Q_{0,25}=90,00$ нг/мл; верхняя $Q_{0,75}=92,00$ нг/мл).

Более мозаичная картина изменения содержания С3 наблюдается у половозрелых животных. В исходном состоянии, у контрольной группы $Me_{C3} = 147,75$ нг/мл. Это наиболее высокий уровень по сравнению с тем, что зарегистрировано у новорожденных, прозревших и месячных особей $min=138,0$ нг/мл, $max=171,00$ нг/мл, ($Q_{0,25}=121,5$ нг/мл; $Q_{0,75}=137,2$ нг/мл).

Для старых животных, вошедших в контрольную группу экспериментов характерно достаточно высокое содержание С3 компонента комплемента в периферической крови ($Me_{C3}=113,75$ нг/мл; $min - 108,00$ нг/мл, $max - 147,5$ нг/мл), с интерквартильным разбросом значений в выборке в диапазоне $Q_{0,25}=110,50$ нг/мл; $Q_{0,75}=140,50$ нг/мл.



Рисунок 6 – Медианные значения содержания С3 компонента комплемента в крови интактных крыс в онтогенезе (контроль)

На основании полученных результатов исследований можно сделать некоторые обобщения: судя по медианным значениям, полученным у разных возрастных групп животных в контрольных экспериментах, т.е. у интактных крыс, содержание С3 компонента комплемента в онтогенезе не одинаково: наименьшее содержание С3 компонента комплемента отмечается у новорожденных и прозревших крыс. Несмотря на то, что медианные значения у прозревших животных даже ниже, чем у новорожденных, принимать во внимание это как факт не следует, т.к. между рядами сравнения статистически значимых отличий нет ($p > 0,05$) (таблица 5).

Содержание С3 компонента комплемента начинает увеличиваться по достижении животными месячного возраста (рисунок 6, таблица 5). Это увеличение статистически значимо и по отношению к новорожденным крысам ($p \leq 0,05$) и максимально значимо по отношению к прозревшим крысам ($p \leq 0,001$). В результате исследования было выявлено, что у половозрелых животных содержание С3 компонента комплемента достигает своего максимального значения ($M_{e_{C3}} = 147,35$ нг/мл) и это различие крайне значимо ($p < 0,001$) по отношению ко всем предыдущим исследованиям (таблица 6).

У старых животных фоновые значения СЗ компонента комплемента несколько ниже, чем у половозрелых и это различие статистически максимально значимо по отношению к половозрелым особям ($p < 0,001$), ниже, чем у взрослых, но выше, чем у животных предыдущих возрастных групп (во всех случаях $p < 0,001$).

Таблица 5 – Результат статистического анализа изменений содержания СЗ компонента комплемента у крыс контрольных групп в онтогенезе

Группы	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Min	Max
новорожденные	71	58	91,5	46,5	99
прозревшие	59,25	56	83,5	40	90,5
месячные	91,5	90	92	89	96
половозрелые	147,75	141,5	158	138	171
старые	113,75	110,5	140,5	108	147,5

Таблица 6 – Уровень значимости (p) различия данных при попарном сравнении групп

Группы	новорожд	прозр	месячн	половоз	старые
новорожденные					
прозревшие	0,345				
месячные	0,049	0,001			
половозрелые	0,001	0,001	0,001		
старые	0,001	0,001	0,001	0,002	

3.4 Содержание дефензинов- α у животных в онтогенезе

У интактных новорожденных крыс оказался низкий уровень дефензинов- α по сравнению с другими возрастными группами, а именно медианные значения ($Me_{\alpha-д}$) содержания этого субстрата в периферической крови составляют 11,7 нг/мл. При этом минимальные значения содержания

дефензинов- α составляют 11,1 нг/мл, максимальные 12,9 нг/мл, а интерквартильный диапазон весьма умеренный ($Q_{0,25}=11,1$ нг/мл; $Q_{0,75}=12,5$ нг/мл) (рисунок 7, таблица 7,8).

У прозревших крыс, вошедших в контрольную группу, содержание дефензинов- α в периферической крови продолжает оставаться низким, тем не менее, оно несколько выше, чем у новорожденных. Медианные значения составляют 12,4 нг/мл. Границы выборки компактны. $Min=11,5$ нг/мл, $Max=12,5$ нг/мл. Межквартильный диапазон не разбросан ($Q_{0,25}=12,1$ нг/мл; $Q_{0,75}=12,4$ нг/мл).

У месячных крыс уровень дефензинов- α существенно не отличается от новорожденных и прозревших животных. В контрольной группе содержание дефензинов- α составляет 12,5 нг/мл. Все полученные результаты менее однородны, чем в двух предыдущих сериях экспериментов. Это касается и плотности значений всей выборки, и межквартильного диапазона. Минимальные значения в ряду составляют 11,5 нг/мл, максимальные – 15,6 нг/мл, ($Q_{0,25}=11,9$ нг/мл; $Q_{0,75}=13,1$ нг/мл).

У половозрелых особей контрольной группы $Me_{\alpha-d}=15,9$ нг/мл. В сравнении с рассмотренными возрастными группами – это наибольший результат. Больших отличий в содержании интересующего нас субстрата у каждой особи в отдельности не отмечено. Минимальные и максимальные значения, а также межквартильный интервал в ряду достаточно компактны. Минимальное содержание дефензинов- α в отобранных пробах 15,4 нг/мл, максимальные – 17,4 нг/мл, ($Q_{0,25}=15,7$ нг/мл; $Q_{0,75}=16,9$ нг/мл).

У старых крыс содержание дефензинов- α в периферической крови несколько ниже, чем у взрослых особей. Его медианные значения составляют 13,7 нг/мл. Отличие результатов друг от друга относительно невелико. Минимальное содержание – 13,4 нг/мл, максимальные – 15,1 нг/мл, ($Q_{0,25}=13,7$ нг/мл; $Q_{0,75}=15,0$ нг/мл).

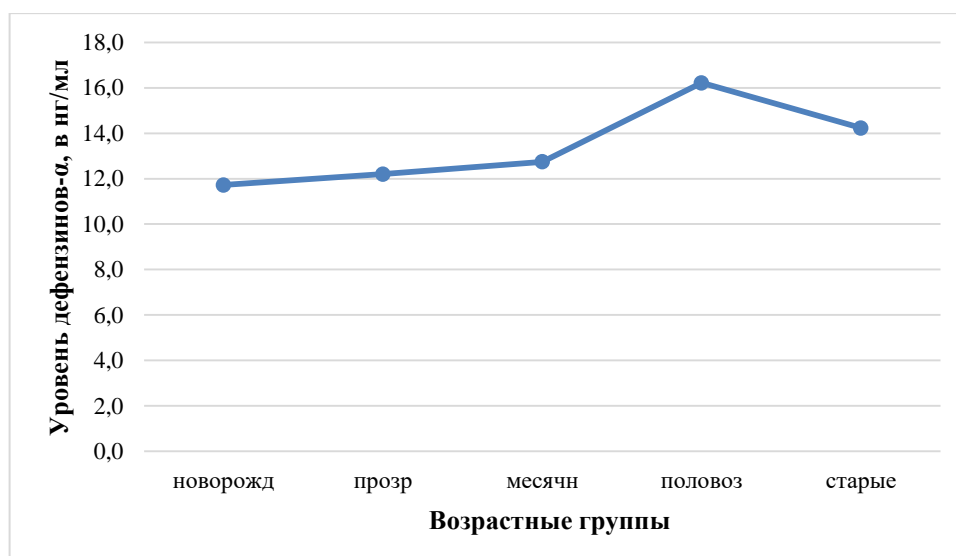


Рисунок 7 – Медианные значения содержания дефензинов-α в крови интактных крыс в онтогенезе (контроль)

Таблица 7 – Результаты статистического анализа изменений содержания дефензинов-α у животных контрольных групп в онтогенезе

Группы	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Min	Max
новорожденные	11,4	11,1	12,5	11,1	12,9
прозревшие	12,4	12,1	12,4	11,5	12,5
месячные	12,5	11,9	13,1	11,5	15,6
половозрелые	15,9	15,7	16,9	15,4	17,4
старые	13,7	13,7	15,0	13,4	15,1

Таблица 8 – Уровень значимости (p) различия данных при попарном сравнении групп

Группы	новорожден	прозрев	месячн	половозр	старые
новорожденные					
прозревшие	0,156				
месячные	0,03	0,361			
половозрелые	0,001	0,001	0,001		
старые	0,001	0,001	0,001	0,001	

3.5 Метаболическая активность нейтрофилов у животных в онтогенезе

У интактных животных всех возрастных групп величина спонтанного НСТ-теста не отличается существенно друг от друга. У новорожденных животных в контрольной группе медианные значения спонтанного НСТ-теста составляют 50,7 ед. В выборке минимальное значение спонтанного НСТ-теста зарегистрировано на отметке 48,9 ед, а максимальное 57,1 ед. Умеренный интерквартильный диапазон значений ($Q_{0,25} = 49,3$ ед.; $Q_{0,75} = 52,7$ ед.). Медианные значения приближены к нижним квантилям (рисунок 8,9, таблица 9,10).

Стимулированный НСТ-тест у новорожденных животных $Me_{НСТст.} = 71,5$ ед., $Min = 67,2$ ед., $Max = 76,5$ ед., ($Q_{0,25} = 68,0$ ед.; $Q_{0,75} = 73,4$ ед.).

Цифровой материал, характеризующий спонтанный и стимулированный НСТ-тесты, безусловно, отражает метаболический потенциал нейтрофилов. Считается более информативным частное от деления значений НСТ ст / НСТ сп. (Коэффициент микробицидности - КМ). Определяемый коэффициент более адекватно оценивает и их переваривающую способность (Зинкин В.Ю., Годков М.А., 2004). Динамика коэффициента отражает изменение микробицидности в процессе эксперимента.

Медианные значения $KM_{контр} = 1,40$, $Min = 1,26$, $Max = 1,47$, ($Q_{0,25} = 1,33$; $Q_{0,75} = 1,45$).

Медианные значения спонтанного НСТ-теста у прозревших крыс несколько выше, чем у новорожденных животных $Me_{НСТсп контр} = 57,6$ ед. против 50,7 ед. При относительно плотном интерквартильном интервале разброс значений в выборке достаточно велик: $Min = 49,0$ ед., $Max = 72,3$ ед. ($Q_{0,25} = 54,6$ ед.; $Q_{0,75} = 59,8$ ед.).

Стимулированный НСТ-тест у прозревших животных $Me_{НСТст.} = 90,4$ ед., $Min = 75,0$ ед., $Max = 106,3$ ед., ($Q_{0,25} = 85,0$ ед.; $Q_{0,75} = 94,6$ ед.).

Медианные значения $KM_{\text{контр}} = 1,56$ $Min = 1,25$, $Max = 1,85$, ($Q_{0,25} = 1,52$; $Q_{0,75} = 1,61$).

У крыс месячного возраста отмечена наиболее выраженная динамика метаболической активности нейтрофилов.

Спонтанный НСТ-тест контрольной группы животных месячного возраста характеризуется следующими показателями: $Me_{\text{НСТсп}} = 55,5$ ед. $Min = 49,7$ ед., $Max = 60,4$ ед., ($Q_{0,25} = 54,1$ ед.; $Q_{0,75} = 58,4$ ед.). У животных контрольной группы наиболее однородные показатели, характеризующие спонтанный НСТ-тест в сравнении с новорожденными и прозревшими крысами.

У месячных животных позитивно развивается спонтанный НСТ-тест.

Динамика, стимулированного НСТ-теста повторяет конфигурацию изменений спонтанного НСТ-теста.

Контрольные значения стимулированного НСТ-теста характеризуются $Me_{\text{НСТст}} = 90,5$ ед., $Min = 82,0$ ед., $Max = 100,3$ ед., ($Q_{0,25} = 86,0$ ед.; $Q_{0,75} = 93,8$ ед.).

Медианные значения $KM_{\text{контр}} = 1,63$, $Min = 1,58$, $Max = 1,72$, ($Q_{0,25} = 1,60$; $Q_{0,75} = 1,66$).

Исследование спонтанного НСТ-теста в контрольной группе половозрелых животных показала, что медианные значения этого показателя составляют 65,7 ед. Вся выборка ограничена минимальным показателем 56,5 ед. и максимальным – 87,8 ед. С компактным интерквартильным диапазоном ($Q_{0,25} = 63,2$ ед.; $Q_{0,75} = 75,5$ ед.).

Стимулированный НСТ-тест у половозрелых животных $Me_{\text{НСТст}} = 111,5$ ед., $Min = 86,4$ ед., $Max = 141,0$ ед., ($Q_{0,25} = 104,8$ ед.; $Q_{0,75} = 122,7$ ед.).

Медианные значения $KM_{\text{контр}} = 1,67$, $Min = 1,53$, $Max = 1,78$, ($Q_{0,25} = 1,61$; $Q_{0,75} = 1,71$).

В контрольной группе старых животных медианные значения спонтанного НСТ-теста составляют 73,3 ед. Выборка данных размещена в пределах $Min = 68,9$ ед., $Max = 76,3$ ед., ($Q_{0,25} = 71,1$ ед.; $Q_{0,75} = 74,6$ ед.).

В цифровом выражении контрольные значения стимулированного НСТ-теста выше, чем спонтанного. Впрочем, это общая закономерность для всех возрастных групп. $Me_{\text{НСТст-контр}} = 108,2$ ед., $Min = 98,2$ ед., $Max = 113,7$ ед., ($Q_{0,25} = 100,8$ ед.; $Q_{0,75} = 113,5$ ед.).

Медиана коэффициента микробицидности в контрольных опытах составила 1,47 $Min = 1,39$, $Max = 1,53$, ($Q_{0,25} = 1,44$; $Q_{0,75} = 1,52$).

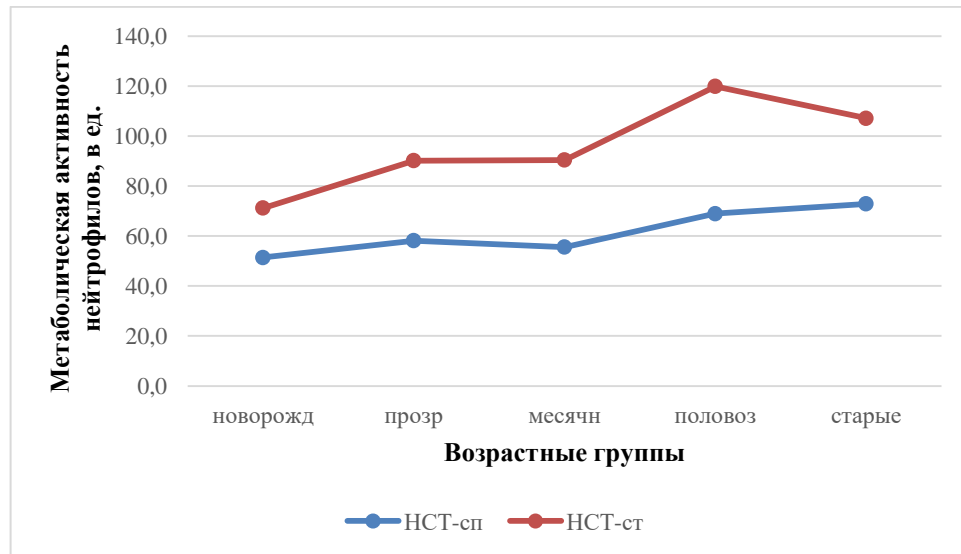


Рисунок 8 – Метаболическая активность нейтрофилов крыс в онтогенезе (контроль) (НСТ-спонтанный и НСТ-стимулированный)

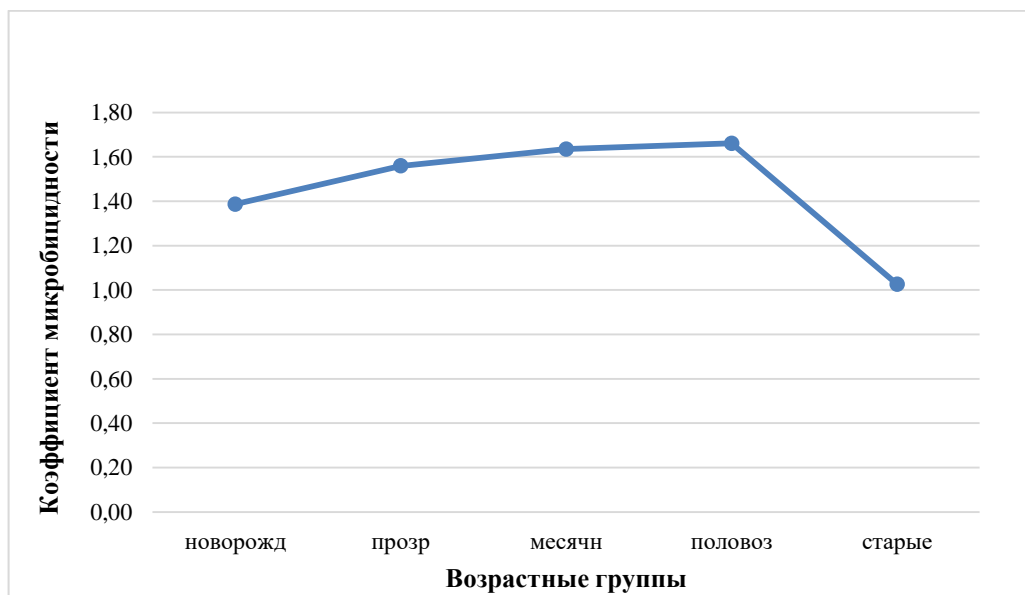


Рисунок 9 – Коэффициент микробицидности у интактных крыс в онтогенезе (контроль)

Таблица 9 – Результаты статистического анализа значений стимулированного НСТ-теста у крыс контрольных групп в онтогенезе

Группы	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Min	Max
новорожденные	71,5	68,0	73,4	67,2	76,5
прозревшие	90,4	85,0	94,6	75,0	106,3
месячные	90,5	86,0	93,8	82,0	100,3
половозрелые	111,5	104,8	122,7	86,4	141,0
старые	108,2	100,8	113,5	98,2	113,7

Таблица 10 – Уровень значимости (p) различия данных при попарном сравнении групп

Группы	новорожденные	прозревшие	месячные	половозрелые	старые
новорожденные					
прозревшие	0,001				
месячные	0,001	0,885			
половозрелые	0,001	0,005	0,002		
старые	0,001	0,002	0,001	0,391	

ГЛАВА 4

ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ ЛИЗОЦИМА В КРОВИ КРЫС РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ОСТРОЙ СОМАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

Целесообразность исследования лизоцима представляется мотивированной. Лизоцим как фактор врожденного иммунитета, обеспечивающий первую линию неспецифической противомикробной защиты организма, это, во-первых, (Бухарин О.В., Васильев Н.В., 1974), кровь, лишенная лизоцима, вдвое снижает ее бактерицидность (Donaldson D.M. et al., 1974).

4.1 Активность сывороточного лизоцима у новорожденных животных при острой соматической боли

В динамике после болевого воздействия у новорожденных животных не было выявлено существенных изменений активности лизоцима (рисунок 10, таблица 11, 12). Так, **через 2 минуты** после нанесения новорожденным особям аллогенного раздражения медианные значения активности лизоцима практически не изменились ($Me = 0,433$ ($Q_{0,25}=0,402$ ед., $Q_{0,75}=0,456$ ед.)). Отсутствие динамики в активности лизоцима отмечается и **через 30 минут** после аллогенного воздействия: $Me=0,411$ ед. ($Q_{0,25}=0,384$ ед., $Q_{0,75}=0,463$ ед.).

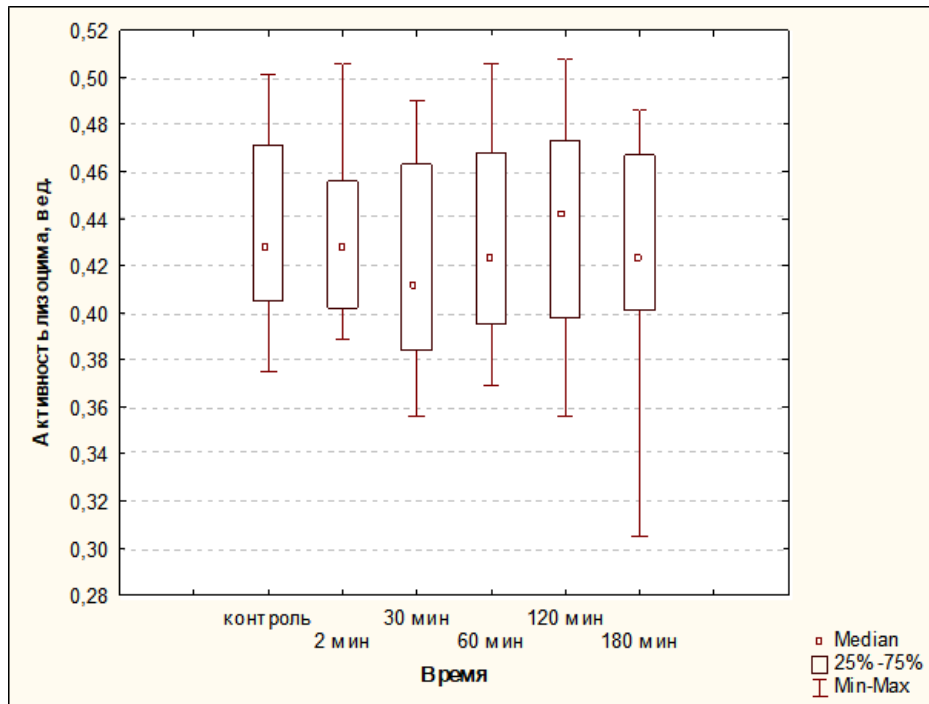


Рисунок 10 – Динамика изменения активности лизоцима у новорожденных крыс до и после нанесения аллогенного раздражения

Таблица 11 – Результаты статистического анализа изменения активности лизоцима у новорожденных крыс после нанесения аллогенного раздражения

Группы	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Min	Max
контроль	0,428	0,405	0,471	0,375	0,501
2 мин.	0,426	0,402	0,456	0,389	0,506
30 мин.	0,411	0,384	0,463	0,356	0,490
60 мин.	0,423	0,395	0,468	0,369	0,506
120 мин.	0,442	0,398	0,473	0,356	0,508
180 мин.	0,422	0,401	0,467	0,305	0,486

Таблица 12 – Уровень значимости (p) различия данных при попарном сравнении групп

Группы	контроль	2 мин.	30 мин.	60 мин.	120 мин.	180 мин.
контроль						
2 мин.	1,0					
30 мин.	0,33	0,34				
60 мин.	0,709	0,663	0,548			
120 мин.	0,678	0,395	0,206	0,361		
180 мин.	0,756	0,787	0,59	0,917	0,31	

Через 1 час ($Me=0,423$ ед. ($Q_{0,25}=0,395$ ед.; $Q_{0,75}=0,468$ ед.)) после болевого воздействия активность лизоцима также не претерпела существенных изменений. Не изменилась она и *через 2 часа* ($Me=0,442$ ед.), а также *через 3 часа* от начала болевого воздействия ($Me=0,422$ ед. ($Q_{0,25}=0,401$ ед.; $Q_{0,75}=0,467$ ед.)), что в целом позволяет сделать заключение об отсутствии участия данного фермента в механизме острой соматической боли у новорожденных животных.

4.2 Активность сывороточного лизоцима при острой соматической боли у прозревших крыс

У прозревших особей (12-15 дней от рождения) сразу после нанесения болевого аллогенного раздражения (через 2 мин) у животных активность лизоцима составила $Me=0,007$ ед. ($Q_{0,25} = 0,000$ ед.; $Q_{0,75}=0,023$ ед.) с минимальным уровнем в выборке равным нулю, и с максимальным – $0,034$ ед. Таким образом, наметилась лишь тенденция к снижению активности лизоцима относительно интактных животных (рисунок 11, таблица 13).

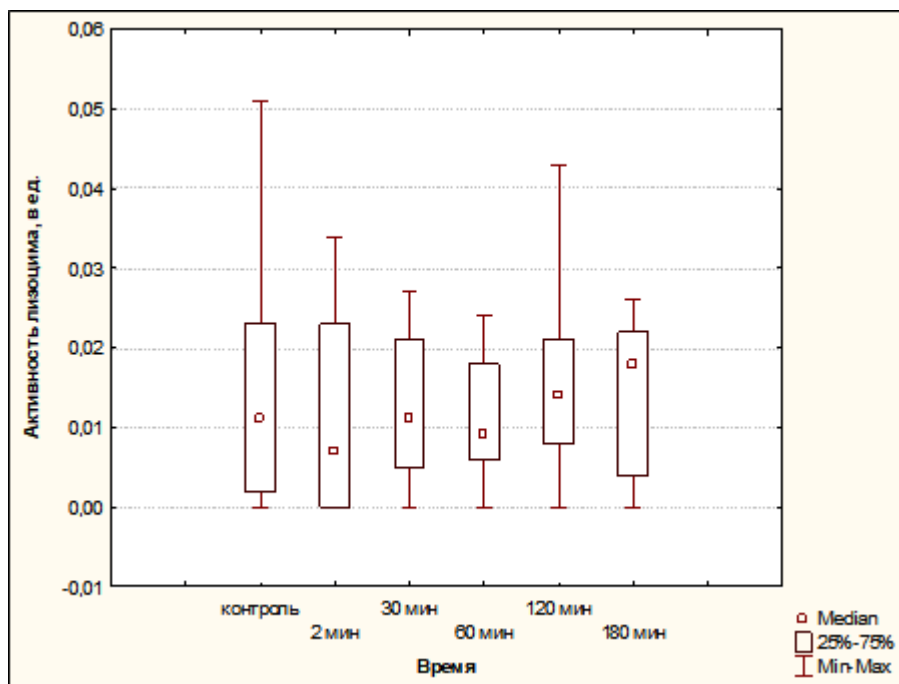


Рисунок 11 – Динамика изменения активности лизоцима у прозевших крыс до и после нанесения аллогенного раздражения

Через 30 минут после аллогенного воздействия медиана активности лизоцима у экспериментальных животных составила 0,011 ед. (нижняя квантиль равна 0,005 ед., а верхняя – 0,021 ед., минимальные значения в выборке равны 0,00 ед., максимальные – 0,027 ед.).

Через 1 час после начала эксперимента медиана активности была равна 0,009 ед. ($Q_{0,25}=0,006$ ед.; $Q_{0,75}=0,018$), а *через 2 часа* после острого болевого воздействия - 0,014 ед. ($Q_{0,25}=0,008$ ед.; $Q_{0,75}=0,021$ ед.), *через 3 часа* - 0,018 ед. (таблица 14).

Таблица 13 – Результаты статистического анализа изменения активности лизоцима у прозревших крыс после нанесения аллогенного раздражения

Группы	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Min	Max
контроль	0,011	0,002	0,023	0,00	0,051
2 мин.	0,007	0,00	0,023	0,00	0,034
30 мин.	0,011	0,005	0,021	0,00	0,027
60 мин.	0,009	0,006	0,018	0,00	0,024
120 мин.	0,014	0,008	0,021	0,00	0,043
180 мин.	0,018	0,004	0,022	0,00	0,026

Таблица 14 – Уровень значимости (p) различия данных при попарном сравнении групп

Группы	контроль	2 мин.	30 мин.	60 мин.	120 мин.	180 мин.
контроль						
2 мин.	0,419					
30 мин.	0,756	0,648				
60 мин.	0,756	0,507	1,0			
120 мин.	0,934	0,32	0,619	0,519		
180 мин.	0,983	0,548	0,001	0,724	0,983	

Таким образом, болевое воздействие на животных данной возрастной группы, также, как и у новорожденных животных, не вызывало статистически значимых отличий активности лизоцима по сравнению с контрольной группой. Тем не менее, у 12-15-ти дневных особей отмечены колебания активности в динамике эксперимента, не имеющие достоверных отличий от таковых у интактных контрольных животных. Следует уточнить, что активность лизоцима, выявляемая через 3 часа от начала эксперимента, существенно отличается от таковой в более ранние сроки (через 30 минут) и это различие высоко значимо.

4.3 Активность сывороточного лизоцима у крыс месячного возраста при острой соматической боли

По сравнению с новорожденными и прозревшими крысятами активность лизоцима у 1-месячных животных ответ на болевое воздействие обретает весьма динамический характер (рисунок 12, таблица 15, 16).

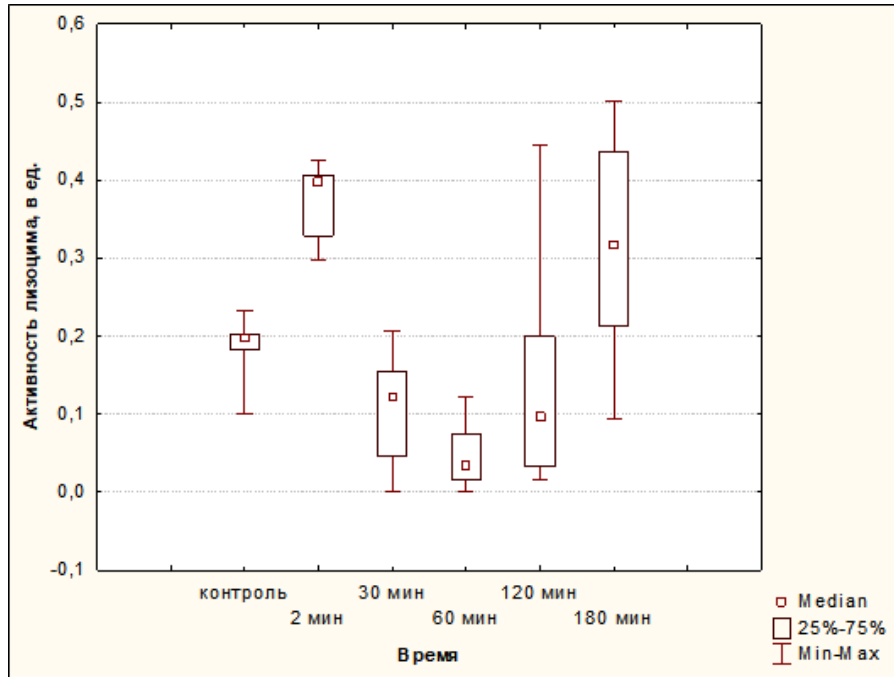


Рисунок 12 – Динамика изменения активности лизоцима у животных месячного возраста до и после аллогенного раздражения

Таблица 15 – Результаты статистического анализа изменения активности лизоцима у крыс месячного возраста после нанесения аллогенного раздражения

Группы	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Min	Max
контроль	0,199	0,182	0,202	0,101	0,233
2 мин.	0,398	0,329	0,407	0,297	0,426
30 мин.	0,123	0,046	0,155	0,0	0,207
60 мин.	0,034	0,017	0,074	0,0	0,123
120 мин.	0,098	0,033	0,2	0,017	0,444
180 мин.	0,317	0,214	0,437	0,095	0,502

Таблица 16 – Уровень значимости (p) различия данных при попарном сравнении групп

Группы	контроль	2 мин.	30 мин.	60 мин.	120 мин.	180 мин.
контроль						
2 мин.	0,001					
30 мин.	0,001	0,001				
60 мин.	0,001	0,001	0,004			
120 мин.	0,011	0,001	0,694	0,034		
180 мин.	0,003	0,221	0,001	0,001	0,001	

Так через *две минуты* после болевого воздействия отмечается всплеск активности лизоцима, значения которого достоверно отличаются от контрольных (Me: 0,398 ед. ($Q_{0,25}=0,329$ ед.; $Q_{0,75}=0,407$ ед.)). Однако *спустя 30 минут* после аллогенного воздействия активность лизоцима снижается, достоверно отличаясь как от исходного уровня, так и от значений предыдущего исследования – через 2 минуты (Me=0,123 ед. ($Q_{0,25}=0,046$ ед.; $Q_{0,75}=0,155$ ед.)).

Через час после аллогенного воздействия активность лизоцима минимальна (Me =0,034 ед. ($Q_{0,25}=0,017$ ед.; $Q_{0,75}=0,074$ ед.)), тогда как *через 2 часа* медиана активности лизоцима возрастает практически в три раза относительно предыдущих значений и составляет 0,098 ед. ($Q_{0,25}=0,033$ ед.; $Q_{0,75}=0,200$ ед.)).

Характерно, что *через 3 часа* от начала эксперимента отмечается вторая волна повышения активности лизоцима (сходная с подъемом на ранних сроках - через 2 минуты) с увеличением медианы значений до 0,317 ед., что в 1,6 раза выше исходного значения активности фермента и в 9 раз выше таковых значений, регистрируемых через 2 часа от острого болевого воздействия.

Таким образом, установлено, что крысы 1-месячного возраста реагируют на болевое раздражение изменением активности лизоцима, носящим двухфазный, весьма выраженный и статистически доказуемый характер, со значимыми подъемами активности фермента на самых ранних (через 2 минуты) и наиболее отдаленных сроках (180 минут) после острого болевого воздействия.

4.4 Активность сывороточного лизоцима у половозрелых крыс при острой соматической боли

У половозрелых крыс через 2 минуты после нанесения болевого раздражения зарегистрировано резкое увеличение активности лизоцима. Оно находит статистическое подтверждение, различия высоко значимы. $Me=0,473$ ед. Минимальные значения исследуемого показателя в выборке от 0,338 ед. (min) до 0,502 ед. (max), ($Q_{0,25}=0,396$ ед.; $Q_{0,75}=0,485$ ед.) (рисунок 13, таблица 17,18).

Через полчаса наметилась тенденция снижения активности лизоцима. Она ниже по отношению к выборке, сформированной через 2 минуты после нанесения болевого раздражения. Различия существенно значимы. Конкретно описанная картина выглядит следующим образом: $Me=0,389$ ед., Min значение – 0,309 ед., max – 0,426 ед., ($Q_{0,25}=0,371$ ед.; $Q_{0,75}=0,412$ ед.).

Через 60 минут снижение активности лизоцима становится очевидным. Оно существенно значимо по отношению к контролю и высоко статистически значимо по отношению к результатам двух предыдущих исследований. $Me=0,175$ ед., min=0,101 ед., max=0,322 ед., ($Q_{0,25}=0,134$ ед.; $Q_{0,75}=0,273$ ед.).

Через 2 часа падение активности продолжилось – $Me=0,102$ ед., Min=0,031 ед., Max=0,375 ед., ($Q_{0,25}=0,085$ ед.; $Q_{0,75}=0,188$ ед.). Различия между описываемым результатом и результатами, полученными через 60 минут статистически значимы, также констатируется снижение активности

лизоцима по отношению ко всем предыдущим измерениям, в том числе и к контролю, различия существенно значимы.

Минимальная активность лизоцима сохраняется и через 3 часа после болевого воздействия. Характерно, что выборка, сформированная по результатам трехчасового исследования, более компактна, а межквантильный диапазон не только компактен, но и максимально приближен к минимальным значениям ряда. Различие же между результатами двух и трехчасовой продолжительности эксперимента статистически не значимо. Цифровая картина выглядит следующим образом: $Me=0,106$ ед., $Min=0,076$ ед., $max=0,208$ ед., ($Q_{0,25}=0,091$ ед.; $Q_{0,75}=0,131$ ед.).

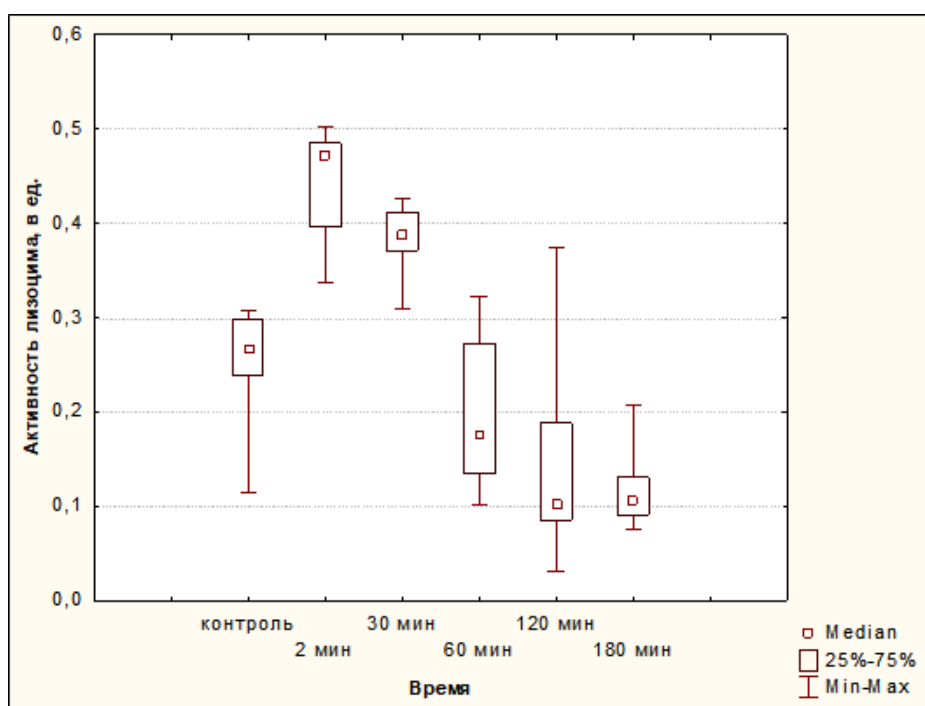


Рисунок 13 – Динамика изменения активности лизоцима у половозрелых крыс до и после нанесения аллогенного раздражения

Таблица 17 – Результаты статистического анализа изменения активности лизоцима у половозрелых крыс после нанесения аллогенного раздражения

Группы	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Min	Max
контроль	0,267	0,239	0,299	0,115	0,307
2 мин.	0,473	0,396	0,485	0,338	0,502
30 мин.	0,389	0,371	0,412	0,309	0,426
60 мин.	0,175	0,134	0,273	0,101	0,322
120 мин.	0,102	0,085	0,188	0,031	0,375
180 мин.	0,106	0,091	0,131	0,076	0,208

Таблица 18 – Уровень значимости (p) различия данных при попарном сравнении групп

Группы	контроль	2 мин.	30 мин.	60 мин.	120 мин.	180 мин.
контроль						
2 мин.	0,001					
30 мин.	0,001	0,005				
60 мин.	0,044	0,001	0,001			
120 мин.	0,001	0,001	0,001	0,008		
180 мин.	0,001	0,001	0,001	0,001	0,852	

Таким образом, у половозрелых крыс после болевого раздражения отмечается абсолютно значимое увеличение активности лизоцима буквально через 2 минуты, однако в последующем (вплоть до окончания эксперимента), активность лизоцима падает и до уровня ниже, чем у контрольных животных.

4.5 Активность сывороточного лизоцима у старых крыс при острой соматической боли

Исследованиями установлено, что в интактной группе животных старше 12 месяцев (старые животные контрольной группы) медианные

значения активности лизоцима составляют 0,261 ед., что практически соответствует таковым у половозрелых крыс (рисунок 14, таблица 19,20).

Между тем, **через 2 минуты** после нанесения болевого раздражения отмечается тенденция к снижению уровня активности лизоцима ($Me=0,196$ ед. ($Q_{0,25}=0,173$ ед.; $Q_{0,75}=0,223$ ед.)), тогда как через полчаса после долорогенного воздействия падение активности приняло более выраженный характер и приобрело статистическое подтверждение ($Me = 0,185$ ед. ($Q_{0,25}=0,157$ ед.; $Q_{0,75}=0,215$ ед.)).

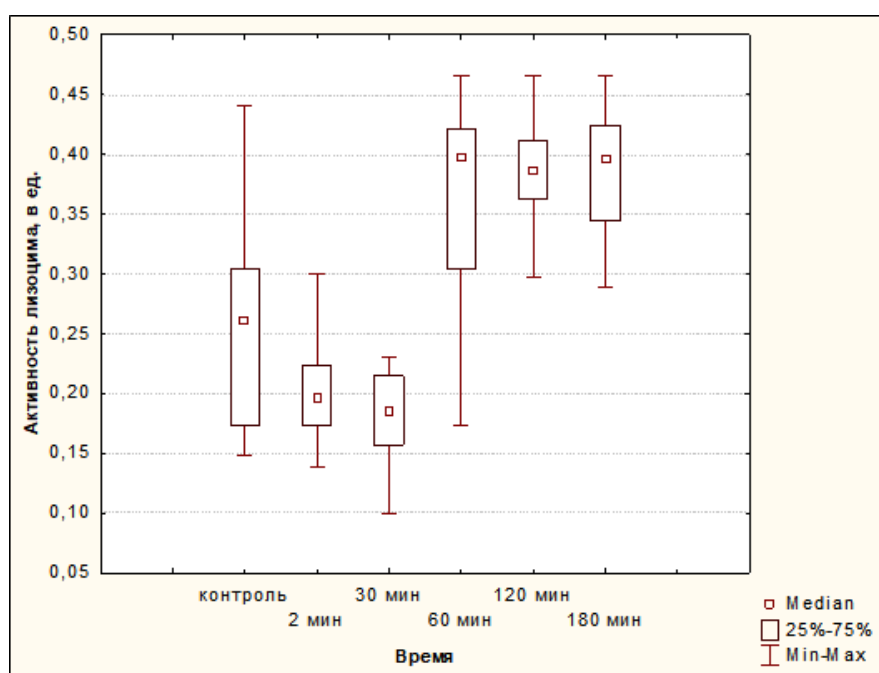


Рисунок 14 – Динамика изменения активности лизоцима у старых крыс до и после нанесения алгогенного раздражения.

Таблица 19 – Результаты статистического анализа изменения активности лизоцима у старых крыс после нанесения аллогенного раздражения

Группы	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Min	Max
контроль	0,261	0,173	0,304	0,148	0,441
2 мин.	0,196	0,173	0,223	0,139	0,3
30 мин.	0,185	0,157	0,215	0,099	0,231
60 мин.	0,398	0,305	0,421	0,173	0,466
120 мин.	0,386	0,363	0,412	0,297	0,466
180 мин.	0,397	0,344	0,424	0,289	0,466

Таблица 20 – Уровень значимости (p) различия данных при попарном сравнении групп

Группы	контроль	2 мин.	30 мин.	60 мин.	120 мин.	180 мин.
контроль						
2 мин.	0,191					
30 мин.	0,042	0,237				
60 мин.	0,003	0,001	0,001			
120 мин.	0,001	0,001	0,001	0,967		
180 мин.	0,001	0,001	0,001	0,548	0,663	

Через 1 час от начала постановки опытов активность исследуемого субстрата очевидно нарастает и достигает медианных значений 0,398 ед. (Q_{0,25}=0,305 ед.; Q_{0,75}=0,421 ед.), что делает данный показатель статистически отличимым и значимым от таковых в ранние сроки (через 2 минуты и через 30 минут).

Через 2 часа от острого болевого воздействия активность лизоцима имела медианное значение 0,386 ед., что в абсолютном выражении лишь несколько ниже, чем отмечалось через 1 час, но достоверно выше по

сравнению с контрольными интактными животными. По-видимому, это связано с сужением рамок, ограничивающих выборку ($\min=0,297$ ед.; $\max=0,466$ ед.) и уплотнением интерквартильного интервала ($Q_{0,25}=0,363$ ед.; $Q_{0,75}=0,412$ ед.). Иными словами, результаты исследований оказались более однородными, их разброс сократился, что приближает значения друг к другу, а при сравнении медианных значений результатов, полученных через 1 час и через 2 часа после начала эксперимента, то различия не имеют статистической значимости. Повышенная активность лизоцима сохраняется на данном уровне и *спустя 3 часа* после острого болевого воздействия на старых животных ($Me=0,397$ ед. ($Q_{0,25}=0,344$ ед.; $Q_{0,75}=0,424$ ед.)), что в целом свидетельствует о стабильности сопоставимого повышения активности лизоцима при острой соматической боли в период с 1 часа до 3 часов после воздействия у крыс старше 12 месяцев.

Таким образом, у старых крыс в первые полчаса после начала эксперимента активность лизоцима несколько снижается, что может быть связано с блокадой синтеза, либо высвобождения лизоцима клетками-продуцентами, но уже через 1 час от начала воздействия она достоверно возрастает и остается стабильной до конца наблюдений.

Обсуждая полученные результаты в целом, следует, прежде всего, выявить закономерности возрастных изменений активности сывороточного лизоцима интактных особей. Проведенные исследования позволили обнаружить онтогенетические особенности активности лизоцима у крыс, заключающиеся в том, что самая высокая активность лизоцима обнаружена у новорожденных животных, у прозревших животных (12-15 дней) отмечается резкое и статистически значимое падение активности лизоцима по отношению к новорожденным ($p \leq 0,001$), а у животных 1-месячного возраста активность лизоцима вновь достоверно повышается, наиболее значимо, по отношению к прозревшим животным ($p \leq 0,001$). Характерным также является возрастание активности лизоцима с возрастом (за исключением 12-15-ти дневных крыс), причем наиболее выражено - у половозрелых особей

относительно 1-месячных ($p \leq 0,001$), но по отношению к новорожденным крысам продолжает оставаться более низким ($p \leq 0,001$) (рисунок 15).

У старых крыс (возраст старше 12 месяцев) медианные значения активности лизоцима находились в пределах таковых у половозрелых крыс ($p > 0,05$), что свидетельствует о возрастной стабильности данного показателя, начиная с половозрелого возраста, однако того высокого уровня, который имеют новорожденные животные ни в одной из возрастных групп не отмечено и является характерным именно для этого возраста ($p \leq 0,001$).

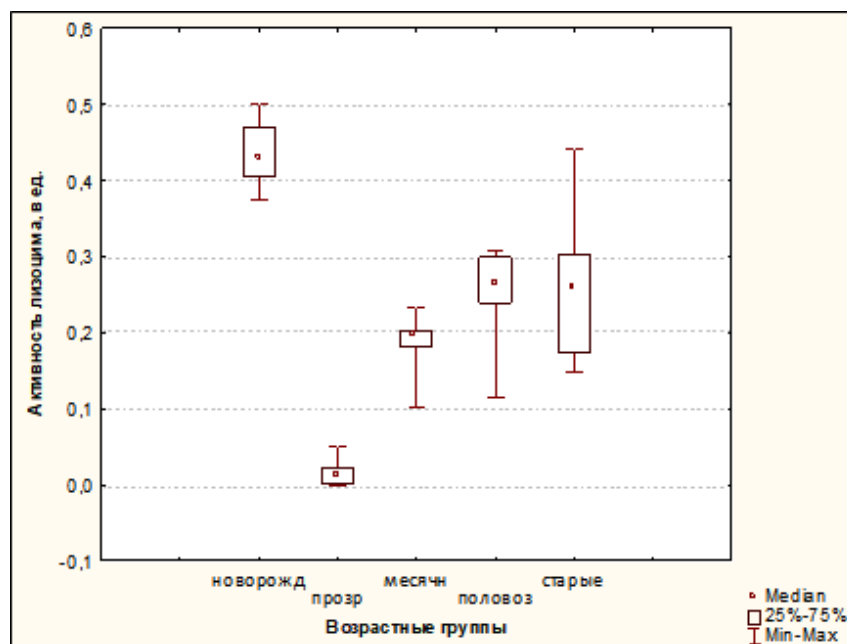


Рисунок 15 – Медианные значения активности лизоцима у интактных (контрольных) крыс в онтогенезе

Тот факт, что у новорожденных животных изначально обнаружена самая высокая активность лизоцима обосновывает возможность предположения, что у животных этой возрастной группы возможна выраженная реакция на болевой стимул. Эксперимент не подтвердил это предположение. В динамике наблюдения во все временные периоды наблюдения у новорожденных активность лизоцима оставалась стабильно высокой. Этот факт может быть объяснён отсутствием механизмов

трансляции к клеткам-продуцентам либо эффекторы не воспринимают транслируемый сигнал.

Высокую активность лизоцима новорожденных очевидно, следует связывать с его количеством, поступающим в организм при грудном вскармливании. Материнский лизоцим создает барьер на пути инфекции, кроме того, он обеспечивает нормальное пищеварение новорожденного. Воронцов И.М. и Мазурин А.В. (2009) описывают высокий уровень фермента и у детей, находящихся на материнском вскармливании. Слюна новорожденных содержит лизоцим в высокой концентрации (Lac G., 2001; Подгорбунских Т.В., 2005). Исходя из того, что продуценты лизоцима – моноциты/макрофаги и нейтрофилы новорожденных характеризуются низкой функциональной активностью (Воронцов И.М., Мазурин А.В., 2009) и соответственно низким уровнем микробицидной и фагоцитарной их функции (Алексеев В.В., 2008), весьма вероятной причиной стабильно высокого уровня лизоцима у новорожденных крыс является его перманентное поступление на этапе грудного вскармливания.

Есть основания говорить, во-первых, о высокой активности лизоцима новорожденных крысят, что сопряжено, видимо, с высоким уровнем его содержания, а, во-вторых, и это главное, система лизоцима новорожденных не отвечает на долорогенное раздражение. Аналогичная картина зарегистрирована у прозревших особей. Уровень активности лизоцима у них не зависит от внешнего раздражения. Кроме того, как будет видно из последующего изложения материала, у животных этой возрастной группы самая низкая активность исследуемого фермента по отношению ко всем остальным возрастным группам ($Me = 0,011$ ед).

Достаточно логично предполагать, что это связано с изменением характера питания – грудное молоко практически к этому времени вытеснено из рациона. К этому добавим, что в исследуемом возрасте в силу особенностей кроветворения лимфоциты преобладают над нейтрофилами – активными продуцентами лизоцима («перекрест»). Кроме того, лизоцим

легко расщепляется в крови (Hansen N.E. et al., 1972), что особенно ощутимо при его дефиците.

Таким образом, определяется взаимодополняющая картина:

1. замещение грудного питания обычной пищей;
2. относительное уменьшение нейтрофилов – продуцентов лизоцима;
3. высокий метаболизм лизоцима в крови;
4. низкая функциональная активность нейтрофилов и моноцитов/макрофагов.

Совокупность этих обстоятельств определяет низкий базальный уровень фермента и отсутствие его реакции на аллогенные стимулы.

Таким образом, ранний неонатальный период характеризуется отсутствием реагирования системы лизоцима на болевые стимулы.

Иная картина прослеживается у животных, достигших тридцатидневного и более позднего возраста. Она не лишена возрастных нюансов, но всегда присутствует. Так, у месячных крыс вслед за болевым раздражением отмечается всплеск активности лизоцима. Он не продолжителен и в ближайшие тридцать минут показатели достигают фоновых значений и, как правило, опускаются ниже них.

Надо полагать, что через соответствующий медиаторный сигнал, клетки сбрасывают лизоцим, после чего наступает их рефрактерность (Fingerhut L., Dolz G., de Buhr N., 2020).

По прошествии 1-2 часов наблюдается вторая волна активации исследуемого фермента. Повышение активности достигает своего максимума через 3 часа. Вполне можно говорить о высокой функциональной активности организма в целом, характерного для этого возраста и как частное явление этой лабильности, быстро сменяющийся фазный дизайн ответа.

У половозрелых животных реакция на аллогенное раздражение наступает практически незамедлительно. Она выражена, и по своей интенсивности не вызывает сомнения, прослеживается у всех подопытных животных, а далее наступает уменьшение активности лизоцима по пологой

наклонной, разной степени скорости и интенсивности, но всегда однонаправленно. Реакция небыстрая. Даже через три часа после долорогенного раздражения определяется несколько повышенный уровень активности лизоцима. Это реакция вполне определенной конфигурации, свойственная только взрослым крысам.

Реакции взрослых крыс можно противопоставить ответ на острую соматическую боль старых крыс. Она противоположна по направленности, но тождественна по скорости.

Аллогенный сигнал вызывает снижение активности лизоцима, которая затем сменяется активацией. После часовой паузы поступательный подъем фиксируется в течение всего эксперимента. Объяснение первоначальному снижению показателей активности находим в трудах Ю.И. Шилова. Он описывает депрессию функциональной активности нейтрофилов за счет дозозависимого эффекта адреналина, который возбуждает β -адренорецепторы (Шилов Ю.И., Орлова Е.Г., 2002). Возможно, это и есть механизм или один из механизмов наступления рефрактерности нейтрофилов. Наступающий период активации продукции лизоцима у старых крыс можно рассматривать как пример запоздалой общебиологической адаптации, хотя и менее выраженной, чем у молодых и половозрелых животных.

При всей мозаичности картины, некоторый общий контур ответной реакции на болевое раздражение вырисовывается при условии, если для этого имеется соответствующий реактогенный потенциал у клеток - продуцентов.

Анализируемый фактический материал не оставляет сомнения, что по достижении 30 дней со дня рождения у крыс наносимое болевое раздражение закономерно сопровождается активизацией лизоцима в крови. Конструкция ответа нестандартная, она меняется в зависимости от возраста животного и может носить лабильный или инертный характер, моно- или двухфазную конфигурацию, большую или меньшую степень выраженности. О том, что

ответ связан с болевым раздражением, свидетельствуют контрольные опыты. При анестезии раздражаемой зоны электрораздражение не приводит к описанным выше последствиям. Степень его активности у контрольной группы интактных животных составляла $Me=0,260$ ед., через две минуты – $Me=0,25$ ед. ($p>0,05$), т.к. различие несущественно. Между тем в серии основных экспериментов в этой возрастной группе активность лизоцима составляла $Me=0,473$ ед. ($p\leq 0,001$). Гистологическое исследование тканей также не обнаружило сколько-нибудь существенное повреждение под влиянием электрического тока избранных параметров, чтобы говорить о реакции белой крови на тканевое повреждение, реакции, которая бы сопровождалась активацией лизоцима.

Изложенное позволяет сделать вывод о том, что именно аллогенное раздражение, как экстремальное, активирует систему лизоцима.

Вообще по данным литературы наблюдается прямая корреляция между самыми разными экстремальными воздействиями на организм и повышением активности лизоцима в ответ на них. При этом активация является одной из первых в ряду прочих адаптивных реакций (Маянский А.Н., Маянский Д.Н., 1983; Fingerhut L., Dolz G., de Buhr N., 2020; Крыжановский Г.Н., 2000).

В наших ранних исследованиях было установлено, что острое аллогенное раздражение усиливает фагоцитарную и киллинговую активность полиморфноядерных лейкоцитов (Алексеев В.В., 2008; Алексеева Н.С., 2009). В свою очередь активацию нейтрофилов связывают с повышением активности лизоцима (Бухарин О.В., Васильев Н.В., 1974; Покровский В.И. и др., 1979; Вершигора А.Е., 1988). Активация нейтрофилов дает повод полагать, что она сопровождается и увеличением лизоцима.

Болевой сигнал – это сигнал реального и возможного повреждения тканей организма или его органов.

Любое повреждение – это открытые ворота для инфекции, если не минимизировать и не локализовать ее, повреждение может принять необратимый характер. В реальной жизни – это встречается нечасто

благодаря тому, что в процессе филогенеза сформировались механизмы превентивной и плановой защиты. Лизоцим входит в обиход факторов такой защиты и играет в ней далеко не последнюю роль.

Лизоцим снабжен не только механизмами антибактериальной защиты, он в известной мере является регулятором иммунобиологической реактивности: обладает хемотаксическим эффектом (Барабаш Р.Д. и др., 1980), стимулирует антителогенез, активирует комплемент (Добротина Н.А., Казацкая Ж.А., Эмельянова Г.Ю., 1987) оказывает противоопухолевое действие (Дорофейчук В.Г., Потехин П.П., 2010), обладает сорбционным эффектом по отношению к микроорганизмам, стимулирует репарационные процессы.

Таким образом, столь широкие функциональные возможности лизоцима определяют спектр его приложения от мобилизационной активности на случай повреждения, до репаративного стимула в случае, если такое повреждение состоялось.

Падение активности лизоцима на первый взгляд совпадает с представленными выше сведениями о его позитивных эффектах. Однако это не так. При снижении его активности в крови он продолжает работать, только переключает свой потенциал на другие виды деятельности. Например, адсорбируется на сосудистой стенке, готовя ее эндотелий к эмиграции нейтрофилов в очаг воспаления. Находясь на эндотелии, выполняет еще и хемотаксическую функцию по отношению к фагоцитам (Морозов В.И., Петрова Т.Н., 1993; Морозов В.И., Цыпленков П.В., Рогозкин В.А., 1989). Но эта активность не регистрируется в крови.

Нельзя также не принимать во внимание быстрый метаболизм фермента в крови (Hansen N.E. et al., 1972). И это на фоне наступившей рефрактерности клеток-продуцентов, о чем мы упоминали выше (Fingerhut L., Dolz G., de Buhr N., 2020), т.е. снижение активности лизоцима в крови – не факт ее снижения вообще, что наблюдалось через 2-3 часа после аллогенного воздействия в наших опытах.

Резонно предположить, что превентивная защита организма лизоцимом в ответ на долорогенный фактор более стойкая и продолжительная, ведь макрофаги включаются в процесс активной продукции фермента через 4-6 часов после экстремального стимула (Fingerhut L., Dolz G., de Buhr N., 2020). Это последовательные, дополняющие друг друга реакции.

На основании результатов наших исследований и приведенных данных из литературных источников есть основания полагать, что острое аллогенное воздействие приводит к мобилизации защитных резервов, в частности к повышению активности лизоцима.

ГЛАВА 5

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА В КРОВИ
КРЫС ПРИ ОСТРОЙ СОМАТИЧЕСКОЙ БОЛИ В ОНТОГЕНЕЗЕ

С-реактивный белок, как острофазный продукт воспалительной реакции описан без малого сто лет назад (Tillett W.S., Francis T.J., 1930). Его свойство образовывать преципитаты микроорганизмов для их последующей элиминации позволила отнести СРБ к факторам, обеспечивающим врожденный иммунитет.

5.1 Содержание С-реактивного белка крови у новорожденных крыс при острой соматической боли

Известно, что синтетическая функция печени новорожденного, как и взрослого человека, позволяет в необходимом объеме синтезировать СРБ (Hurliman J., Thorbecke G.J., Hochwald G.M. et al., 1966; Li X. et al., 2019; Volanakis, J.E., 2001) и отвечать усиленной продукцией на соответствующий стимул (Алешкин В.А., Новикова Л.И., 1996).

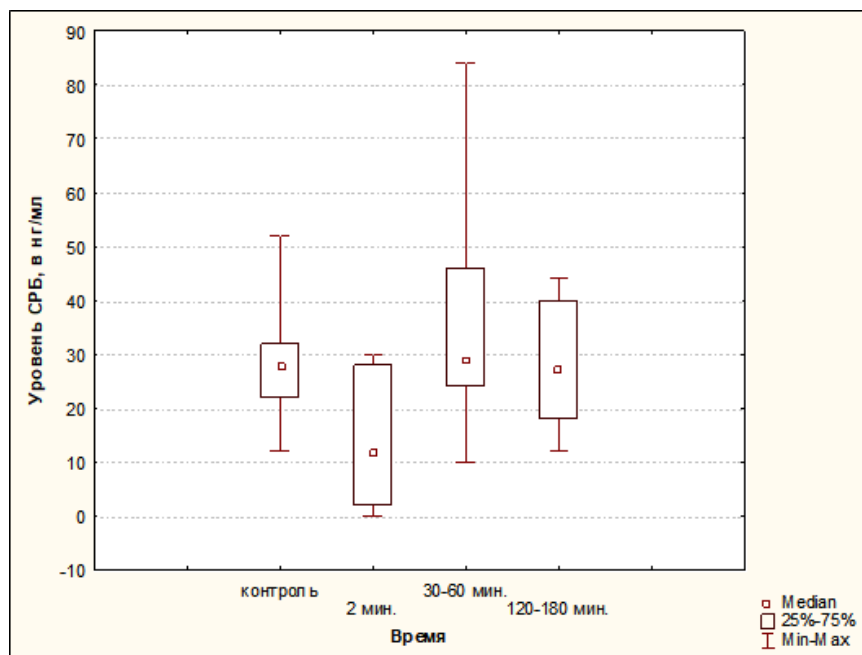


Рисунок 16 – Динамика изменения содержания СРБ в сыворотке крови у новорожденных крыс до и после нанесения аллогенного раздражения

Таблица 21 – Результаты статистического анализа изменения содержания СРБ у новорожденных крыс после нанесения алгогенного раздражения

Группы	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Min	Max
контроль	28	22	32	12	52
2 мин.	12	2	28	0	30
30-60 мин.	29	24	46	10	84
120-180 мин.	27	18	40	12	44

Таблица 22 – Уровень значимости (p) различия данных при попарном сравнении групп

Группы	контроль	2 мин.	30-60 мин.	120-180 мин.
контроль				
2 мин.	0,064			
30-60 мин.	0,705	0,028		
120-180 мин.	0,88	0,064	0,623	

Исследование содержания СРБ в динамике после алгогенного раздражения показало, что в самые ранние сроки (*через 2 минуты*) медианное значение СРБ в сыворотке крови новорожденных крыс снижается относительно исходного и составляет 12,00 нг/мл. При этом интерквартильный диапазон весьма приближен к значениям границ выборки в целом (Min=0,00 нг/мл, Max=30,00 нг/мл), чем и объясняется отсутствие статистически значимых различий ($p > 0,05$). Однако, в течение второй половины *первого часа* после нанесения болевого раздражения уровень СРБ новорожденных приближается к контрольным значениям (Me_{СРБ} составляет 29,00 нг/мл; Q_{0,25}=24,00 нг/мл; Q_{0,75}=46,00 нг/мл), и в дальнейшем – в промежутке от *2х до 3х часов* от начала эксперимента, существенных изменений в содержании СРБ в сыворотке новорожденных не было отмечено

$Me=27,00$ нг/мл ($Q_{0,25}=18,00$ нг/мл; $Q_{0,75}=40,00$ нг/мл) (рисунок 16, таблица 21,22).

Таким образом, у новорожденных животных после нанесения болевого раздражения отмечается тенденция к снижению содержания СРБ в течение первого часа после болевого стимула, с последующим возвратом до первоначальных значений и сохранением этого уровня до конца эксперимента.

5.2 Содержание С-реактивного белка крови у прозревших крыс при острой соматической боли

Через *две минуты* после нанесения болевого воздействия медианное значение содержания СРБ у прозревших животных снизилось в 2,5 раза ($Me=74,00$ нг/мл; со значениями выборки от 34,00 нг/мл (min) до 108,00 нг/мл (max), $Q_{0,25}=64,00$ нг/мл; $Q_{0,75}=92,00$ нг/мл).

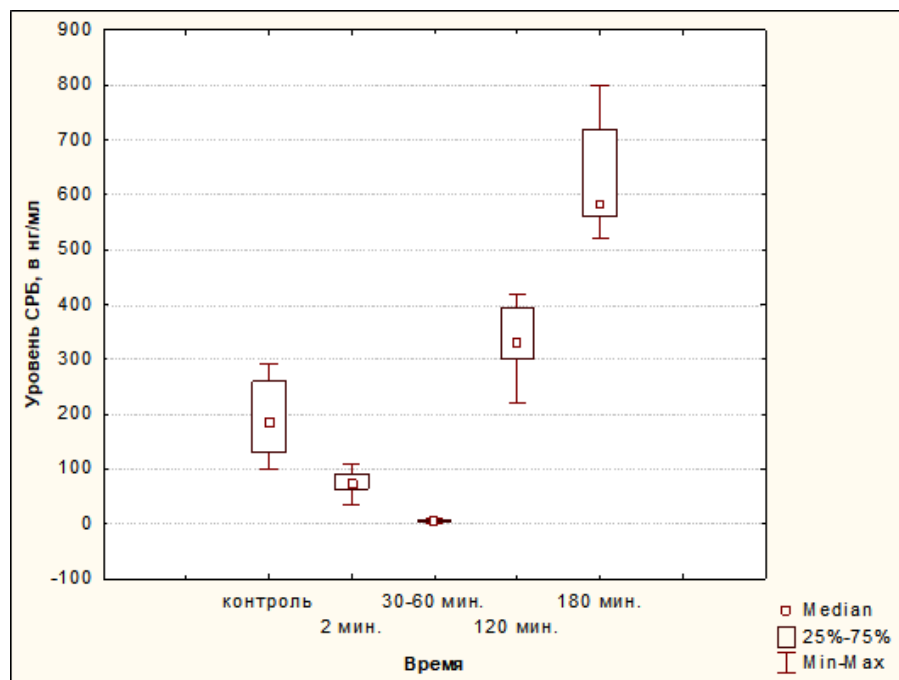


Рисунок 17 – Динамика изменения содержания СРБ в сыворотке крови у прозревших крыс (12-15 сут.) до и после нанесения аллогенного раздражения

Таблица 23 – Результаты статистического анализа изменения содержания СРБ в сыворотке крови у прозревших крыс после нанесения аллогенного раздражения

Группы	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Min	Max
контроль	186	130	260	100	292
2 мин.	74	64	92	34	108
30-60 мин.	4	4	8	2	10
120 мин.	330	300	394	220	420
180 мин.	584	560	720	520	800

Таблица 24 – Уровень значимости (p) различия данных при попарном сравнении групп

Группы	контроль	2 мин.	30-60 мин.	120 мин.	180 мин.
контроль					
2 мин.	0,001				
30-60 мин.	0,001	0,001			
120 мин.	0,001	0,001	0,001		
180 мин.	0,001	0,001	0,001	0,001	

В течение *второго получаса* с момента нанесения болевого раздражения, падение содержания СРБ в сыворотке крови продолжало прогрессировать и достигло величины Me=4,00 нг/мл [Q_{0,25}=4,00 нг/мл; Q_{0,75}=8,00 нг/мл] с явной компактностью выборки, определяющейся минимальными (2,00 нг/мл) и максимальными (10,00 нг/мл) границами.

В течение *второго часа* характер изменения содержания СРБ изменился на противоположный: имело место существенное возрастание концентрации СРБ (Me=330,00 нг/мл; минимальное содержание - 220,00 нг/мл, максимальные - 420,00 нг/мл; Q_{0,25}=300,00 нг/мл; Q_{0,75}=394 нг/мл). В дальнейшем наблюдалось прогрессирование возрастания концентрации СРБ

у крысят, которым в 12-15-ти дневном возрасте было нанесено острое болевое воздействие, в результате чего медианное значение провоспалительного белка увеличилось в 3 раза относительно исходного уровня и в 145 раз относительно такового в конце первого часа наблюдения ($Me=584,00$ нг/мл ($Q_{0,25}=560,00$ нг/мл; $Q_{0,75}=720,00$ нг/мл)). Существенно, что через 3 часа после острой соматической боли медианное значение СРБ максимально приблизилось к значению нижней квантили (рисунок 17, таблица 23,24).

Таким образом, при аллогенном раздражении прозревших 12-15-ти дневных животных в динамике наблюдений выявлена выраженная двухфазная реакция изменения содержания СРБ в сыворотке крови, суть которой заключается в первичной реакции на соматическую боль в виде снижения концентрации СРБ (к концу 1 часа) и последующего нарастания с достижением (к концу 3 часа) уровня, в три раза, превышающего фоновые значения.

5.3 Содержание С-реактивного белка крови у 30-ти дневных крыс при острой соматической боли

У 30-ти дневных крыс в самые ранние сроки (через 2 минуты) после болевого воздействия, нанесенного крысам в этом возрасте, медианные значения СРБ находились на том же уровне (800,00 нг/мл), что позволяет предполагать отсутствие реагирования клеток-продуцентов животных данного возраста на аллогенное раздражение (рисунок 18, таблица 25,26).

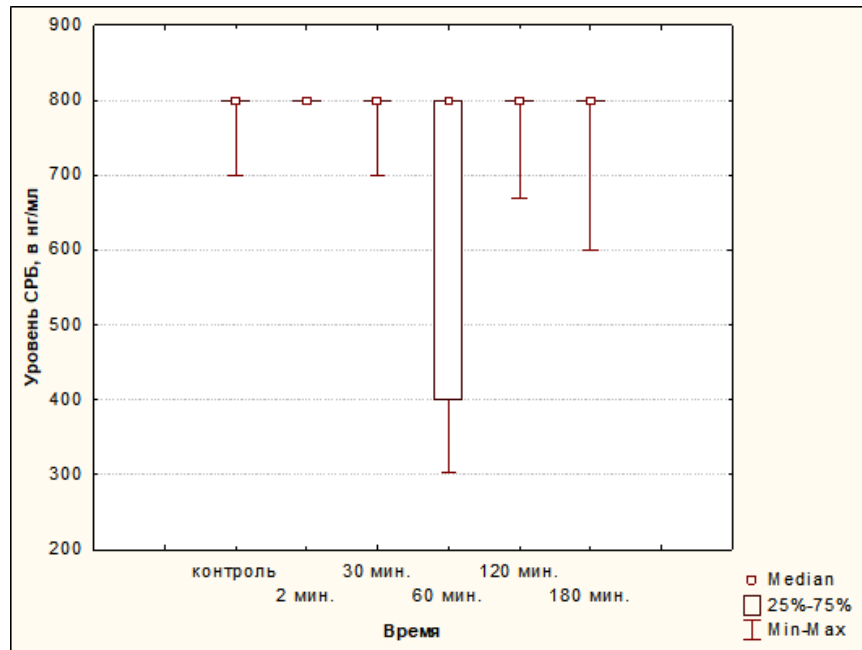


Рисунок 18 – Динамика изменения содержания СРБ у крыс месячного возраста после нанесения аллогенного раздражения

Таблица 25 – Результаты статистического анализа изменения содержания СРБ у крыс месячного возраста после нанесения аллогенного раздражения

Группы	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Min	Max
контроль	800	800	800	700	800
2 мин.	800	800	800	800	800
30 мин.	800	800	800	700	800
60 мин.	800	400	800	304	800
120 мин.	800	800	800	670	800
180 мин.	800	800	800	600	800

Таблица 26 – Уровень значимости (p) различия данных при попарном сравнении групп

Группы	контроль	2 мин.	30 мин.	60 мин.	120 мин.	180 мин.
контроль						
2 мин.	0,371					
30 мин.	0,371	1,0				
60 мин.	0,156	0,057	0,057			
120 мин.	0,967	0,371	0,371	0,169		
180 мин.	0,854	0,512	0,512	0,152	0,854	

Через 30 минут от начала эксперимента медианные значения концентрации СРБ также соответствуют фоновым значениям показателя при Me равной 800,00 нг/мл и $Q_{0,25}=800,00$ нг/мл; $Q_{0,75}=800$ нг/мл, при этом минимальные и максимальные значения выглядели следующим образом: $Min=700,00$ нг/мл; $Max=800,00$ нг/мл, и лишь спустя 60 минут намечается тенденция к снижению показателя за счет увеличения разброса значений ($Min=304,00$ нг/мл; $Max=800,00$ нг/мл). Между тем оценка концентрации СРБ периферической крови через 2-3 часа от момента аллогенного болевого воздействия демонстрировала стабильность значений показателя, что в целом создает эффект весьма монотонной картины.

Учитывая достаточную однородность данных в исследуемых рядах, произведена обработка данных по критерию Стьюдента, определялись средняя арифметическая величина (M), средняя ошибка среднего арифметического (m) и среднего квадратического отклонения. И в этом случае статистически значимых различий в содержании СРБ крыс опытных групп по сравнению с тем, что обнаружено в контрольной серии, не было отмечено ($p>0,05$) (таблица 27). В частности, несмотря на снижение определяемого показателя, достоверность этой тенденции не была выявлена во всех опытных группах животных ($p>0,05$).

Таблица 27 – Результаты статистического анализа изменения сывороточного СРБ у крыс месячного возраста после нанесения аллогенного раздражения

Группы	M	m	S
контроль	780	10,7	41,4
2 мин.	800	-	-
30 мин.	790	7,5	28
60 мин.	642	56,1	210,1
120 мин.	783	9,94	38,5
180 мин.	782	15,4	55,4

Можно с уверенностью говорить, что аллогенное воздействие на 30-ти дневных крыс не выявило статистически значимого снижения уровня сывороточного С-реактивного белка в динамике наблюдений от 2 минут до 3 часов.

Таким образом, использование двух методов статистической обработки материала не выявило статистически значимых различий показателей между исследуемыми группами, хотя во втором варианте значения показателей не столь безальтернативны, прослеживается движение исследуемых показателей, но оно не находит математического подтверждения.

5.4 Содержание С-реактивного белка крови у половозрелых крыс при острой соматической боли

У половозрелых животных *через 2 минуты* после аллогенного воздействия у взрослых крыс наметилась тенденция к падению содержания СРБ - Me=408,00 нг/мл; Min = 272,00 нг/мл; Max = 800,00 нг/мл; ($Q_{0,25}$ =380,00 нг/мл; $Q_{0,75}$ =584,00 нг/мл). Последнее указывает на широкие границы выборки при ее неоднородности (рисунок 19, таблица 28,29).

Через 30 минут тенденция к снижению медианного значения сывороточного содержания СРБ становится еще более выраженной

(Me=460,00 нг/мл; Min=308,00 нг/мл; Max=700,00 нг/мл; Q_{0,25}=372,00 нг/мл; Q_{0,75}=612,00 нг/мл), однако, как и через 2 минуты от начала эксперимента, данные изменения не имели признаков достоверности.

Через час после долорогенного раздражения снижение уровня СРБ в крови приобретает статистическую значимость ($p \leq 0,001$) относительно предыдущих экспериментальных групп, о чем свидетельствовали следующие данные: Me=348,00 нг/мл; Q_{0,25}=284,00 нг/мл; Q_{0,75}=416,00 нг/мл.

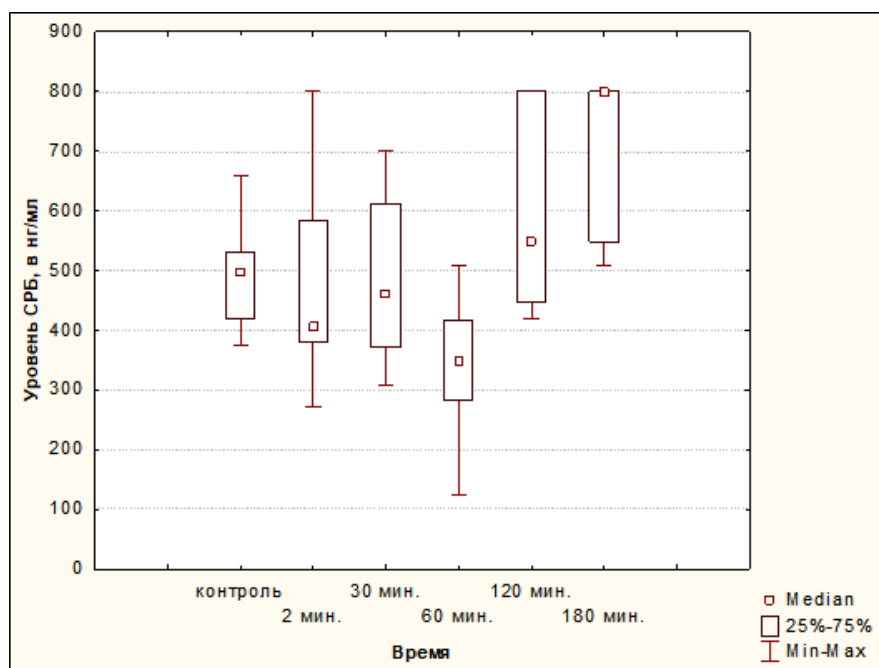


Рисунок 19 – Динамика изменения содержания СРБ в сыворотке крови у половозрелых крыс до и после нанесения аллогенного раздражения.

Таблица 28 – Результаты статистического анализа изменения содержания СРБ у половозрелых крыс после нанесения аллогенного раздражения

Группы	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Min	Max
контроль	496	420	532	376	660
2 мин.	408	380	584	272	800
30 мин.	460	372	612	308	700
60 мин.	348	284	416	124	508
120 мин.	548	448	800	420	800
180 мин.	800	548	800	508	800

Таблица 29 – Уровень значимости (p) различия данных при попарном сравнении групп

Группы	контроль	2 мин.	30 мин.	60 мин.	120 мин.	180 мин.
контроль						
2 мин.	0,407					
30 мин.	0,648	0,747				
60 мин.	0,001	0,038	0,009			
120 мин.	0,106	0,04	0,062	0,001		
180 мин.	0,001	0,002	0,002	0,001	0,056	

Однако *через 2 часа* от начала эксперимента содержание СРБ существенно увеличивается относительно значений предыдущих экспериментальных групп (Me=548,00 нг/мл; Min- 420,00 нг/мл; Max - 800,00 нг/мл; $Q_{0,25}$ =448,00 нг/мл; $Q_{0,75}$ =800,00 нг/мл). Следует отметить, что поскольку интерквартильный диапазон приближен к размаху значений самой выборки, половина значений располагается над нижней квантилью.

В конце мониторинга (*через 3 часа*) зарегистрировано еще более значительное и достоверное возрастание уровня СРБ в крови экспериментальных животных - Me=800,00 нг/мл (Min=508,00 нг/мл; Max=800,00 нг/мл; $Q_{0,25}$ =548,00 нг/мл; $Q_{0,75}$ =800,00 нг/мл). При этом медианные значения содержания СРБ приближены к верхним квантилям, а сама верхняя квантиль совпадает с верхней границей выборки.

Анализируя в целом динамику изменения медианного значения концентрации СРБ у половозрелых крыс после нанесения им аллогенного раздражения, следует отметить ее двухфазность, выявленную в крови экспериментальных животных, что делает обоснованным заключение о вовлечении СРБ в механизм развития острого аллогенного процесса, а в основе двухфазного характера изменений могут находиться регуляторные механизмы со стороны цитокинов как факторов регуляции врожденного

иммунитета. Это находится в соответствии с данными о том, что через 1 час после висцеральной боли существенно повышается микробицидность нейтрофилов (Алексеева Н.С., 2009). Учитывая опсонизирующий характер СРБ, правомерно говорить о контакте и захвате его молекул активированными фагоцитами и гидролизе их протеазами клеток.

Увеличение содержания СРБ через 3 часа после аллогенной атаки следует трактовать как вторичное, так как его биосинтез тесно связан с продукцией ряда провоспалительных цитокинов (Heinrich P.C., Castell J.V., Andus T., 1990; Nehring S.M. et al., 2020). Так после болевого стимула увеличивается содержание ИЛ-1 α , по ходу эксперимента оно продолжает рост и достигает максимума через 1 час после начала опыта (Овсянников В.Г. и др., 2012). Кроме того авторами установлено через 2 часа нарастает уровень провоспалительного ИЛ-6, а через 3 часа - подъем содержания С-реактивного белка. Ранее также было известно, что ИЛ-1, особенно ИЛ-1 β , стимулирует продукцию гепатоцитами СРБ опосредованно, через запуск биосинтеза ИЛ-6, что делает общепризнанной не только стимулирующую роль последнего в биосинтезе СРБ, но и сам СРБ рассматривают как маркер подвижности ИЛ-6 (Del Giudice M., Gangestad S.W., 2018). Следовательно, в хронологическом порядке выстраивается цепочка последовательных влияний:



Провоспалительный цитокин ИЛ-6 активирует биосинтез СРБ, тот в свою очередь участвует в каскаде реакций, обеспечивающих энергообразование, необходимое для его биосинтеза. Достигается эффект за счет активации гликогенфосфорилазы и депрессии синтеза гликогена, что способствует высвобождению глюкозы.

Таким образом, анализ результатов настоящего исследования с учетом данных литературы (Овсянников В.Г. и др., 2012; Heinrich P.C., Castell J.V., Andus T., 1990., Nehring S.M. et al., 2020; Del Giudice M.,

Gangestad S.W., 2018) позволяет говорить о вторичном вовлечении СРБ в долорогенный процесс.

5.5 Содержание С-реактивного белка крови у старых крыс при острой соматической боли

Изучение особенностей реагирования старых крыс на острую соматическую боль показало, что *через две минуты* после нанесения болевого раздражения медианное значение СРБ крови недостоверно уменьшилось до 500,00 нг/мл (Min значения в ряду – 380,00 нг/мл, Max – 700,00 нг/мл; $Q_{0,25}=428,00$ нг/мл; $Q_{0,75}=644,00$ нг/мл) (рисунок 20, таблица 30,31).

Однако *через 30 минут* после болевого воздействия уровень содержания СРБ начинает возрастать, существенно превышая при этом исходные фоновые значения ($Me_{СРБ}=800$ нг/мл; $Q_{0,25}=800,00$ нг/мл; $Q_{0,75}=800,00$ нг/мл). Следует отметить, что минимальные и максимальные значения содержания СРБ через 30 мин после острой соматической боли варьируют от 780,00 нг/мл до 800,00 нг/мл, что свидетельствует о выраженной компактности выборки и интерквартильного диапазона, определяющей, в том числе высокую степень достоверности различий с контролем и значениями предыдущей экспериментальной группы ($p \leq 0,001$).

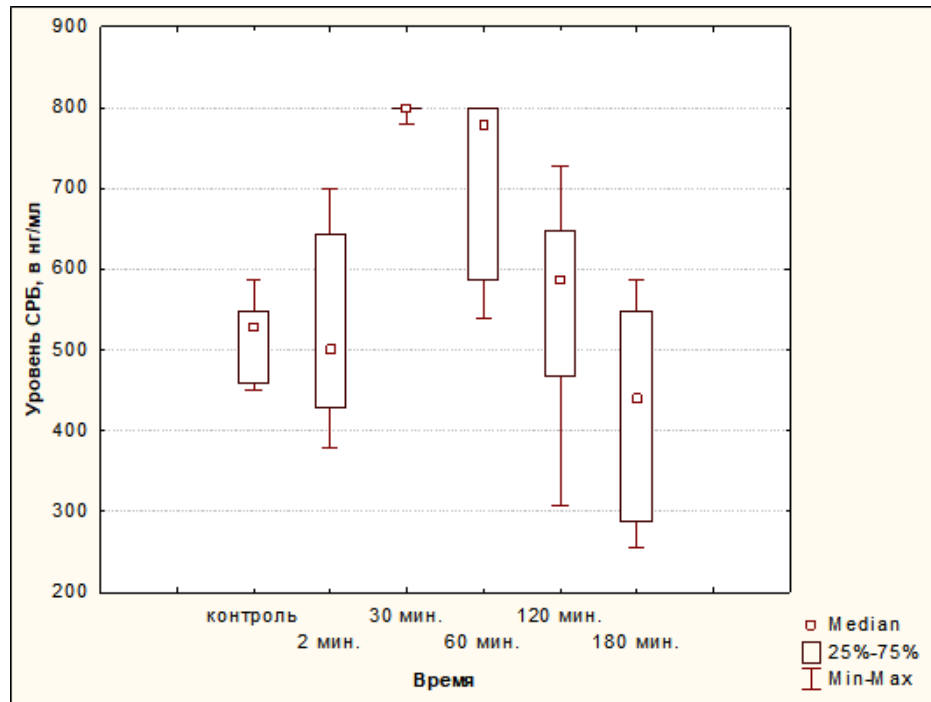


Рисунок 20 – Динамика изменения содержания СРБ в сыворотке крови у старых крыс до и после нанесения аллогенного раздражения.

Таблица 30 – Результаты статистического анализа изменения содержания СРБ у старых крыс после нанесения аллогенного раздражения

Группы	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Min	Max
контроль	528	460	548	450	588
2 мин.	500	428	644	380	700
30 мин.	800	800	800	780	800
60 мин.	780	588	800	540	800
120 мин.	587	468	648	308	728
180 мин.	440	288	548	256	588

Таблица 31 – Уровень значимости (p) различия данных при попарном сравнении групп

Группы	контроль	2 мин.	30 мин.	60 мин.	120 мин.	180 мин.
контроль						
2 мин.	0,921					
30 мин.	0,001	0,001				
60 мин.	0,001	0,004	0,053			
120 мин.	0,205	0,549	0,001	0,018		
180 мин.	0,123	0,149	0,001	0,001	0,024	

Такие высокие уровни содержания С-реактивного белка сохраняются и *спустя 1 час* после острой соматической боли ($Me_{\text{СРБ}}=780,00$ нг/мл; $Q_{0,25}=588,00$ нг/мл; $Q_{0,75}=800,00$ нг/мл), но при этом выборка данных не столь однородна, как предыдущая, а медиана по своим значениям приближается к верхним квантилям ($Min=540,00$ нг/мл, $Max=800,00$ нг/мл).

Между тем *через 2 часа* от начала эксперимента содержание СРБ снижается до фоновых значений ($Me=587,00$ нг/мл) с широкой вариабельностью параметров выборки от 308,00 нг/мл до 728,00 нг/мл, квантильным диапазоном ($Q_{0,25}=468,00$ нг/мл; $Q_{0,75}=648,00$ нг/мл), а, следовательно, оказывается достоверно ниже таковых в ранние сроки мониторинга (через 30 минут и 60 минут) ($p \leq 0,001$).

Наибольшее снижение содержания СРБ наблюдается и *через 3 часа* от воздействия острой соматической боли на старых животных - данный показатель оказывается несколько ниже контрольных значений ($Me_{\text{СРБ}}=440,00$ нг/мл), но это различие не подтверждается статистическим анализом. Выборка характеризуется $Min = 256,00$ нг/мл, $Max=588,00$ нг/мл и увеличением межквантильного диапазона ($Q_{0,25}=288,00$ нг/мл; $Q_{0,75}=548,00$ нг/мл).

Таким образом, старые животные отвечают на аллогенное раздражение повышением содержания СРБ к 30-й минуте от начала эксперимента, сохраняющимся в течение последующих 30 минут, а затем возвращающимся к контрольным значениям интактных старых животных.

Обсуждая в целом результаты влияния острой соматической боли на сывороточную концентрацию СРБ в крови крыс различного возраста, следует отметить весьма неоднородный характер изменения показателей, как в их количественном выражении, так и в интенсивности ответа на аллогенное раздражение.

Наряду с выявленными возрастными нормами содержания С-реактивного белка в периферической крови крыс, исследованиями обнаружен различный характер реагирования крыс разного возраста на аллогенное воздействие (острая соматическая боль). Так, новорожденные животные, имеющие низкий базальный уровень С-реактивного белка, не отвечают изменением его уровня на болевое раздражение, так как некоторое снижение СРБ через 2 минуты после воздействия можно расценивать лишь как тенденцию ($p < 0,1$).

Прозревшие животные в возрасте 12-15 суток оказались более лабильными и давали выраженную 2-х фазную реакцию в виде резкого снижения содержания СРБ в течение первого часа после нанесения болевого раздражения и последующего подъема со стабильно высоким уровнем до конца эксперимента (через 3 часа).

У месячных животных не удалось выявить достоверных изменений ни в сторону снижения, ни в сторону увеличения СРБ, что может быть обусловлено исходно высоким его уровнем у крыс в этом возрасте. Однако у взрослых половозрелых крыс, как и у 12-15-ти дневных животных имела место отчетливая двухфазная реакция на острую соматическую боль в виде снижения содержания сывороточного СРБ к концу первого часа эксперимента и его последующий прогрессивный рост с максимумом через 3 часа от начала мониторинга.

Между тем, у старых животных реакция продукции СРБ на острую соматическую боль была однофазной и заключалась в однонаправленном повышении содержания С-реактивного белка через 30 и 60 мин после аллогенного воздействия с возвращением показателей в течение 2-х последующих часов к контрольным значениям, тогда как наиболее типичной на острую соматическую боль следует считать двухфазную реакцию (первичное снижение концентрации СРБ с последующим увеличением).

ГЛАВА 6

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ С3 КОМПОНЕНТА КОМПЛЕМЕНТА В КРОВИ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ СОМАТИЧЕСКОЙ БОЛИ В ОНТОГЕНЕЗЕ

На заре 20-го века исследования бактерицидной активности сыворотки крови привели к открытию системы комплемента, в современной иммунологии считается очевидным, что это каскад реакций, выступающих в качестве критического ответчика первого ряда врожденного иммунитета (Chaplin H., Jr., 2005).

6.1. Содержание С3 компонента комплемента у новорожденных крыс при острой соматической боли

У новорожденных крыс исследование содержания С3 компонента комплемента в динамике показало, что *через 2 минуты* после нанесения болевого раздражения медиана равна 68,75 нг/мл, (Min=63,00 нг/мл, Max=80,50 нг/мл; $Q_{0,25}=66,50$ нг/мл; $Q_{0,75}=74,00$ нг/мл).

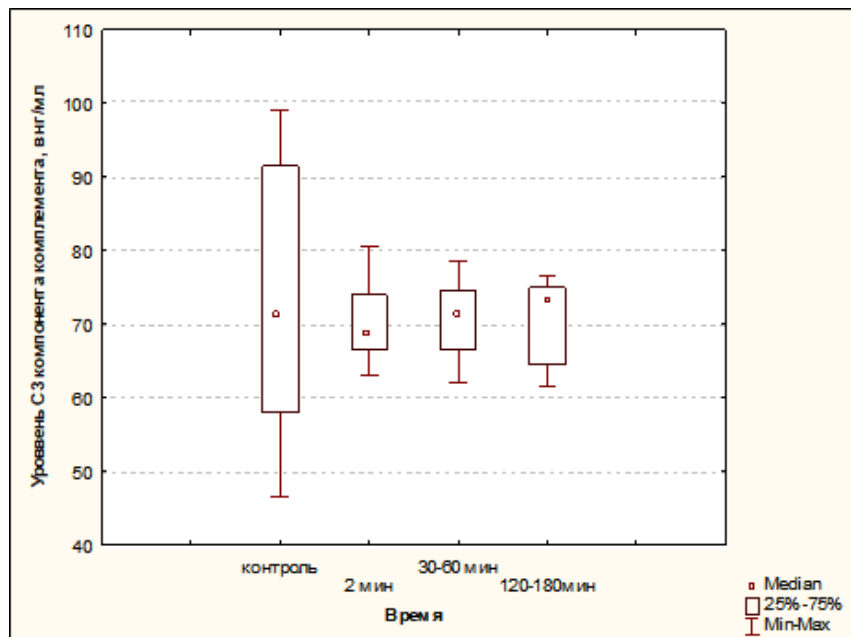


Рисунок 21 – Динамика изменения содержания С3 компонента комплемента у новорожденных крыс до и после нанесения алгогенного раздражения

В течение второго получаса после нанесения болевого стимула $Me_{C3}=71,00$ нг/мл ($min=62,0$ нг/мл, $max=78,50$ нг/мл; $Q_{0,25}=66,5$ нг/мл; $Q_{0,75}=74,5$ нг/мл). Через 2-3 часа от начала эксперимента $Me_{C3}=73,25$ нг/мл ($min=61,5$ нг/мл, $max=76,50$ нг/мл; $Q_{0,25}=64,5$ нг/мл; $Q_{0,75}=75,0$ нг/мл).

Таблица 32 – Результаты статистического анализа изменения содержания С3 компонента комплемента у новорожденных крыс после нанесения аллогенного раздражения

Группы	Me	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$	Min	Max
контроль	71	58	91,5	46,5	99
2 мин.	68,75	66,5	74	63	80,5
30-60 мин.	71	66,5	74,5	62	78,5
120-180 мин.	73,25	64,5	75	61,5	76,5

Сопоставляя графические результаты, результаты статистического анализа при попарном сравнении рядов убеждаемся в том, что в динамике всего эксперимента наблюдаются монотонные результаты, статистически значимых различий не прослеживалось (таблица 32,33), тем не менее, невзирая на отсутствие различий, исследуемые ряды приняли более компактный характер, а межквантильный интервал сократился (рисунок 21).

Таблица 33 – Уровень значимости (p) различия данных при попарном сравнении групп

Группы	контроль	2 мин.	30-60 мин.	120-180 мин.
контроль				
2 мин.	0,91			
30-60 мин.	1,0	0,84		
120-180 мин.	0,97	0,62	0,81	

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что в крови новорожденных крыс присутствует минимальное содержание С3 компонента комплемента (это станет ясным при описании других возрастных групп) и С3 компонент комплемента не вовлекается в аллогенный процесс.

6.2. Содержание С3 компонента комплемента у прозревших крыс при острой соматической боли

Через две минуты после нанесения болевого раздражения показатели С3 компонента комплемента у крыс прозревшего возраста практически остаются тождественными показателям контрольной группы ($Me_{C3}=59,00$ нг/мл) со значениями в ряду значений от 46,5 нг/мл (Min) до 84,0 нг/мл (Max), $Q_{0,25}=57,5$ нг/мл; $Q_{0,75}=64,00$ нг/мл. (рисунок 22, таблица 34). Следует подчеркнуть, что через две минуты после аллогенного воздействия нижняя и верхняя квантили максимально приближены к медианным значениям.

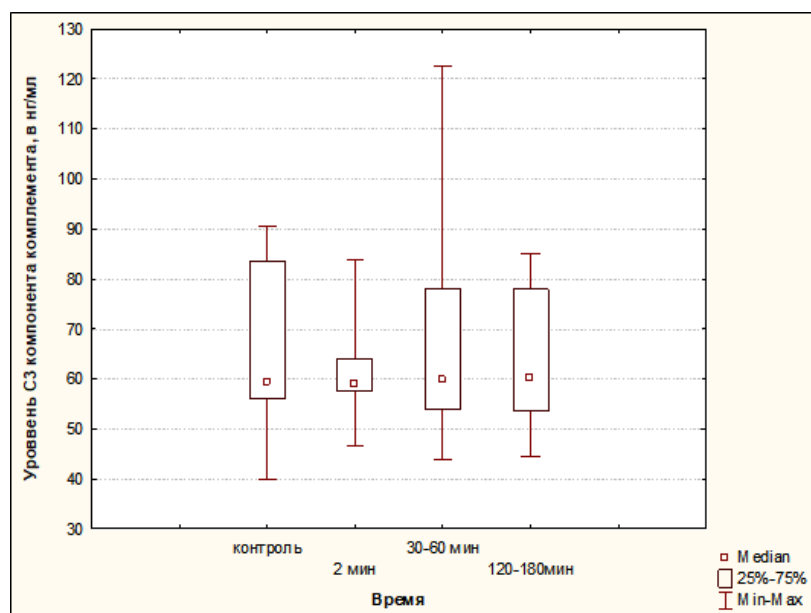


Рисунок 22 – Динамика изменения содержания С3 компонента комплемента у прозревших животных до и после нанесения аллогенного раздражения

Таблица 34 – Результаты статистического анализа изменения содержания С3 компонента комплемента у прозревших крыс после нанесения аллогенного раздражения

Группы	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Min	Max
контроль	59,25	56	83,5	40	90,5
2 мин.	59	57,5	64	46,5	84
30-60 мин.	59,75	54	78	44	122,5
120-180 мин.	60	53,5	78	44,5	85

В течение первого часа медианное значение достигло отметки в 59,75 нг/мл, однако разброс значений в выборке увеличился: min = 44,00 нг/мл, max=122,00 нг/мл, с интерквартильным диапазоном (Q_{0,25}=54,00 нг/мл; Q_{0,75}=78,00 нг/мл).

В промежутке времени между двумя и тремя часами эксперимента медиана С3 компонента комплемента практически не изменилась медиана - 60,00 нг/мл, min=44,5 нг/мл, max=85,00 нг/мл, а диапазон между квантилями лежит в границах: Q_{0,25}=53,5 нг/мл и Q_{0,75}=78,00 нг/мл.

Как видим, при попарном сравнении выборок показателей ни на одном этапе эксперимента и ни в каких комбинациях не имеет места статистически значимое различие результатов (таблица 35).

Таблица 35 – Уровень значимости (p) различия данных при попарном сравнении групп

Группы	контроль	2 мин.	30-60 мин.	120-180 мин.
контроль				
2 мин.	0,903			
30-60 мин.	0,91	0,935		
120-180 мин.	0,713	1,0	1,0	

В результате анализа становится очевидным, что при аллогенном раздражении прозревших 12-15-ти дневных животных содержание С3 компонента комплемента сохраняется на минимальном уровне и не реагирует на острую соматическую боль.

6.3. Содержание С3 компонента комплемента у 30-ти дневных крыс при острой соматической боли

У 12-15-ти дневных животных через 2 минуты от начала эксперимента содержание С3 компонента комплемента снижается до 64,50 нг/мл (Me_{C3}), это снижение статистически значимо по отношению к контрольным значениям ($p \leq 0,001$). Распределение значений в выборке от минимального 58,00 нг/мл до максимального 82,00 нг/мл. Квантильный диапазон ($Q_{0,25}=61,50$ нг/мл; $Q_{0,75}=74,00$ нг/мл). Стоит отметить, что снижение содержания С3 компонента комплемента не вызывает сомнения, при этом не все животные отвечают одинаково на болевое раздражение: у одних реакция ярко выражена, у других менее рельефна. В подтверждение этому свидетельствует как выраженное увеличение интерквантильного интервала, так и более очевидный разброс данных в ряду (рисунок 23, таблица 36).

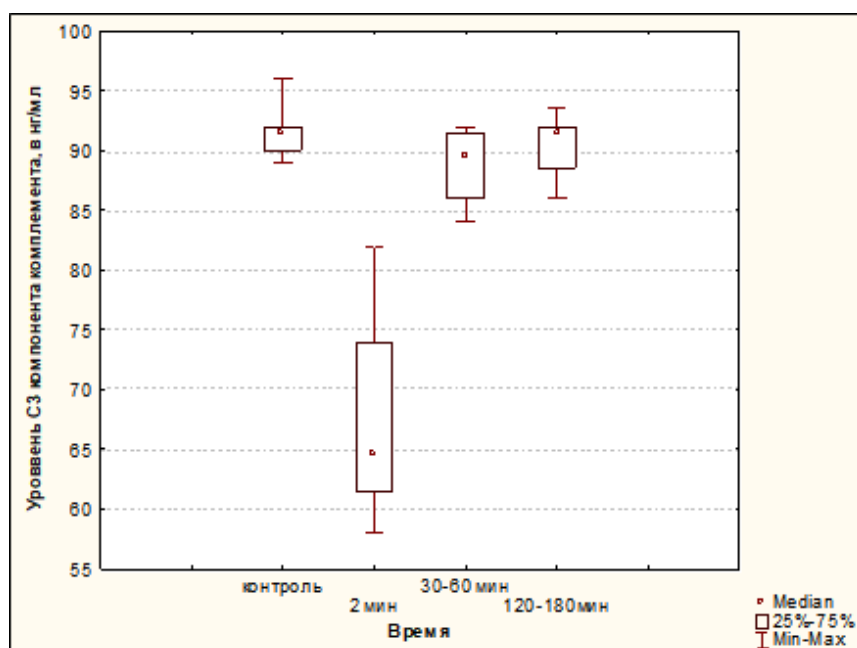


Рисунок 23 – Динамика изменения содержания С3 компонента комплемента у крыс месячного возраста до и после нанесения аллогенного раздражения

В промежутке между 30-ю и 60-ю минутами от начала эксперимента содержание С3 компонента комплемента возвращается к контрольным значениям $Me_{C3}=89,50$ нг/мл. Показатели в ряду достаточно компактны ($Min=84,00$ нг/мл; $Max=92,00$ нг/мл; $Q_{0,25}=86,00$ нг/мл; $Q_{0,75}=91,50$ нг/мл).

Спустя два-три часа от нанесения аллогенного содержание С3 компонента комплемента продолжает оставаться на уровне контрольных значений ($Me_{C3}=91,25$ нг/мл) $min=86,00$ нг/мл, $max=93,5$ нг/мл, с интерквартильным диапазоном ($Q_{0,25}=88,50$ нг/мл; $Q_{0,75}=92,00$ нг/мл). Данные различия являются статистически значимыми относительно значений, полученных через 2 минуты после нанесения болевого раздражения (таблица 37).

Таблица 36 – Результаты статистического анализа изменения содержания СЗ компонента комплемента у крыс месячного возраста после нанесения аллогенного раздражения

Группы	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Min	Max
контроль	91,5	90	92	89	96
2 мин.	64,5	61,5	74	58	82
30-60 мин.	89,5	86	91,5	84	92
120-180 мин.	91,25	88,5	92	86	93

Таблица 37 – Уровень значимости (p) различие данных при попарном сравнении групп

Группы	контроль	2 мин.	30-60 мин.	120-180 мин.
контроль				
2 мин.	0,001			
30-60 мин.	0,104	0,001		
120-180 мин.	0,545	0,001	0,257	

Таким образом, на этапах развития у месячных животных впервые наблюдается реакция СЗ на аллогенное раздражение. Она проявляется падением показателей статистической значимостью ($p < 0,0001$), однако уже в течение первого часа от начала эксперимента восстанавливает свои исходные значения.

6.4. Содержание СЗ компонента комплемента у половозрелых животных при острой соматической боли

У половозрелых животных через 2 минуты после болевой стимуляции $Me_{C3} = 127,25$ нг/мл, $min = 118,00$ нг/мл, $max = 156,50$ нг/мл, ($Q_{0,25} = 121,5$ нг/мл; $Q_{0,75} = 137,3$ нг/мл). Налицо выраженное снижение его концентрации в плазме крови животных (рисунок 24, таблица 38). Различие медиан содержания СЗ

компонента комплемента, полученных через две минуты после нанесения аллогенного воздействия высоко значимо относительно значений, полученных в контрольной группе эксперимента (таблица 39).

Медианное значение С3 компонента комплемента в периферической крови крыс через 30-60 минут после острого болевого воздействия продолжило снижаться и достигло 119,50 нг/мл (Me_{C3}), при этом нижнее значение выборки – 112,5 нг/мл и верхнее – 151,00 нг/мл, а интерквартильный диапазон достаточно компактен ($Q_{0,25}=114,50$ нг/мл; $Q_{0,75}=132,50$ нг/мл). Обращает на себя тот факт, что медианные значения содержания С3 компонента комплемента у половозрелых животных спустя 30-60 минут от начала эксперимента приближены к нижним квантилям. Несмотря на то, что и в абсолютных цифрах, и на графике в течение первого часа снижение продолжилось, различие высоко значимо ($p \leq 0,01$) (таблица 39). Это связано с расширением интерквартильного диапазона и неравномерным распределением значений внутри него (Me смещена к нижним квантилям). При сравнении показателей, полученных через 2 минуты после болевого воздействия и результатами, полученными во второй половине первого часа, статистически значимых отличий между ними в данной экспериментальной группе не отмечено.

Таблица 38 – Результаты статистического анализа изменения содержания С3 компонента комплемента у половозрелых крыс после нанесения аллогенного раздражения

Группы	Me	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$	Min	Max
контроль	147,75	141,5	158	138	171
2 мин.	127,25	121,5	137,2	118	156,5
30-60 мин.	119,5	114,5	132,5	112,5	151
120-180 мин.	119,75	117	158,5	116,5	171

В течение 2-3 часов от начала наблюдения медианные значения СЗ остаются достаточно низкими. Но, что характерно, при статистическом анализе материала не обнаружено, что это закономерность. Различия с контролем статистически не значимы. Незначимы они и по отношению к предыдущим срокам наблюдения, их результатам. Данный результат может быть связан с большим разбросом полученных значений в экспериментальной выборке. Спустя три часа от начала эксперимента медиана приближена к нижним квантилям и сам ряд весьма разнороден – min - 116,50 нг/мл, max - 171,00 нг/мл. Интерквартильный диапазон значений содержания СЗ компонента комплемента расширен по сравнению со всеми остальными временными сериями исследования ($Q_{0,25}=117,00$ нг/мл; $Q_{0,75}=158,50$ нг/мл).

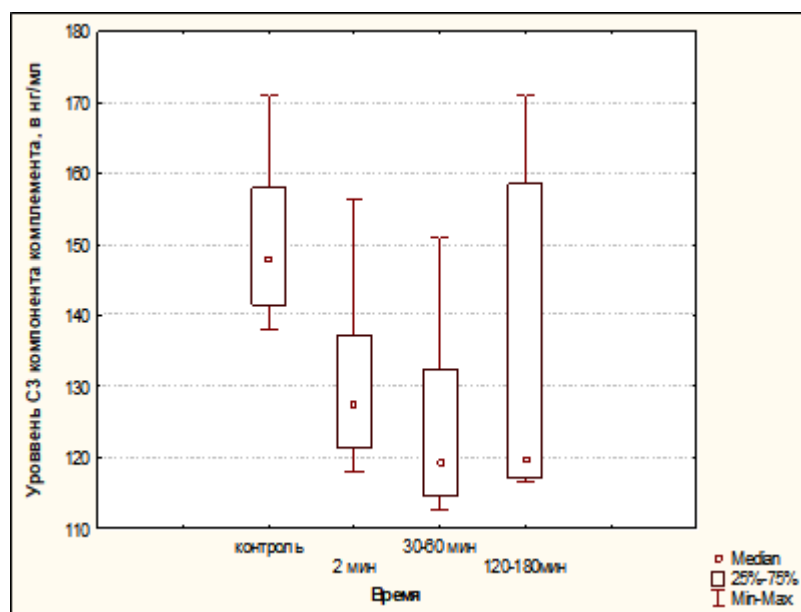


Рисунок 24 – Динамика изменения содержания СЗ компонента комплемента у половозрелых крыс до и после нанесения аллогенного раздражения.

Таблица 39 – Уровень значимости (p) различия данных при попарном сравнении

Группы	контроль	2 мин.	30-60 мин.	120-180 мин.
контроль				
2 мин.	0,001			
30-60 мин.	0,003	0,14		
120-180 мин.	0,226	0,571	0,273	

Таким образом, уровень С3 компонента комплемента у взрослых крыс падает практически сразу после введения в сценарий опыта долорогенного компонента. Это снижение регистрируется как минимум в течение одного часа. При последующем наблюдении нет единой стратегии реагирования. В общей выборке наблюдений прослеживаются животные, у которых низкий уровень С3 сохраняется, есть те, у которых показатели приближены к фоновым, а есть и те, где содержание С3 превосходит фоновые показатели.

6.5. Содержание С3 компонента комплемента у старых животных при острой соматической боли

В результате продолжения эксперимента по прошествии двух минут у старых животных после острой соматической боли наблюдается падение содержания С3 компонента ($Me_{C3}=105,50$ нг/мл), в сравнении с контрольными показателями различие высоко значимо ($p \leq 0,001$). Значения, полученные в данном временном промежутке, достаточно компактны, как в интерквантильном диапазоне, так и в значениях выборки и стали выглядеть более однородно $Min=93,50$ нг/мл, $Max=114,50$ нг/мл, ($Q_{0,25}=101,50$ нг/мл; $Q_{0,75}=109,5$ нг/мл) (рисунок 25, таблица 40).

Таблица 40 – Результаты статистического анализа изменения содержания C3 компонента комплемента у старых крыс после нанесения аллогенного раздражения

Группы	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Min	Max
контроль	113,75	110,5	140,5	108	147,5
2 мин.	105,5	101,5	109,5	93,5	114,5
30-60 мин.	105,25	99	108,5	94	111,5
120-180 мин.	100,75	97	102	96,5	125

Изучение особенностей реагирования на острую соматическую боль старых животных через 30-60 минут показало, что медианные значения содержания C3 компонента комплемента остались неизменными по сравнению с показателем, полученным через 2 минуты (Me=105,25 нг/мл). На основании статистической обработки материала можно заключить, что различие по сравнению с контрольными значениями статистически высоко значимо ($p \leq 0,001$), хотя диапазон размаха показателей от минимального значения до максимального не велик $\min=94,00$ нг/мл, $\max=111,50$ нг/мл (Q_{0,25}=99,00 нг/мл; Q_{0,75}=108,50 нг/мл) (таблица 41).

Однако через 2-3 часа от момента нанесения болевого воздействия медианные значения содержания C3 компонента комплемента достигли 100,75 нг/мл (Me_{C3}). Обращает на себя тот факт, что в отличие от половозрелых животных различие и в этот период по сравнению с контролем статистически высоко значимо ($p \leq 0,001$) несмотря на то, что разброс значений увеличился от 96,50 нг/мл до 125,00 нг/мл. На статистически значимый результат повлияло приближение значений основных показателей друг к другу: заметно сократился интерквартильный интервал (Q_{0,25}=97,00 нг/мл; Q_{0,75}=102,00 нг/мл), хотя при этом нижняя квантиль максимально приближена к минимальным значениям выборки ($\min=96,50$ нг/мл).

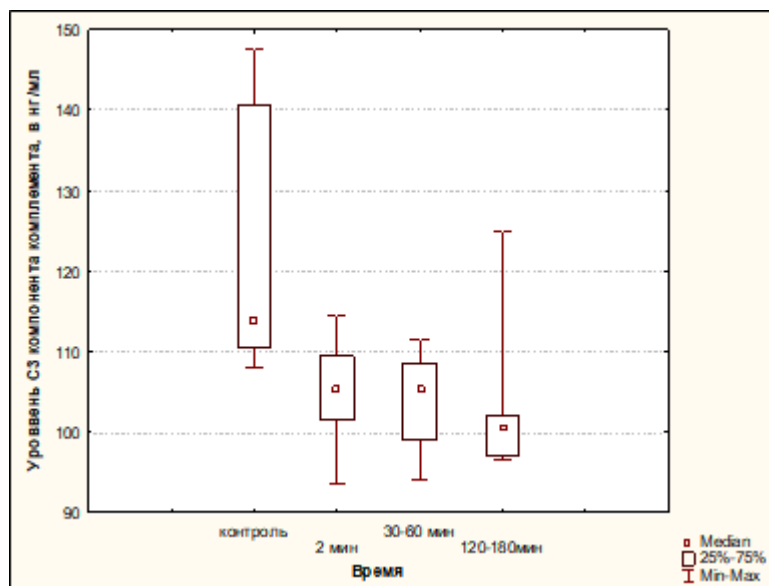


Рисунок 25 – Динамика изменения содержания С3 компонента комплемента у старых крыс до и после нанесения аллогенного раздражения

Таблица 41 – Уровень значимости (p) различия данных при попарном сравнении

Группы	контроль	2 мин.	30-60 мин.	120-180 мин.
контроль				
2 мин.	0,002			
30-60 мин.	0,001	0,762		
120-180 мин.	0,001	0,112	0,427	

Таким образом, старые животные реагируют изменением содержания С3 компонента комплемента: содержание С3 компонента комплемента постепенно снижается. Особенностью реагирования старых животных в эксперименте является то, что у них в динамике эксперимента снижение уровня С3 носит прогрессирующий характер. При сравнении с фоновыми результатами последующие результаты вначале имеют существенно значимые различия, а затем – высокозначимые.

Обсуждая в целом результаты влияния острого болевого воздействия, хотелось бы отметить онтогенетические особенности изменения содержания С3 компонента комплемента. Так, у новорожденных и прозревших животных реакция на боль со стороны С3 компонента комплемента вообще отсутствует, а у животных месячного возраста наблюдается статистически значимое снижение уровня исследуемого субстрата практически сразу после нанесения болевого раздражения. Через 30 минут от начала эксперимента содержание С3 компонента комплемента компенсируется и принимает фоновые значения. Таким образом, реакция носит лабильный и краткосрочный характер. Половозрелые животные реагируют на болевую стимуляцию поступательным снижением содержания С3 компонента комплемента: начавшись в первые минуты после аллогенного стимула, падение продолжается в течение часа, после чего реакция С3 компонента комплемента утрачивает солидарный характер. У одних животных С3 компонент комплемента продолжает оставаться на низких цифрах, у других достигает контрольных значений, в отдельных случаях даже превышает их. В целом же можно утверждать, что через 3 часа ранее начавшееся снижение содержания С3 компонента комплемента прекращается и общая картина приближается к базальным значениям, по крайней мере, у этой выборки наблюдения нет статистически значимых отличий по отношению к контрольным данным.

Что касается старых животных, то реакция носит однонаправленный характер: после болевого раздражения уровень С3 компонента комплемента начинает снижаться (снижение существенно значимо по отношению к контрольным значениям), далее во времени снижение продолжает усугубляться, достигая на каждом этапе значений высоко значимых по отношению к контролю.

Наряду с выявленными возрастными особенностями реагирования С3 компонента комплемента, подтвержденными различными уровнями значимости (p) различий данных при попарном сравнении групп,

обнаруживается вполне определенная картина: между последующим и предыдущим этапом измерений нет статистически значимых различий, хотя каждое последующее существенно или высоко значимо по отношению к контролю, это значит, что снижение содержания СЗ компонента комплемента в сыворотке крови животных и далеко не стандартная реакция на боль в разных возрастных группах, но это реагирование не носит взаимоисключающий характер, по направленности оно одновекторно, но при этом для каждой исследуемой группы присуща достаточно характерная именно для нее картина реагирования.

ГЛАВА 7**ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ДЕФЕНЗИНОВ- α В КРОВИ КРЫС ПРИ
ОСТРОЙ СОМАТИЧЕСКОЙ БОЛИ В ОНТОГЕНЕЗЕ**

В последние десятилетия повышен интерес к изучению антимикробных полипептидов (АМП). Дефензины представляют класс антимикробных пептидов у людей и прежде всего, изучены как эффекторные компоненты врожденного иммунного ответа с прямой антибактериальной активностью (Wilson S.S., Wiens M.E., Smith J.G., 2013).

7.1. Содержание дефензинов- α у новорожденных крыс при острой соматической боли

К моменту рождения нейтрофилы способны продуцировать α -дефензины уже на стадии промиелоцитов (Mikkil F., Kamp S., Cowland J.B., 2005), однако полноценно в количественном отношении дефензины продуцируются только к 5-7-летнему возрасту у людей (Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е., 1996; Виноградова Т.В. и др., 2014; Саакян Ю.В. и др., 2015; Holly M.K., Diaz K., Smith J.G., 2017; Evans S.E., Tuvin M.S., Dickey V.F., 2010). У крыс эквивалентом 5-7-летнего возраста человека является месячный возраст (Гелашвили О.А., 2008).

Исследование содержания дефензинов- α в сыворотке крови через две минуты после аллогенного воздействия у новорожденных крыс возрастает до 17,6 нг/мл ($Me_{\alpha-d}$). $Min = 16,2$ нг/мл, $max = 19,5$ нг/мл, нижняя квантиль ($Q_{0,25}$) находится на уровне 16,8 нг/мл, а верхняя ($Q_{0,75}$) - 18,2 нг/мл, Данное различие относительно контрольных значений статистически высоко значимо ($p \leq 0,001$).

Обращает на себя внимание прирост содержания дефензинов- α через 2 минуты после аллогенного воздействия на 40% у новорожденных животных по отношению к контрольным значениям той же возрастной группы, этот

факт стоит расценивать как достаточно высокую реактогенность нейтрофилов новорожденных крыс.

Медианные значения дефензинов- α составляют 12,9 нг/мл ($Me_{\alpha-d}$) через 30-60 минут после болевого раздражения и приближаются к контрольным значениям, не достигая их $min=11,7$ нг/мл, $max=13,4$ нг/мл, ($Q_{0,25}=12,8$ нг/мл; $Q_{0,75}=13,2$ нг/мл), Различие продолжает оставаться высоко значимым ($p \leq 0,01$) (рисунок 26, таблица 42,43).

В результате дальнейшего исследования содержания дефензинов- α по прошествии 120-180 минут от начала эксперимента зарегистрировано падение содержания дефензинов- α ниже уровня контрольных значений ($Me_{\alpha-d} = 9,2$ нг/мл). Данное различие максимально значимо ($p < 0,001$). Минимальное содержание дефензинов- α на этом этапе исследования составило 7,3 нг/мл, а максимальное – 10,9 нг/мл, ($Q_{0,25}=8,6$ нг/мл; $Q_{0,75}=10,2$ нг/мл).

Таким образом, анализируя результаты исследования дефензинов- α в динамике острой соматической боли у новорожденных крысят, следует отметить, что базальный уровень этого антимикробного пептида у них относительно не высок ($Me_{\alpha-d} = 11,7$ нг/мл). Острое болевое раздражение вызывает выраженное повышение уровня дефензинов- α , но эта реакция непродолжительна, уже через полчаса всплеск нивелирован и остается на уровне контрольных цифр до конца опытов. Реакция быстроистощаема, носит астенический характер.

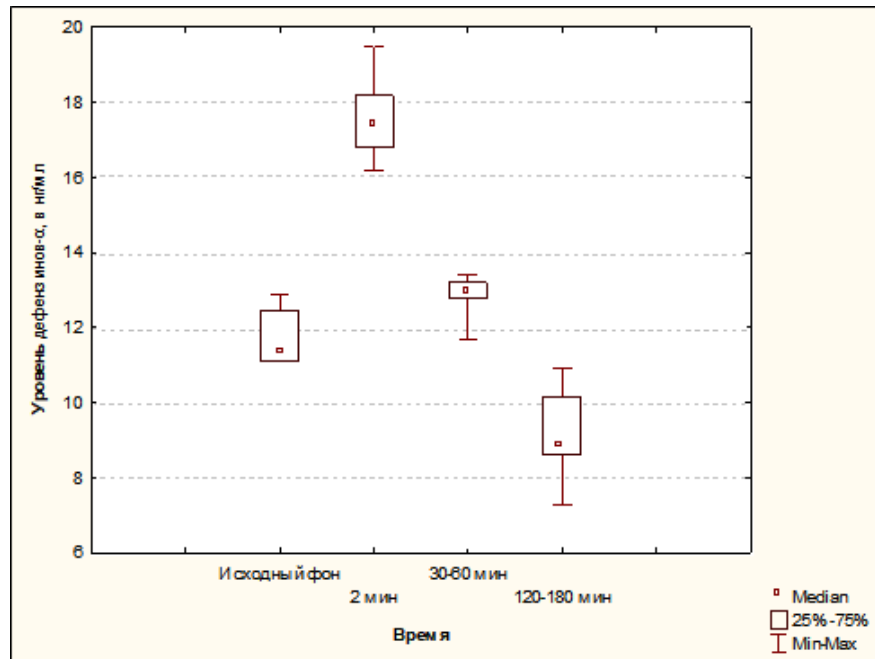


Рисунок 26 – Динамика изменения содержания дефензинов- α в сыворотке крови у новорожденных крыс до и после нанесения аллогенного раздражения

Таблица 42 – Результаты статистического анализа изменения содержания дефензинов- α у новорожденных крыс после нанесения аллогенного раздражения

Группы	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Min	Max
контроль	11,7	11,1	12,5	11,1	12,9
2 мин.	17,6	16,8	18,2	16,2	19,5
30-60 мин.	12,9	12,8	13,2	11,7	13,4
120-180 мин.	9,2	8,6	10,2	7,3	10,9

Таблица 43 – Значения уровня значимости (p) различия данных при попарном сравнении групп

Группы	контроль	2 мин.	30-60 мин.	120-180 мин.
контроль				
2 мин.	0,001			
30-60 мин.	0,007	0,001		
120-180 мин.	0,001	0,001	0,001	

Дефензины- α являются производными нейтрофилов. В литературе нет однозначной оценки функциональной активности нейтрофилов новорожденных. По данным Воронцова И.М. и Мазурина А.В. нейтрофилы новорожденных имеют низкую функциональную активность (Воронцов И.М., Мазурин А.В., 2009). С этих позиций низкий фоновый уровень дефензинов – α вполне объясним.

Требуется объяснение другой факт: почему на острую соматическую боль новорожденные крысы дают вполне конкретную, выраженную и статистически подтвержденную реакцию увеличением содержания дефензинов- α в периферической крови. Более того, в относительном сравнении увеличение изученного субстрата стремительно и выше, чем у животных других возрастных групп. Объяснение описываемому факту мы находим в самом механизме беременности и появлении на свет новорожденных. Организмы плода и матери далеки от антигенной идентичности. Во избежание возможного конфликта и прерывания беременности эволюционно сформировались механизмы взаимной толерантности.

Беременность сопровождается активацией β -адренорецепции (Патурова И.Г. и др., 2015). На роль β_2 – адренорецепции, которая в миоцитах матки максимальна, что препятствует спонтанному повышению ее тонуса, указывают Дмитриева С.Л. с соавторами (2011).

Сохраняют свой высокий тонус и β_2 – адренорецепторы нейтрофилов, что обеспечивает ингибирование их фагоцитарной активности. Так, комплексно обеспечиваются механизмы толерантности матери и плода, что содействует полноценному вынашиванию беременности. Накануне родов β_2 – адренорецепция теряет свой тонус, начинает превалировать α – адренорецепция, что обеспечивает тонус маточной мускулатуры и повышает активность нейтрофилов (Шилов Ю.И., Орлова Е.Г., Ланин Д.В., 2004).

У новорожденных чувствительность α -адренорецепторов нейтрофилов выше, чем β_2 – адренорецепторов, на это указывал еще Леви Д. (1999). В этом факте мы находим объяснение увеличению содержания дефензинов – α в крови новорожденных в ответ на долорогенное воздействие. Сенситизированные α – адренорецепторы активнее воспринимают адренергический стимул, вызванный болевым раздражением, что активизирует синтетическую функцию нейтрофилов и ее биоэнергетическое обеспечение.

Тем не менее, нельзя не согласиться с приведенным ранее тезисом о функциональной ограниченности нейтрофилов новорожденных. Обнаруженная реакция не является стойкой и достаточно быстро угасает. Молекулы дефензинов- α являются короткоживущими и падение уровня изучаемого субстрата через 3 часа после начала опыта позволяет разделить вышеописанную точку зрения Воронцова И.М. и Мазурина А.В. о недостаточной зрелости нейтрофилов новорожденных, они не успевают восполнять баланс, что и приводит к падению содержания дефензинов- α в периферической крови. Феномен первичного всплеска можно расценивать, как манифестацию готовности нейтрофилов ответить на возможное антигенное раздражение (Алексеева Н.С., 2009), которое вполне вероятно после родов, когда диапазон контакта с раздражителями, несущими на себе генетически чужеродную антигенную информацию, расширяется практически от нуля до максимума.

7.2. Содержание дефензинов- α у прозревших крыс при острой соматической боли

Практически сразу после болевой атаки у прозревших крыс уровень дефензинов- α нарастает ($p \leq 0,001$) $Me_{\alpha-d} = 15,7$ нг/мл, $min=14,4$ нг/мл, $max=16,1$ нг/мл, ($Q_{0,25}=15,0$ нг/мл; $Q_{0,75}=15,9$ нг/мл) (рисунок 27, таблица 44,45).

В течение второго получаса в динамике эксперимента определяется тенденция к снижению уровня исследуемого фактора $Me_{\alpha-d} = 14,7$ нг/мл. Это снижение не достигает исходных цифр, они выше контрольных ($p < 0,001$). Показатели в исследуемом ряду распределяются от 14,2 нг/мл (min) до 15,4 нг/мл (max). Межквантильный интервал полученных значений весьма плотный ($Q_{0,25}=14,6$ нг/мл; $Q_{0,75}=14,9$ нг/мл).

В течение 120-180 минут кривая падения имеет пологий характер и также не достигает исходного уровня ($p < 0,001$). $Me_{\alpha-d} = 13,3$ нг/мл. В выборке присутствует некоторая неоднородность. Минимальные значения составляет 12,6 нг/мл, максимальные – 14,2 нг/мл, ($Q_{0,25}=13,2$ нг/мл; $Q_{0,75}=13,9$ нг/мл).

Динамику изменений иллюстрируют нижеприведенные таблицы.

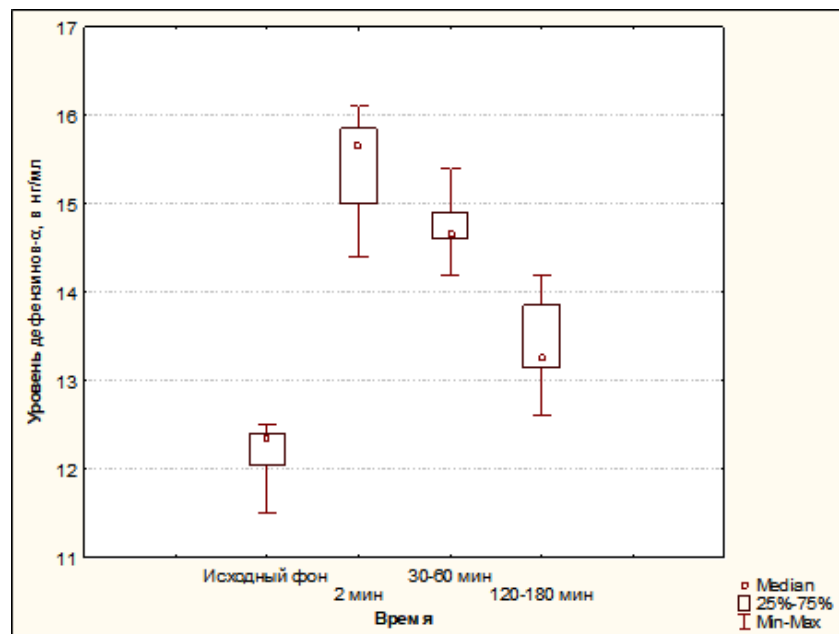


Рисунок 27 – Динамика изменений содержания дефензинов- α в сыворотке крови у прозревших крыс до и после нанесения алгогенного раздражения

Таблица 44 – Результаты статистического анализа изменения содержания дефензинов- α у прозревших крыс после нанесения аллогенного раздражения

Группы	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Min	Max
контроль	12,4	12,1	12,4	11,5	12,5
2 мин.	15,7	15,0	15,9	14,4	16,1
30-60 мин.	14,7	14,6	14,9	14,2	15,4
120-180 мин.	13,3	13,2	13,9	12,6	14,2

Таблица 45 – Значения уровня значимости данных при попарном сравнении

Группы	контроль	2 мин.	30-60 мин.	120-180 мин.
контроль				
2 мин.	0,001			
30-60 мин.	0,001	0,031		
120-180 мин.	0,001	0,001	0,001	

Очевидно, что у прозревших крыс имеются отличительные особенности реакции дефензинов- α в ответ на болевое раздражение по сравнению с новорожденными животными.

Во-первых, как и в предыдущей серии экспериментов отмечается подъем уровня дефензинов- α , но он менее выражен.

Во-вторых, в течение всего эксперимента сохранялся уровень дефензинов- α выше контрольных цифр, хотя очевидно тенденция к его падению в динамике времени.

В целом реакцию можно охарактеризовать как умеренную, что, очевидно, связано с возрастными особенностями животного, в частности, в этом возрасте устанавливается баланс между α - и β -адренорецепторами, что и определяет более сдержанный ответ со стороны изучаемых антимикробных пептидов.

7.3. Содержание дефензинов- α у крыс месячного возраста при острой соматической боли

У месячных крыс спустя 2 минуты после аллогенного воздействия наблюдается увеличение содержания дефензинов- α . Оно составляет 21,0 нг/мл. Это существенный прирост, он составляет 68% и подтвержден статистически ($p \leq 0,001$). Минимальные значения выборки составляют 19,0 нг/мл, максимальные 23,1 нг/мл, ($Q_{0,25}=19,5$ нг/мл; $Q_{0,75}=22,5$ нг/мл) (рисунок 27, таблица 46,47).

В течение 30-60 минут от начала эксперимента содержание дефензинов- α в исследуемой среде падает, но не достигает исходных значений. $Me_{\alpha-d}=14,2$ нг/мл. Выборка характеризуется результатами $min=13,2$ нг/мл, $max=15,2$ нг/мл, ($Q_{0,25}=13,7$ нг/мл; $Q_{0,75}=14,6$ нг/мл). ($p \leq 0,01$). Через 120-180 минут у животных наблюдается вторая волна подъема уровня дефензинов- α . $Me_{\alpha-d}=19,4$ нг/мл ($p \leq 0,01$). Выборки неоднородны: 18,7 – min ; 23,8 – max , ($Q_{0,25}=19,4$ нг/мл; $Q_{0,75}=19,2$ нг/мл). Иллюстрацией к изложенному служат нижеприведенные таблицы.

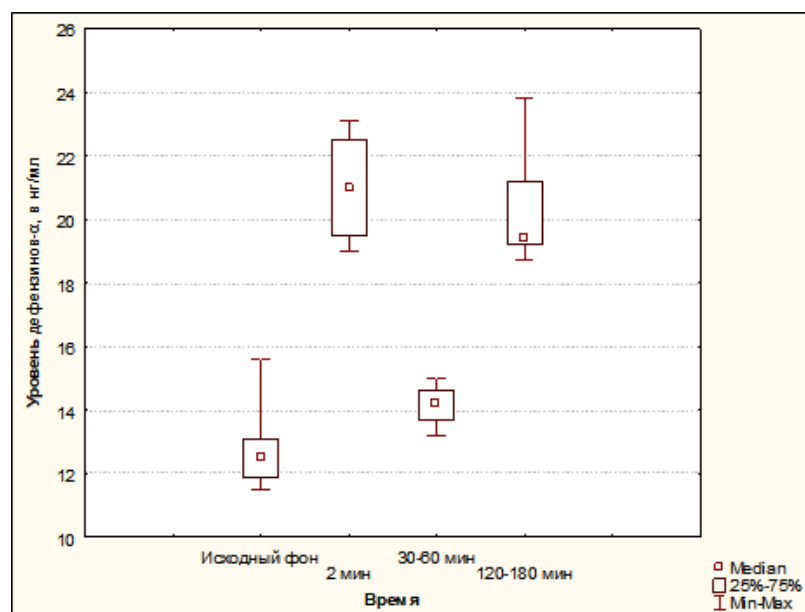


Рисунок 28 – Динамика изменений содержания дефензинов- α в сыворотке крови у животных месячного возраста до и после аллогенного раздражения

Таблица 46 – Результаты статистического анализа изменения содержания дефензинов- α у животных месячного возраста после нанесения аллогенного раздражения

Группы	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Min	Max
контроль	12,5	11,9	13,1	11,5	15,6
2 мин.	21,0	19,5	22,5	19,0	23,1
30-60 мин.	14,2	13,7	14,6	13,2	15,0
120-180 мин.	19,4	19,2	21,2	18,7	23,8

Таблица 47 – Значения уровня значимости данных при попарном сравнении

Группы	контроль	2 мин.	30-60 мин.	120-180 мин.
контроль				
2 мин.	0,001			
30-60 мин.	0,006	0,001		
120-180 мин.	0,001	0,508	0,001	

Итак, картина изменения содержания дефензинов- α у животных месячного возраста после нанесения аллогенного раздражения имеет ряд особенностей. Во-первых, в ответ на болевой стимул отмечается существенный прирост содержания дефензинов- α . Он выше, чем в предыдущих исследованиях.

Во-вторых, после резкого снижения отмечается вторая волна подъема дефензинов- α через 120-180 минут от начала опыта.

В-третьих, результаты, собранные в ряды в зависимости от динамики эксперимента менее однородны, чем в предыдущих исследованиях.

Налицо высокая лабильность ответа, не наблюдавшаяся ранее, что можно связать с общефизиологической закономерностью повышения функциональной лабильности организма по мере его взросления.

7.4. Содержание дефензинов- α у взрослых крыс при острой соматической боли

Судя по медианным значениям нанесение долорогенного стимула взрослым животным, приводит к удвоению содержания дефензинов- α в периферической крови, а именно до 31,2 нг/мл против 15,9 нг/мл в исходном состоянии ($p < 0,01$). Однако участие животных в достижении этого результата далеко не солидарно. Одни животные ответили умеренным увеличением субстрата, у других зарегистрирован трехкратный прирост и даже более. Это обстоятельство повлияло на расширение интерквартильного интервала: [$Q_{0,25}=24,0$ нг/мл; $Q_{0,75}=47,0$ нг/мл]. Разброс же в выборке составил $\min=23,8$ нг/мл, $\max=51,0$ нг/мл (рисунок 29, таблица 48,49).

Через 30-60 минут ситуация меняется. Исследуемые показатели у всех индивидуумов не отличаются существенно друг от друга, что определяет Медиану, которая равна 17,7 нг/мл, значение приближается к исходному, но не достигает его ($p \leq 0,001$).

В этой серии экспериментов как указывалось $\text{Min}=16,9$ нг/мл, $\text{Max}=18,3$ нг/мл, ($Q_{0,25}=17,5$ нг/мл; $Q_{0,75}=18,0$ нг/мл).

Через 120-180 минут содержание дефензинов- α вплотную приближалось к исходным значениям и лишь едва превышает его, однако статистический анализ свидетельствует, что различие остается существенным. Медиана равна 17,5 нг/мл при $p \leq 0,01$. Результаты, вошедшие во весь ряд, близки по значениям друг к другу. Нижняя их граница равна – 16,5 нг/мл, верхняя – 18,5 нг/мл. Значения показателей между верхней и нижней квантилью также близки друг к другу ($Q_{0,25}=16,8$ нг/мл; $Q_{0,75}=17,9$ нг/мл).

Ниже приводится иллюстративный материал, характеризующий реакцию дефензинов- α на острую соматическую боль у половозрелых крыс.

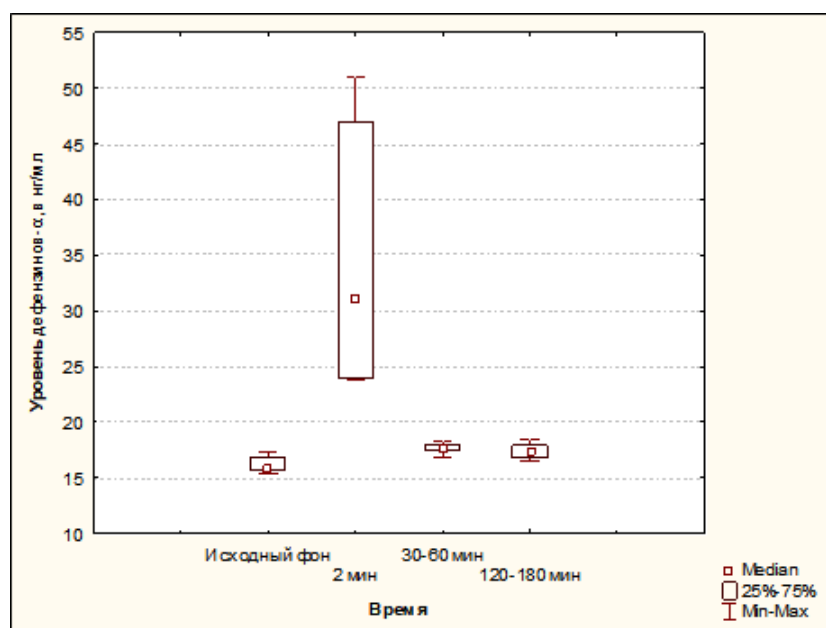


Рисунок 29 – Динамика изменений содержания дефензинов-α в сыворотке крови у взрослых крыс до и после нанесения аллогенного раздражения

Таблица 48 – Результаты статистического анализа изменения содержания дефензинов-α у взрослых крыс после нанесения аллогенного раздражения

Группы	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Min	Max
контроль	15,9	15,7	16,9	15,4	17,4
2 мин.	31,2	24,0	47,0	23,8	51,0
30-60 мин.	17,7	17,5	18,0	16,9	18,3
120-180 мин.	17,5	16,8	17,9	16,5	18,5

Таблица 49 – Значения уровня значимости данных при попарном сравнении

Группы	контроль	2 мин.	30-60 мин.	120-180 мин.
контроль				
2 мин.	0,001			
30-60 мин.	0,001	0,001		
120-180 мин.	0,005	0,001	0,29	

Из изложенного следует, что, у взрослых интактных животных диапазон показателей, характеризующих содержание дефензинов- α в крови невелик, контрольные значения достаточно однородны.

Взрослые животные в ответ на болевую травму отвечают удвоением медианных значений, характеризующих уровень дефензинов- α . Но особенность в том, что взрослые животные весьма индивидуальны в формировании ответной реакции. У одних подъем умеренный, у других превышает фоновые значения в разы. Общая направленность реакции – это увеличение содержания дефензинов- α в крови в ответ на болевое раздражение, с последующим снижением показателей и приближением их к контрольным значениям.

7.5. Содержание дефензинов- α у старых крыс при острой соматической боли

Сразу после нанесения болевого раздражения (через 2 минуты) у старых крыс отмечается увеличение исследуемого показателя - $Me_{\alpha-d}=20,8$ нг/мл ($p \leq 0,001$). При этом разброс значений несколько увеличен. По сравнению с контрольными значениями выборка данных менее компактна: $min=19,8$ нг/мл, $max=23,5$ нг/мл. Интерквартильный диапазон ограничен значениями $Q_{0,25}=20,1$ нг/мл; $Q_{0,75}=22,4$ нг/мл (рисунок 30, таблица 50,51).

Во временном диапазоне 30-60 минут с момента болевого воздействия отмечается снижение уровня дефензинов- α в периферической крови. Медиана его значений равна 16,4 нг/мл. Это снижение не достигает контрольных значений, различие остается высоко значимым ($p \leq 0,001$), но и факт снижения статистически подтвержден: различие с предыдущим максимальным показателем также высоко значимо ($p \leq 0,001$). Минимальное значение в выборке 15,2 нг/мл, максимальное – 19,5 нг/мл, ($Q_{0,25}=15,9$ нг/мл; $Q_{0,75}=18,5$ нг/мл). Как свидетельствуют цифры, плотность показателей и в межквартильном диапазоне и в выборке по сравнению с контрольными значениями несколько снижена.

Через 120-180 минут содержание дефензинов- α в крови продолжило падать, но контрольных значений оно не достигло. Медиана показателя составляет 15,6 нг/мл, по сравнению с контрольным уровнем 13,7 нг/мл - это различие статистически существенно ($p \leq 0,01$). Минимальный показатель выборки составляет 15,3 нг/мл, а максимальный 18,8 нг/мл. Следует отметить, что значения в интерквартильном диапазоне весьма однородны, а разброс в выборке существеннее, чем в контрольном исследовании ($Q_{0,25}=15,5$ нг/мл; $Q_{0,75}=16,2$ нг/мл). Изложенное иллюстрируют нижеприведенные таблицы.

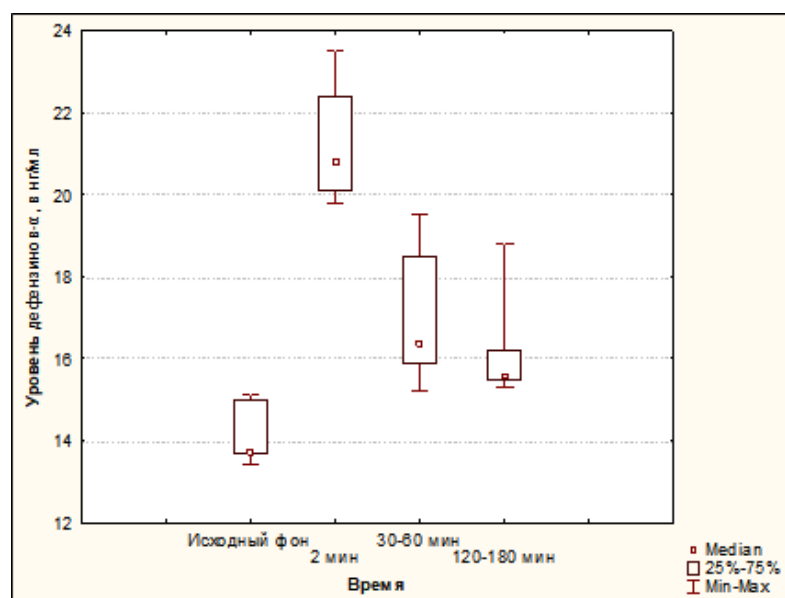


Рисунок 30 – Динамика изменений содержания дефензинов- α в сыворотке крови у старых крыс до и после нанесения аллогенного раздражения

Таблица 50 – Результаты статистического анализа изменения содержания дефензинов- α у старых крыс после нанесения аллогенного раздражения

Группы	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Min	Max
контроль	13,7	13,7	15,0	13,4	15,1
2 мин.	20,8	20,1	22,4	19,8	23,5
30-60 мин.	16,4	15,9	18,5	15,2	19,5
120-180 мин.	15,6	15,5	16,2	15,3	18,8

Таблица 51 – Значения уровня значимости данных при попарном сравнении

Группы	контроль	2 мин.	30-60 мин.	120-180 мин.
контроль				
2 мин.	0,001			
30-60 мин.	0,001	0,001		
120-180 мин.	0,001	0,001	0,427	

У старых крыс прослеживается менее интенсивная реакция увеличения уровня дефензинов- α в ответ на болевое воздействие, и эта реакция характеризуется некоторой инертностью. Повышенная наработка дефензинов- α продолжается в течение трех часов с момента болевого воздействия, благодаря чему показатели не достигают контрольных цифр. Учитывая возраст животных, можно дать и другое объяснение: замедлен катаболизм дефензинов- α , но мало согласуется с общебиологической закономерностью, когда с возрастом катаболизм белка начинает превалировать. Вне зависимости от механизма, статистически подтвержденным является медленное угасание реакции, наблюдаемой через 2 минуты после болевого воздействия и в этом особенность реагирования на боль старых крыс (рисунок 31, таблица 52,53).

Подводя итог исследованию дефензинов- α следует заключить, что их количество и форма ответа на долорогенное воздействие зависят от возраста, иными словами имеют онтогенетические особенности. Прежде всего, следует подчеркнуть, что у крыс эти антимикробные пептиды находятся в плазме крови в крайне низком количестве.

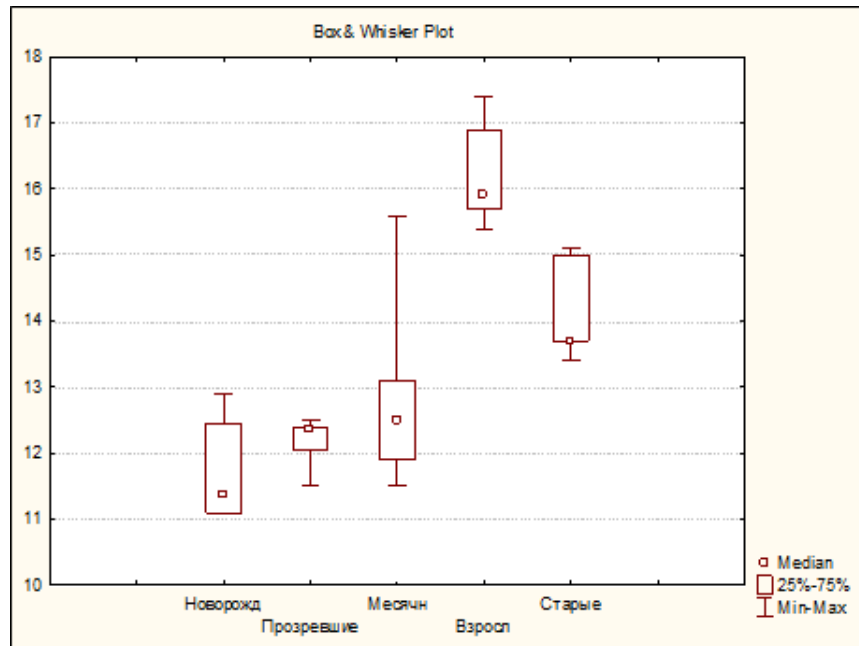


Рисунок 31 – Медианные значения содержания дефензинов- α в крови интактных крыс в онтогенезе

Таблица 52 – Результаты статистического анализа изменений содержания дефензинов- α у животных контрольных групп в онтогенезе

Группы	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Min	Max
новорожденные	11,4	11,1	12,5	11,1	12,9
прозревшие	12,4	12,1	12,4	11,5	12,5
месячные	12,5	11,9	13,1	11,5	15,6
половозрелые	15,9	15,7	16,9	15,4	17,4
старые	13,7	13,7	15,0	13,4	15,1

Таблица 53 – Уровень значимости (p) различия данных при попарном сравнении групп

Группы	новорожденн ые	прозревши е	месячны е	половозрелы е	стары е
новорожденн ые					
прозревшие	0,156				
месячные	0,03	0,361			
половозрелые	0,001	0,001	0,001		
старые	0,001	0,001	0,001	0,001	

Во всех сериях экспериментов показатели не выходили за минимальные пределы 7,3 нг/мл и максимальные 51,0 нг/мл. Очевидно, что это общебиологическая закономерность.

В своей диссертационной работе А.С. Бадьян показал, что α -дефензины определяются в концентрациях от 0 до 50 нг/мл как у взрослых, так и у больных. Он допускает, что их уровень может достигать 100 нг/мл (Бадьян А.С., 2015). Установлено, что α -дефензины работают в микромолярных концентрациях (Ericksen B. et al., 2005).

У детей в первые месяцы жизни описывают дефицит дефензинов (Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е., 1996). Наши данные согласуются с общей количественной характеристикой содержания дефензинов у детей в зависимости от их возраста с данными, полученными А.Е. Абатуровым с соавторами (Абатуров А.Е. и др., 2011).

По данным литературы с возрастом содержание дефензинов- α в сыворотке крови возрастает (Петрищева И.В. и др., 2014). Результаты наших исследований показали, что с возрастом уровень дефензинов- α нарастает, он достигает максимума у взрослых особей ($Me_{нов}$ 11,4 нг/мл; $Me_{прозр}$ – 12,4 нг/мл; $Me_{мес}$ – 12,5 нг/мл, $Me_{взрослые}$ – 15,9 нг/мл). У старых же животных

снижается ($Me_{\text{стар}} = 13,7$ нг/мл). При всем кажущемся незначительном отличии показателей, они имеют статистически высокое и существенное различие ($p \leq 0,01$), и только различие между новорожденными и прозревшими имеет лишь тенденцию ($0,05 < p < 0,1$). Это количественная сторона.

Весьма вариабельна картина ответа на болевое раздражение в зависимости от возраста.

Новорожденные отвечают увеличением содержания дефензинов- α , однако их уровень быстро снижается, достигает контрольных значений, а к концу эксперимента становится ниже, чем в исходном состоянии.

Прозревшие животные также отвечают повышением содержания дефензинов- α , однако это увеличение менее выражено, чем у новорожденных, далее в динамике эксперимента отмечается снижение содержания субстрата, но он так и не достигает контрольных значений. Эту реакцию можно определить как инертную.

Месячные животные в ответ на аллогенное раздражение увеличивают содержание дефензинов- α в крови, через час оно падает и достигает контрольных цифр, к концу эксперимента вновь возрастает. Такую реакцию следует определить, как лабильную, нестабильную.

Взрослые животные на боль реагируют индивидуально, но общий вектор ориентирован на увеличение значений изучаемых показателей. Уже через 30-60 минут содержание дефензинов- α достигает контрольных значений и остается на них до конца эксперимента. Такая конфигурация представляется стабильно-уравновешенной.

Для старых животных характерно постепенное снижение содержания дефензинов- α в течение всего эксперимента после его кратковременного всплеска в ответ на острую боль. Этот тип реакции следует характеризовать как стабильно инертный.

Таким образом, для каждой возрастной группы характерным является повышение содержания дефензинов- α в сыворотке крови в ответ на острую

соматическую боль, вместе с тем каждая возрастная группа имеет свою конфигурацию степени выраженности ответа и нивелирования первичной реакции. И в данном случае прослеживается обнаруженный нами феномен предварительной готовности такого врожденного механизма защиты как α -дефензины к возможному инфекционному осложнению. При отсутствии же инфекции при аллогенном воздействии эта врожденная защитная реакция со стороны дефензинов- α нивелируется.

ГЛАВА 8

ИЗМЕНЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ СОМАТИЧЕСКОЙ БОЛИ В ОНТОГЕНЕЗЕ

Для более полного понимания участия факторов врожденного иммунитета в патогенезе острой соматической боли у экспериментальных животных проведенное исследование гуморальных факторов дополнено изучением функциональной активностью нейтрофилов, т.е. врожденных клеточных механизмов защиты.

Мы сознавали, что клеточные факторы врождённого иммунитета, это не только нейтрофилы, сегодня внимание привлекают и моноциты/макрофаги, и дендритные клетки, и др. Активно изучаются рецепторы клеток, внутриклеточные мессенджеры, опосредующие этапы фагоцитоза: хемотаксис, адгезию, механизмы киллинговой активности. Накапливаются сведения о нейтрофильных ловушках (Burgener S.S., Schroder K., 2020; Долгушин И.И. и др., 2013, 2017, 2019). Бурно развивающееся учение о цитокинах предполагает изучение механизмов межклеточной кооперации. Список можно расширить.

Как патофизиологов нас интересует принципиальный вопрос, участвуют ли факторы врожденного иммунитета в механизмах формирования острой соматической боли?

Мы остановились на нейтрофилах, потому что это наиболее активные, короткоживущие, быстрообновляемые элементы среди факторов врожденного иммунитета. Их количественная характеристика, изучение поглотительной и переваривающей способности исследовано нами в ранних работах (Алексеев В.В. и др., 2008-2016; Андрюков Б.Г. и др., 2017, Алексеев В.В., Каде А.Х., 2020).

Не исследованным до конца остаются глубинные механизмы микробицидности, чему и посвящено настоящее исследование. Более того, в литературе накоплено много фактов, позволяющих судить об активности

нейтрофилов по показателям фагоцитарного числа, фагоцитарного индекса и их производных. Все предлагаемые методики являются модификацией друг друга. Они ограничивают исследования констатацией фактов, а не объяснением механизмов реализации киллингового потенциала.

8.1. Изменение метаболической активности нейтрофилов у новорожденных крыс

У новорожденных крыс через 2 минуты после болевого воздействия параметры, характеризующие спонтанный НСТ-тест, продолжают оставаться на уровне контрольных значений. $Me_{\text{НСТ-2 мин}} = 51,4$ ед. Р по отношению к контролю больше 0,05. При этом диапазон значений в выборке, как видно из графика (рисунок 32) расширен. Минимальные значения НСТ-тест – 41,9 ед., максимальные – 59,1 ед. ($Q_{0,25} = 48,8$ ед.; $Q_{0,75} = 54,1$ ед.).

В течение часа регистрируется увеличение медианных значений, это различие существенно значимо и по отношению к контрольным цифрам, и отмеченным сразу после начала эксперимента. $Me_{\text{НСТ-30-60 мин}} = 58,6$ ед. ($p < 0,01$). Значения в выборке принимают более компактный характер: $Min = 52,1$ ед., $Max = 61,3$ ед. ($Q_{0,25} = 57,0$ ед.; $Q_{0,75} = 60,5$ ед.) (таблица 54).

Увеличение спонтанного НСТ-теста отмечено не сразу, оно нестойкое и уже ко второму часу сменяется супрессией, медианные значения ниже, чем в группе контроля и это различие статистически значимо $Me = 46,9$ ед. ($p \leq 0,05$). А сама разница между максимальной и минимальной медианами статистически крайне значима ($p \leq 0,001$) (таблица 55).

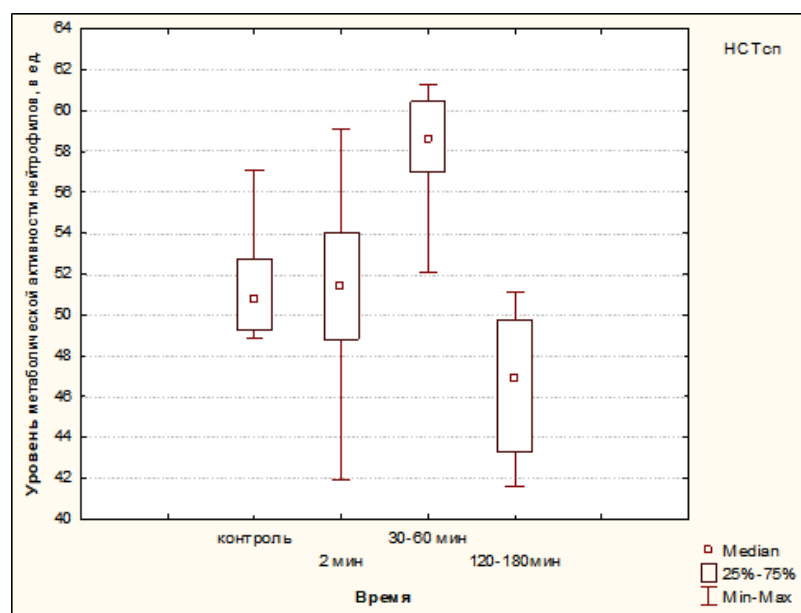


Рисунок 32 – Динамика изменения спонтанного НСТ-теста новорожденных крыс до и после болевого воздействия

Таблица 54 – Результаты статистического анализа изменения спонтанного НСТ-теста у новорожденных крыс до и после аллогенного раздражения

Группы	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Min	Max
контроль	50,7	49,3	52,7	48,9	57,1
2 мин.	51,4	48,8	54,1	41,9	59,1
30-60 мин.	58,6	57,0	60,5	52,1	61,3
120-180 мин.	46,9	43,3	49,8	41,6	51,1

Таблица 55 – Значения уровня значимости данных (p) при попарном сравнении групп

Группы	контроль	2 мин.	30-60 мин.	120-180 мин.
контроль				
2 мин.	0,958			
30-60 мин.	0,003	0,01		
120-180 мин.	0,052	0,104	0,001	

Подводя итог, отметим, что у новорожденных животных спонтанный НСТ-тест продемонстрировал активацию кислородзависимого потенциала микробицидности. Эта активация наступает не сразу, она нестойкая и цифровой материал свидетельствует о быстром истощении кислородзависимого потенциала нейтрофилов.

Стимулированный НСТ-тест демонстрирует более выраженную динамику, но она также свидетельствует о быстрой истощаемости микробицидного кислородзависимого потенциала нейтрофилов.

В отличие от спонтанного НСТ-теста, стимулированный НСТ-тест достигает максимума уже через 2 минуты после болевой стимуляции. Различие с контрольными значениями статистически высоко значимо ($p < 0,001$).

Контрольные значения стимулированного НСТ-теста описываются следующими параметрами: $Me = 71,5$ ед. $Min = 67,2$ ед., $Max = 76,5$ ед. ($Q_{0,25} = 68,0$ ед.; $Q_{0,75} = 73,4$ ед.).

Через две минуты после аллогенной стимуляции, как указывалось выше стимулированный НСТ-тест обретает максимальные значения. $Me_{\text{НСТ-2 мин}} = 90,4$ ед. ($p \leq 0,001$). Минимальные значения в выборке – $84,3$ ед., максимальные – $96,3$ ед. Нижняя квантиль равна $87,8$ ед., верхняя – $93,0$ ед. (рисунок 33, таблица 56,57).

Отмеченная реакция относительно стойкая. В течение первого часа хоть и отмечается некоторое снижение ответа, но НСТ-тест, его показатели, остаются выше контрольных значений $Me_{\text{НСТ-30-60 мин}} = 87,4$ ед. ($p \leq 0,01$) $Min = 77,6$ ед., $Max = 93,0$ ед., ($Q_{0,25} = 78,8$ ед.; $Q_{0,75} = 89,9$ ед.).

В течение третьего часа эксперимента нейтрофилы теряют свою микробицидность. Медиана составляет $64,5$ ед., это меньше, чем контрольные значения, различие значимо ($p \leq 0,05$). Минимальное значение показателя в выборке $54,8$ ед., максимальное – $74,1$ ед., ($Q_{0,25} = 57,2$ ед.; $Q_{0,75} = 66,9$ ед.). Описанную динамику отражает нижеприведенный графический и цифровой материал.

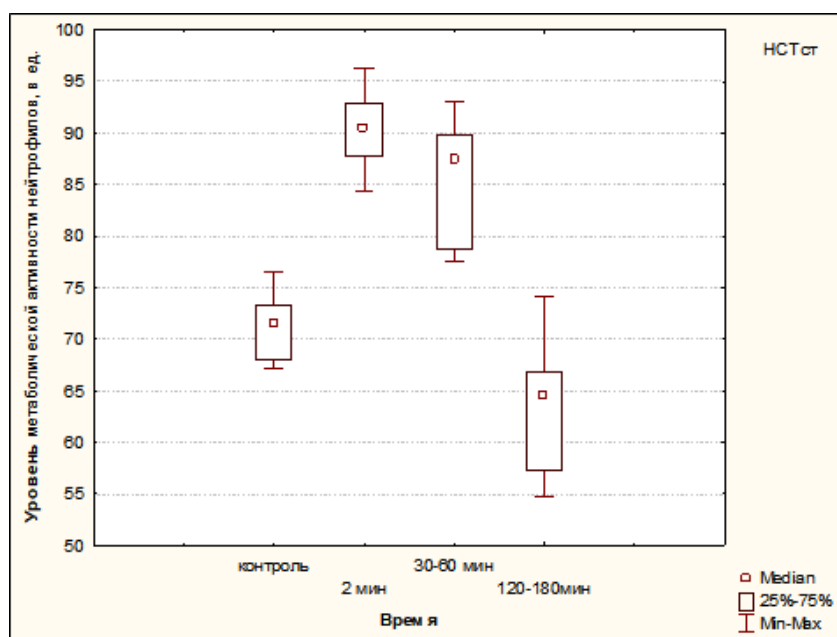


Рисунок 33 – Динамика изменения, стимулированного НСТ-теста новорожденных крыс до и после болевого воздействия

Таблица 56 – Результаты статистического анализа изменения, стимулированного НСТ-теста у новорожденных крыс до и после аллогенного раздражения

Группы	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Min	Max
контроль	71,5	68,0	73,4	67,2	76,5
2 мин.	90,4	87,8	93,0	84,3	96,3
30-60 мин.	87,4	78,8	89,9	77,6	93,0
120-180 мин.	64,5	57,2	66,9	54,8	74,1

Таблица 57 – Значения уровня значимости данных (p) при попарном сравнении групп

Группы	контроль	2 мин.	30-60 мин.	120-180 мин.
контроль				
2 мин.	0,001			
30-60 мин.	0,001	0,083		
120-180 мин.	0,018	0,001	0,001	

Таким образом, стимулированный НСТ-тест лабильно отвечает на долорогенный стимул и свидетельствует об активации микробицидного потенциала нейтрофилов. Эта активация более выраженная, чем при реализации спонтанного НСТ-теста.

Через 2 минуты после нанесения аллогенного раздражения микробицидность нарастает $KM = 1,75$ ($p \leq 0,001$). Это различие по сравнению с фоновыми показателями статистически максимально значимо.

Через 30-60 минут после болевого воздействия показатели приближаются к контрольным $KM = 1,49$ ($p < 0,1$). В дальнейшей динамике эксперимента нейтрофилы теряют свой микробицидный потенциал $KM = 1,34$, но статистически значимого различия между коэффициентами контрольным и коэффициентом, полученным на заключительном этапе эксперимента, не отмечено (рисунок 34, таблица 58,59).

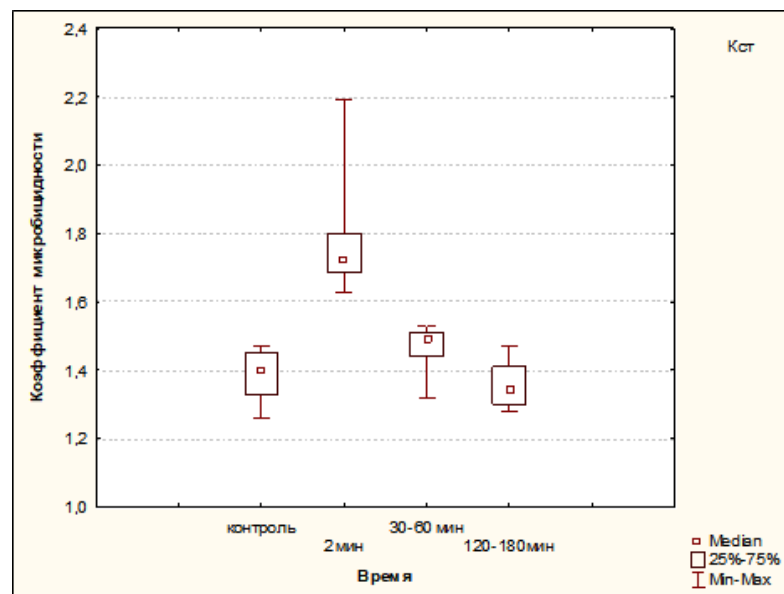


Рисунок 34 – Динамика изменения КМ новорожденных крыс до и после болевого воздействия

Таблица 58 – Результаты статистического анализа изменения КМ у новорожденных крыс до и после аллогенного раздражения

Группы	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Min	Max
контроль	1,40	1,33	1,45	1,26	1,47
2 мин.	1,72	1,68	1,80	1,63	2,19
30-60 мин.	1,49	1,44	1,51	1,32	1,53
120-180 мин.	1,34	1,30	1,41	1,28	1,47

Таблица 59 – Значения уровня значимости данных (p) при попарном сравнении групп

Группы	контроль	2 мин.	30-60 мин.	120-180 мин.
контроль				
2 мин.	0,001			
30-60 мин.	0,031	0,001		
120-180 мин.	0,431	0,001	0,014	

Итог: у новорожденных крыс наблюдается увеличение значений спонтанного НСТ-теста, оно непродолжительно и сменяется депрессией.

Стимулированный НСТ-тест более выражен, он повышается уже на второй минуте эксперимента, сохраняется в течение часа, а затем также падает несколько ниже контрольных значений.

Интегральное представление о метаболических свойствах нейтрофилов, их переваривающей способности дает определяемый коэффициент микробицидности (мобилизации), определяемый путем сопоставления значений стимулированного и спонтанного НСТ-тестов.

На основе статистического анализа изменений коэффициента можно уверенно констатировать, что болевой стимул активирует микробицидный кислородзависимый потенциал нейтрофилов новорожденных крыс.

Повышенная активность отмечается в течение часа, но она стремится к контрольным значениям и достигает их через 2-3 часа от начала эксперимента.

8.2. Изменение метаболической активности нейтрофилов прозревших крыс

Через 2 минуты после нанесения болевого раздражения у прозревших крыс статистически значимых отличий от контрольных значений не отмечено. $Me_{\text{НСТсп-2 мин}} = 61,6$ ед. ($p \leq 0,05$). Выборка принимает более компактные очертания $Min = 53,2$ ед., $Max = 69,5$ ед. Интерквартильный диапазон представлен ($Q_{0,25} = 51,1$ ед.; $Q_{0,75} = 66,2$ ед.).

К концу первого часа от начала эксперимента зарегистрирована тенденция к увеличению медианных значений спонтанного НСТ-теста $Me = 62,0$ ед. ($p \leq 0,01$), $Min = 55,3$ ед., $Max = 64,2$ ед., ($Q_{0,25} = 60,0$ ед.; $Q_{0,75} = 63,5$ ед.) (рисунок 35, таблица 60,61).

Тенденция повышения спонтанного НСТ-теста не получила своего развития и в течение третьего часа показатель вернулся к исходным цифрам $Me = 57,2$ ед. Минимальные значения спонтанного НСТ-теста в выборке составляют 51,8 ед., максимальные – 66,5 ед., ($Q_{0,25} = 53,6$ ед.; $Q_{0,75} = 64,2$ ед.).

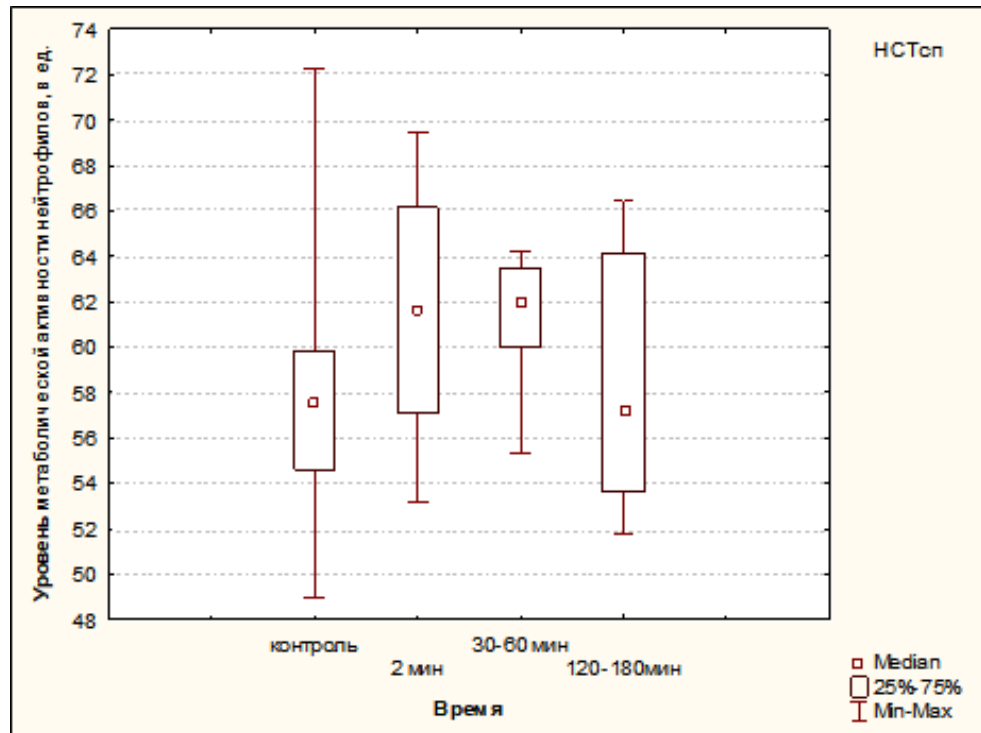


Рисунок 35 – Динамика изменения спонтанного НСТ-теста прозревших крыс до и после болевого воздействия

Таблица 60 – Результаты статистического анализа изменения спонтанного НСТ-теста у прозревших крыс до и после аллогенного раздражения

Группы	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Min	Max
контроль	57,6	54,6	59,8	49,0	72,3
2 мин.	61,6	57,1	66,2	53,2	69,5
30-60 мин.	62,0	60,0	63,5	55,3	64,2
120-180 мин.	57,2	53,6	64,2	51,8	66,5

Таблица 61 – Значения уровня значимости данных (p) при попарном сравнении групп

Группы	контроль	2 мин.	30-60 мин.	120-180 мин.
контроль				
2 мин.	0,189			
30-60 мин.	0,066	1,0		
120-180 мин.	1,0	0,294	0,431	

Стимулированный НСТ-тест у контрольных животных выше, чем спонтанный той же группы $Me_{\text{НСТст}} = 90,4$ ед. против $Me_{\text{НСТсп}} = 57,6$ ед., $Min = 75,0$ ед., $Max = 106,3$ ед., ($Q_{0,25} = 85,0$ ед.; $Q_{0,75} = 94,6$ ед.) (рисунок 36).

После нанесения болевого воздействия НСТст возрос – $Me = 101,9$ ед. Зарегистрированная активация кислородзависимого киллингового потенциала имеет значимое отличие от контрольных цифр ($p \leq 0,05$). $Min = 87,2$ ед., $Max = 120,2$ ед., ($Q_{0,25} = 93,0$ ед.; $Q_{0,75} = 113,7$ ед.) (таблица 62,63).

Увеличение стимулированного НСТ-теста ограничено во времени и в течение второй половины первого часа наблюдений возвращается к контрольным значениям. $Me_{\text{НСТст}} = 94,9$ ед. ($p \leq 0,05$).

Минимальные значения показателя в выборке – 88,6 ед., максимальные – 106,6 ед. Межквантильный потенциал ограничен $Q_{0,25} = 91,7$ ед. и $Q_{0,75} = 103,1$ ед.

До конца эксперимента показатели, характеризующие стимулированный НСТ-тест, существенно не менялись: $Me = 95,2$ ед. ($p > 0,05$). $Min = 77,6$ ед., $Max = 105,7$ ед., ($Q_{0,25} = 83,1$ ед.; $Q_{0,75} = 100,0$ ед.).

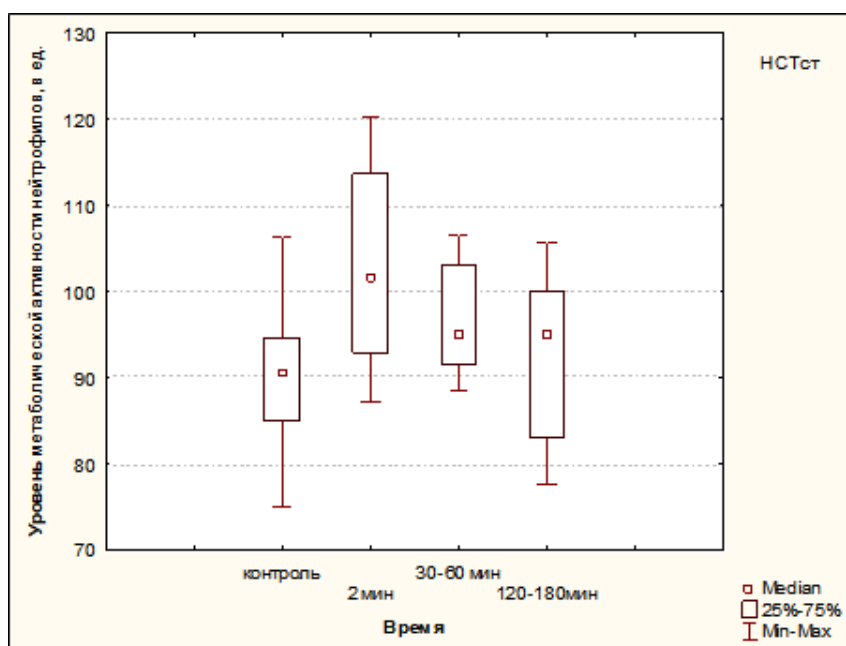


Рисунок 36 – Динамика изменения, стимулированного НСТ-теста прозревших крыс до и после болевого воздействия

Таблица 62 – Результаты статистического анализа изменения, стимулированного НСТ-теста у прозревших крыс до и после аллогенного раздражения

Группы	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Min	Max
контроль	90,4	85,0	94,6	75,0	106,3
2 мин.	101,9	93,0	113,7	87,2	120,2
30-60 мин.	94,9	91,7	103,1	88,6	106,6
120-180 мин.	95,2	83,1	100,0	77,6	105,7

Таблица 63 – Значения уровня значимости данных (p) при попарном сравнении групп

Группы	контроль	2 мин.	30-60 мин.	120-180 мин.
контроль				
2 мин.	0,041			
30-60 мин.	0,156	0,495		
120-180 мин.	0,564	0,156	0,564	

Коэффициент микробицидности в контрольной группе прозревших животных равен 1,56. Как видно из графика выборка показателей весьма неоднородна и колеблется от 1,25 до 1,85 (рисунок 37). Нижняя квантиль $Q_{0,25} = 1,52$, верхняя $Q_{0,75} = 1,61$.

Через две минуты после нанесения болевого раздражения микробицидность нейтрофилов повышается. Различие по отношению к контролю значимо ($p \leq 0,05$). $Me_K = 1,68$ И сама выборка, и межквантильный интервал достаточно компактны. Минимальное значение в ряду – 1,57, максимальное – 1,74, ($Q_{0,25} = 1,64$; $Q_{0,75} = 1,71$). Имевшее место увеличение коэффициента микробицидности нестойкое (таблица 64,65).

Через 30-60 минут $Me_K = 1,57$ ($p > 0,05$), т.е. показатель соответствует контрольным значениям $Min = 1,49$, $Max = 1,69$, ($Q_{0,25} = 1,51$; $Q_{0,75} = 1,64$).

Такое положение сохраняется до конца эксперимента. В течение третьего часа коэффициент микробицидности остается стабильным и равен 1,59 ($p > 0,01$ по отношению к контролю и к предыдущему показателю) $Min = 1,45$, $Max = 1,73$, ($Q_{0,25} = 1,50$; $Q_{0,75} = 1,63$).

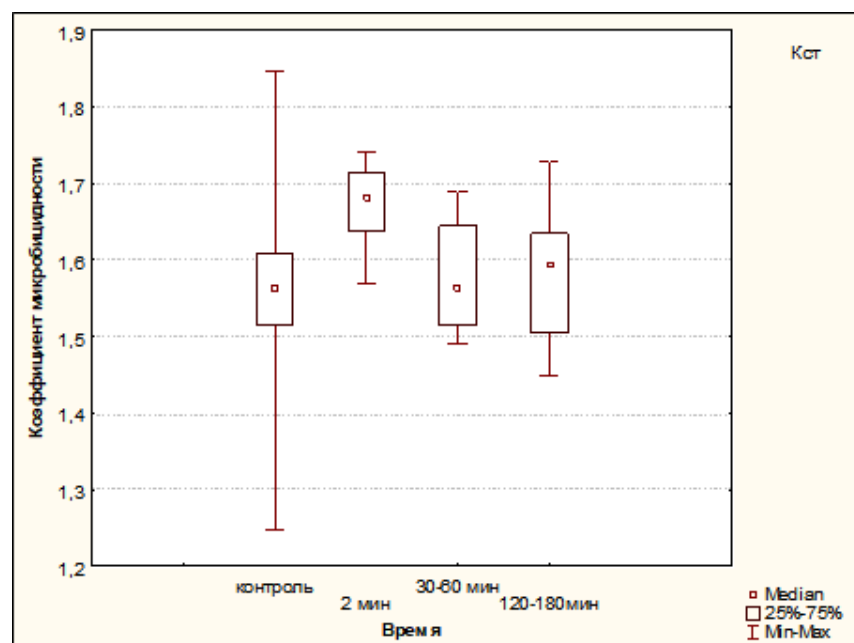


Рисунок 37 – Динамика изменения КМ прозревших крыс до и после болевого воздействия

Таблица 64 – Результаты статистического анализа изменения КМ у прозревших крыс до и после аллогенного раздражения

Группы	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Min	Max
контроль	1,56	1,52	1,61	1,25	1,85
2 мин.	1,68	1,64	1,71	1,57	1,74
30-60 мин.	1,57	1,51	1,64	1,49	1,69
120-180 мин.	1,59	1,50	1,63	1,45	1,73

Таблица 65 – Значения уровня значимости данных (p) при попарном сравнении групп

Группы	контроль	2 мин.	30-60 мин.	120-180 мин.
контроль				
2 мин.	0,031			
30-60 мин.	0,958	0,018		
120-180 мин.	0,958	0,052	0,793	

Прозревшие животные дают непродолжительную реакцию повышения метаболической активности нейтрофилов. Она наступает сразу после нанесения долорогенного воздействия и уже в течение первого часа нивелируется.

8.3. Изменение метаболической активности нейтрофилов у крыс месячного возраста

У крыс месячного возраста уже через 2 минуты медианные значения увеличиваются $Me_{HCTen} = 79,9$ ед. Этот показатель значимо отличается от контрольной группы ($p \leq 0,05$). Показатели, формирующие медиану следующие: $Min = 47,5$ ед., $Max = 85,4$ ед., ($Q_{0,25} = 59,9$ ед.; $Q_{0,75} = 83,4$ ед.). Выявленный феномен имеет свое развитие. Уже через 30-60 минут он максимально выражен $Me=131,2$. Различие высоко значимо ($p \leq 0,001$) и по

отношению к контрольным показателям и по отношению к предыдущему этапу эксперимента, Min = 106,9 ед., Max = 161,4 ед., ($Q_{0,25} = 114,3$ ед.; $Q_{0,75} = 146,0$ ед.) Это пик, далее начинается снижение (рисунок 38, таблица 66,67).

Исследования, проведенные через 2-3 часа после болевого раздражения, регистрируют Me=89,4 ед. Это существенное падение, различие максимально значимо ($p \leq 0,001$) Min = 81,3 ед., Max = 98,1 ед., ($Q_{0,25} = 84,1$ ед.; $Q_{0,75} = 93,4$ ед.).

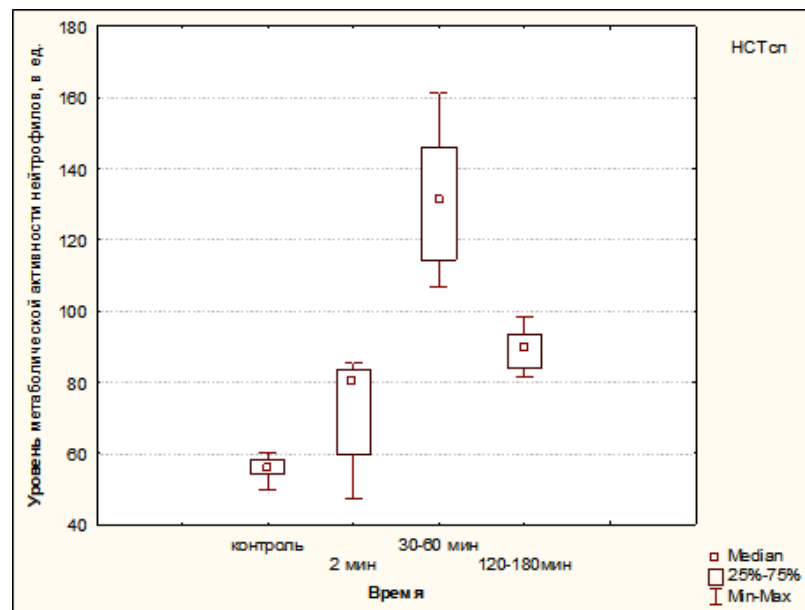


Рисунок 38 – Динамика изменения спонтанного НСТ-теста у животных месячного возраста до и после болевого воздействия

Таблица 66 – Результаты статистического анализа изменения спонтанного НСТ-теста у животных месячного возраста до и после аллогенного раздражения

Группы	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Min	Max
контроль	55,5	54,1	58,4	49,7	60,4
2 мин.	79,9	59,9	83,4	47,5	85,4
30-60 мин.	131,2	114,3	146,0	106,9	161,4
120-180 мин.	89,4	84,1	93,4	81,3	98,1

Таблица 67 – Значения уровня значимости данных (p) при попарном сравнении групп

Группы	контроль	2 мин.	30-60 мин.	120-180 мин.
контроль				
2 мин.	0,0469			
30-60 мин.	0,001	0,001		
120-180 мин.	0,001	0,008	0,001	

Исследование спонтанного НСТ-теста показало, что у животных месячного возраста отмечается выраженная реакция активации, которая достигает максимума через 30-60 минут после нанесения болевого стимула, затем снижается, так и не достигнув контрольных значений в течение трех часов от начала эксперимента.

Через 2 минуты после болевого раздражения $Me_{\text{НСТст}} = 143,8$ ед. Это увеличение имеет существенно значимое различие с контрольными показателями $Min = 93,3$ ед., $Max = 155,2$ ед., ($Q_{0,25} = 112,6$ ед.; $Q_{0,75} = 150,9$ ед.).

В течение часа значение стимулированного НСТ-теста продолжает расти. $Me_{\text{НСТст}} = 163,1$ ед. Различие высоко значимо по отношению к контрольному показателю ($p \leq 0,001$) и существенно по отношению к предыдущему уровню активности ($p \leq 0,001$). Диапазон значений выборки колеблется от минимального – 149,3 ед. до максимального – 209,5 ед. Интерквартильный показатель колеблется в пределах ($Q_{0,25} = 158,1$ ед.; $Q_{0,75} = 199,2$ ед.) (рисунок 39, таблица 68,69).

По истечении трех часов $Me_{\text{НСТст}}$ снижается и достигает 156,7 ед. Это скорее тенденция к снижению, нежели реальное снижение, т.к. $p < 0,1$; по отношению же к контролю различие максимально значимо ($p \leq 0,001$), т.е. стимулированный НСТ-тест продолжает сохранять свои высокие значения.

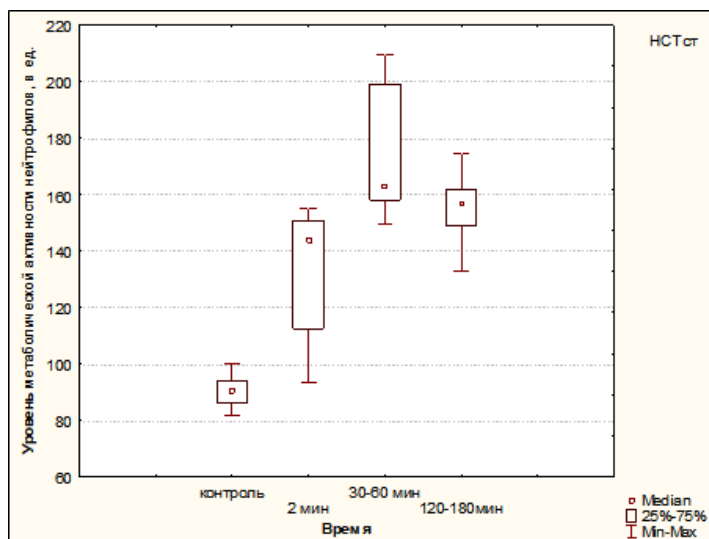


Рисунок 39 – Динамика изменения, стимулированного НСТ-теста у животных месячного возраста до и после болевого воздействия

Таблица 68 – Результаты статистического анализа изменения, стимулированного НСТ-теста у животных месячного возраста до и после аллогенного раздражения

Группы	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Min	Max
контроль	90,5	86,0	93,8	82,0	100,3
2 мин.	143,8	112,6	150,9	93,3	155,2
30-60 мин.	163,1	158,1	199,2	149,3	209,5
120-180 мин.	156,7	148,9	161,6	133,0	174,6

Таблица 69 – Значения уровня значимости данных (p) при попарном сравнении групп

Группы	контроль	2 мин.	30-60 мин.	120-180 мин.
контроль				
2 мин.	0,002			
30-60 мин.	0,001	0,003		
120-180 мин.	0,001	0,034	0,085	

Крысы месячного возраста довольно бурно реагируют на аллогенное раздражение. Об этом свидетельствует динамика спонтанного и стимулированного НСТ-теста, а также и коэффициент микробицидности. Его параметры в контрольной группе описываются следующими показателями: $Me_K = 1,63$ $Min = 1,79$, $Max = 2,03$, ($Q_{0,25} = 1,81$; $Q_{0,75} = 1,84$) (рисунок 40, таблица 70,71).

Как оказалось, увеличение спонтанного и стимулированного НСТ-теста через 30-60 минут после начала эксперимента еще не есть довод в пользу активации микробицидности. Наоборот, через 30-60 минут коэффициент микробицидности падает. Медиана его значений равна 1,37. Различие высоко значимо и по отношению к контролю, и по отношению к предыдущему показателю ($p \leq 0,001$ в обоих случаях).

В течение третьего часа вновь отмечается прирост коэффициента микробицидности. $Me_K = 1,75$. Различие по отношению к контрольным данным существенно ($p \leq 0,01$). Это дает основание говорить, что вторая волна активации менее выражена по сравнению в первой.

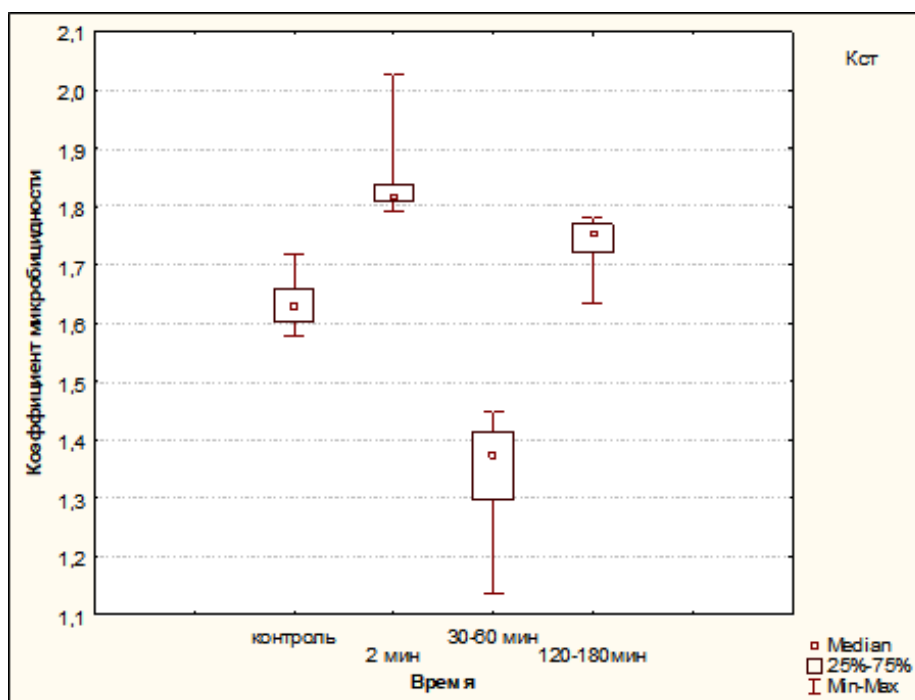


Рисунок 40 – Динамика изменения коэффициента микробицидности у животных месячного возраста до и после болевого воздействия

Таблица 70 – Результаты статистического анализа изменения коэффициента микробицидности у животных месячного возраста до и после аллогенного раздражения

Группы	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Min	Max
контроль	1,63	1,60	1,66	1,58	1,72
2 мин.	1,82	1,81	1,84	1,79	2,03
30-60 мин.	1,37	1,30	1,41	1,14	1,45
120-180 мин.	1,75	1,72	1,77	1,64	1,78

Таблица 71 – Значения уровня значимости данных (p) при попарном сравнении групп

Группы	контроль	2 мин.	30-60 мин.	120-180 мин.
контроль				
2 мин.	0,001			
30-60 мин.	0,001	0,001		
120-180 мин.	0,002	0,001	0,001	

Результаты исследования показали, что после нанесения болевого раздражения у крыс месячного возраста прослеживается увеличение значений и спонтанного, и стимулированного НСТ-теста. Это увеличение достигает пока через 30-60 минут, а затем снижается, так и не достигнув исходных цифр.

Следует сделать акцент на том, что максимальное увеличение значений спонтанного и стимулированного НСТ-теста через 30-60 минут от начала эксперимента отнюдь не свидетельствует о возросшей микробицидности нейтрофилов. Именно в этот временной промежуток кислородзависимые механизмы достигают своего максимального напряжения, следствием чего является, судя по коэффициенту микробицидности, обратный эффект.

8.4. Метаболическая активность нейтрофилов у половозрелых крыс

Сразу после нанесения болевого воздействия у половозрелых животных статистический анализ не обнаружил значимых изменений $Me_{\text{HCTсп}} = 61,6$ ед. ($p \leq 0,05$) $Min = 48,3$ ед., $Max = 79,6$ ед., ($Q_{0,25} = 54,8$ ед.; $Q_{0,75} = 73,4$ ед.) (рисунок 41).

Через 30-60 минут $Me_{\text{HCTсп}} = 64,7$ ед. Значения в выборке распределены между 53,5 ед (Min) и 74,5 ед. (Max), ($Q_{0,25} = 60,9$ ед.; $Q_{0,75} = 68,5$ ед.).

В период между 2 и 3 часами эксперимента медианные значения спонтанного НСТ-теста составили 68,5 ед. Параметры выборки ограничены 63,3 ед. (Min) и 91,9 ед. (Max). Нижняя квантиль равна 66,9 ед., верхняя – 73,1 ед. (рисунок 41, таблица 72).

Статистический анализ показал, что между контрольными значениями и всеми последующими нет статистически значимых различий ($p > 0,05$ во всех случаях при попарном сравнении следующих друг за другом серий экспериментов) (таблица 73).

Обращает на себя внимание следующий факт: между значениями медианы через 2 минуты и через 120-180 минут выявлена тенденция к росту показателя ($p < 0,1$), т.е. в динамике эксперимента прослеживается нарастание активности спонтанного НСТ-теста, но это увеличение характеризуется лишь как тенденция.

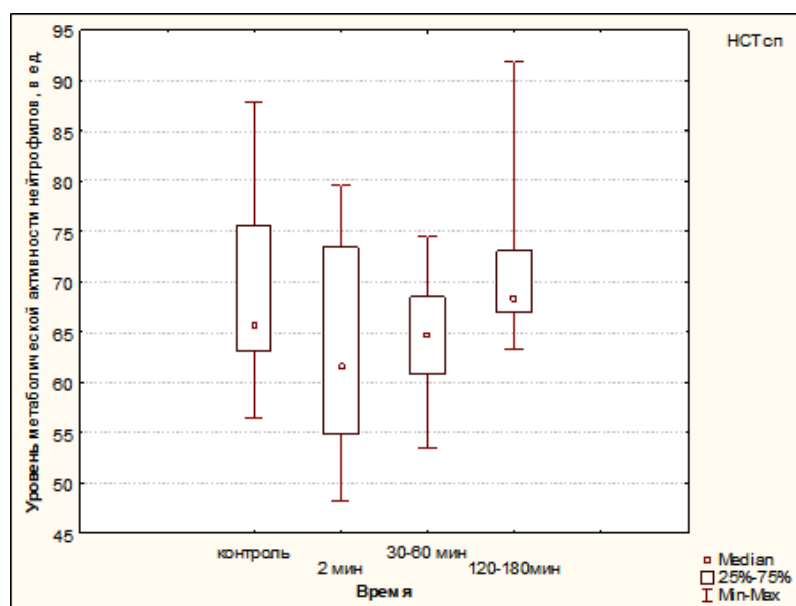


Рисунок 41 – Динамика изменения спонтанного НСТ-теста у половозрелых крыс до и после болевого воздействия

Таблица 72 – Результаты статистического анализа изменения спонтанного НСТ-теста у половозрелых крыс до и после аллогенного раздражения

Группы	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Min	Max
контроль	65,7	63,2	75,5	56,5	87,8
2 мин.	61,6	54,8	73,4	48,3	79,6
30-60 мин.	64,7	60,9	68,5	53,5	74,5
120-180 мин.	68,5	66,9	73,1	63,3	91,9

Таблица 73 – Значения уровня значимости данных (p) при попарном сравнении групп

Группы	контроль	2 мин.	30-60 мин.	120-180 мин.
контроль				
2 мин.	0,212			
30-60 мин.	0,406	0,850		
120-180 мин.	0,345	0,199	0,064	

Исследование стимулированного теста выявило противоположную тенденцию. Между двумя минутами и двумя-тремя часами эксперимента стимулированный НСТ-тест имеет тенденцию к снижению ($p < 0,1$). В цифровом виде картина выглядит следующим образом: $Me_{\text{НСТст-контр}} = 111,5$ ед. $Min = 86,4$ ед., $Max = 141,0$ ед., ($Q_{0,25} = 104,8$ ед.; $Q_{0,75} = 122,7$ ед.) (рисунок 42, таблица 74,75).

Через 2 минуты после болевого воздействия $Me_{\text{НСТст}} = 119,1$ ед. $Min = 90,9$ ед., $Max = 163,0$ ед., ($Q_{0,25} = 105,3$ ед.; $Q_{0,75} = 132,7$ ед.).

Через 30 минут медиана спонтанного НСТ-теста равна 113,6 ед. Диапазон выборки определен границами $Min = 92,3$ ед., $Max = 125,9$ ед., ($Q_{0,25} = 100,5$ ед.; $Q_{0,75} = 119,9$ ед.).

В завершении эксперимента $Me_{\text{НСТст}} = 104,3$ ед., $Min = 91,9$ ед., $Max = 130,2$ ед., ($Q_{0,25} = 103,0$ ед.; $Q_{0,75} = 109,7$ ед.). Ни в одном случае при попарном сравнении опытного показателя с контрольным или при сравнении следующих друг за другом показателей не было обнаружено статистически значимых различий.

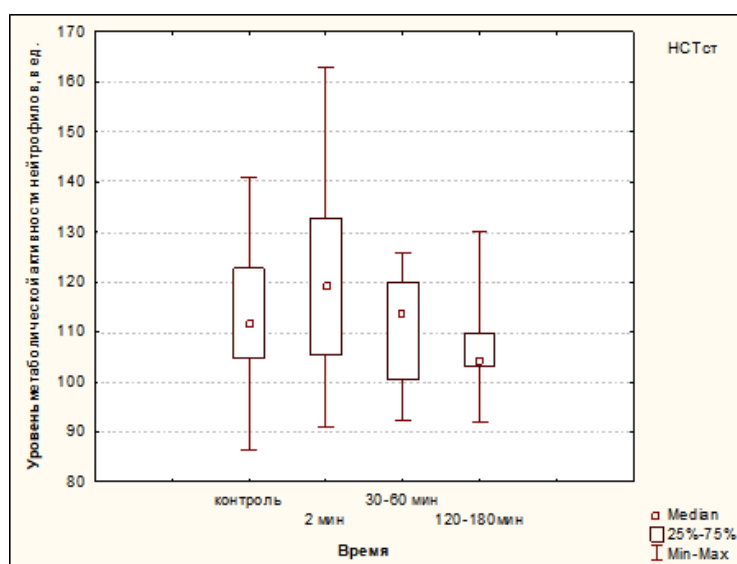


Рисунок 42 – Динамика изменения стимулированного НСТ-теста у половозрелых крыс до и после болевого воздействия

Таблица 74 – Результаты статистического анализа изменения, стимулированного НСТ-теста у половозрелых крыс до и после аллогенного раздражения

Группы	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Min	Max
контроль	111,5	104,8	122,7	86,4	141,0
2 мин.	119,1	105,3	132,7	90,9	163,0
30-60 мин.	113,6	100,5	119,9	92,3	125,9
120-180 мин.	104,3	103,0	109,7	91,9	130,2

Таблица 75 – Значения уровня значимости данных (p) при попарном сравнении групп

Группы	контроль	2 мин.	30-60 мин.	120-180 мин.
контроль				
2 мин.	0,571			
30-60 мин.	0,791	0,326		
120-180 мин.	0,199	0,104	0,521	

На первый взгляд у половозрелых особей показатели монотонные и никакого их движения в динамике эксперимента нет.

При изучении коэффициента микробицидности выявлено, что микробицидность нейтрофилов после нанесения болевого воздействия возрастает, она достигает максимума через 2 минуты после начала исследовательских действий, а затем снижается. $Me_{K\text{ контр}} = 1,67$, $Min = 1,53$, $Max = 1,78$, ($Q_{0,25} = 1,61$; $Q_{0,75} = 1,71$) (рисунок 43, таблица 76).

Через 2 минуты $Me_{K-2\text{ мин}} = 1,91$ ($p \leq 0,001$). Медиана возросла и различие по сравнению с контролем высоко значимо (таблица 77).

Через 30-60 минут медиана коэффициента снижается, однако не достигает контрольных цифр. $Me_{K-30-60\text{ мин}} = 1,72$ ($p < 0,1$). Различие по

отношению к контролю следует расценивать как тенденцию. $Min = 1,64$, $Max = 1,82$, ($Q_{0,25} = 1,69$; $Q_{0,75} = 1,75$).

В промежутке 2-3 часа значение коэффициента снижается по отношению к исходным показателям: $Me_{K-120-180 \text{ мин}} = 1,52$ ($p \leq 0,001$). Падение выражено и различие с контролем статистически высоко значимо. $Min = 1,42$, $Max = 1,59$, ($Q_{0,25} = 1,49$; $Q_{0,75} = 1,54$).

В динамике эксперимента в каждой серии интерквартильный диапазон и составляющие выборки весьма близкизначимы.

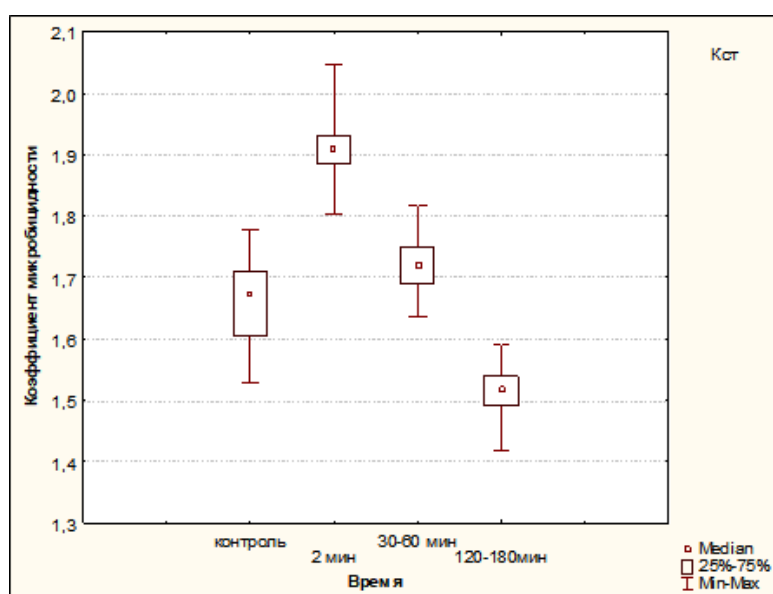


Рисунок 43 – Динамика изменения КМ у половозрелых крыс до и после болевого воздействия

Таблица 76 – Результаты статистического анализа изменения КМ у половозрелых крыс до и после аллогенного раздражения

Группы	Me	$Q_{0,25}$	$Q_{0,75}$	Min	Max
контроль	1,67	1,61	1,71	1,53	1,78
2 мин.	1,91	1,89	1,93	1,80	2,05
30-60 мин.	1,72	1,69	1,75	1,64	1,82
120-180 мин.	1,52	1,49	1,54	1,42	1,59

Таблица 77 – Значения уровня значимости данных (p) при попарном сравнении групп

Группы	контроль	2 мин.	30-60 мин.	120-180 мин.
контроль				
2 мин.	0,001			
30-60 мин.	0,076	0,001		
120-180 мин.	0,001	0,001	0,001	

Следует констатировать, что у взрослых животных реакция нейтрофилов на боль вполне определена. Аллогенное воздействие практически сразу мобилизует кислородзависимые резервы микробицидности. Это реакция не получает дальнейшего развития, т.к. нет объекта, несущего чужеродную антигенную информацию. В такой ситуации мобилизация активных форм кислорода и, надо полагать миелопероксидазы (Алексеева Н.С., 2009), может оказаться губительной для тканей собственного организма. Для предотвращения этого через β -адренорецепторы, катехоламины «гасят» кислородный взрыв» (Шилов Д.Ю., Черешнев В.А., 2011).

8.5. Метаболическая активность нейтрофилов старых крыс

Через 2 минуты у старых животных после аллогенного воздействия $Me_{HCT_{сп}} = 71,8$ ед. Значения в выборке $Min = 57,7$ ед., $Max = 74,8$ ед., ($Q_{0,25} = 70,4$ ед.; $Q_{0,75} = 73,1$ ед.). Статистическое исследование показало, что спонтанный НСТ-тест остался без изменений ($p > 0,05$). Картина меняется через 30-60 минут после нанесения болевого воздействия $Me_{HCT_{сп}} = 104,7$ ед. ($p > 0,05$) $Min = 50,7$ ед., $Max = 152,6$ ед., ($Q_{0,25} = 65,7$ ед.; $Q_{0,75} = 117,9$ ед.). И хотя среднее значение увеличилось, но эти данные остаются статистически

незначимы, в связи с большим разбросом данных в этой выборке (рисунок 44, таблица 78,79).

Характер результатов меняется в промежутке 2-3 часа. Медианные значения спонтанного НСТ-теста увеличились $Me_{\text{НСТсп}} = 109,4$ ед. ($p \leq 0,001$). Различие высоко значимо и по отношению к контрольным значениям, и двум предыдущим. $Min = 80,8$ ед., $Max = 129,8$ ед. Медиана по своему значению приближена к верхнему квантилю ($Q_{0,25} = 86,3$ ед.; $Q_{0,75} = 116,0$ ед.).

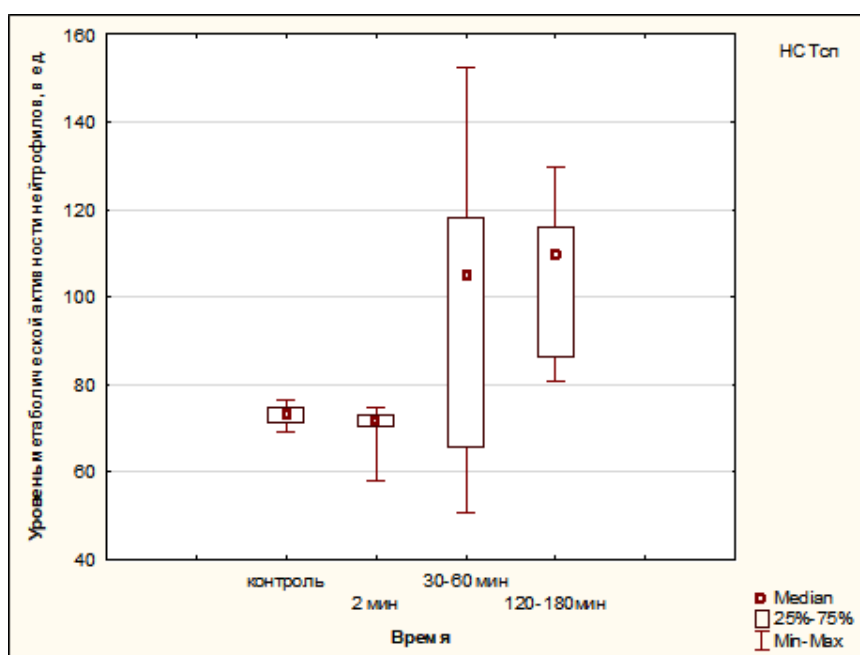


Рисунок 44 – Динамика изменения спонтанного НСТ-теста у старых крыс до и после болевого воздействия

Таблица 78 – Результаты статистического анализа изменения спонтанного НСТ-теста у старых крыс до и после аллогенного раздражения

Группы	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Min	Max
контроль	73,3	71,1	74,6	68,9	76,3
2 мин.	71,8	70,4	73,1	57,7	74,8
30-60 мин.	104,7	65,7	117,9	50,7	124,4
120-180 мин.	109,4	86,3	116,0	80,8	129,8

Таблица 79 – Значения уровня значимости данных (p) при попарном сравнении групп

Группы	контроль	2 мин.	30-60 мин.	120-180 мин.
контроль				
2 мин.	0,289			
30-60 мин.	0,724	0,537		
120-180 мин.	0,001	0,001	0,48	

Зарегистрирована некоторая инертность активации спонтанного НСТ-теста после болевой стимуляции.

Через 2 минуты после нанесения долорогенного воздействия $Me_{\text{НСТт}} = 114,9$ ед. Это увеличение значимо по отношению к контрольным значениям ($p < 0,05$).

Через 30-60 минут Медиана стимулированного НСТ-теста составила 176,7 ед. Для этого временного промежутка характерен большой разброс значений, как интерквартильном диапазоне, так и в выборке в целом. $Min = 93,1$ ед., $Max = 240,5$ ед., ($Q_{0,25} = 108,0$ ед.; $Q_{0,75} = 213,2$ ед.). Именно большой разброс значений определил, что имеет место увеличение спонтанного НСТ-теста, но оно лишь определяется как тенденция и не более ($p < 0,1$).

И в этом, и в других описанных случаях большой разброс показателей может быть связан с индивидуальными особенностями нейтрофилов (Кузьменко О.В., Никифорова Н.А., Иваненко М.О., 2010).

К третьему часу наблюдений параметры, характеризующие стимулированный НСТ-тест, становятся более компактными, что и определяет различие показателей по отношению к контролю как существенно значимое. $Me_{\text{НСТт}} = 122,9$ ед. ($p \leq 0,001$) $Min = 107,1$ ед., $Max = 170,1$ ед., ($Q_{0,25} = 109,4$ ед.; $Q_{0,75} = 156,4$ ед.). Описанные результаты представлены в табличной иллюстрации (рисунок 45, таблица 80,81).

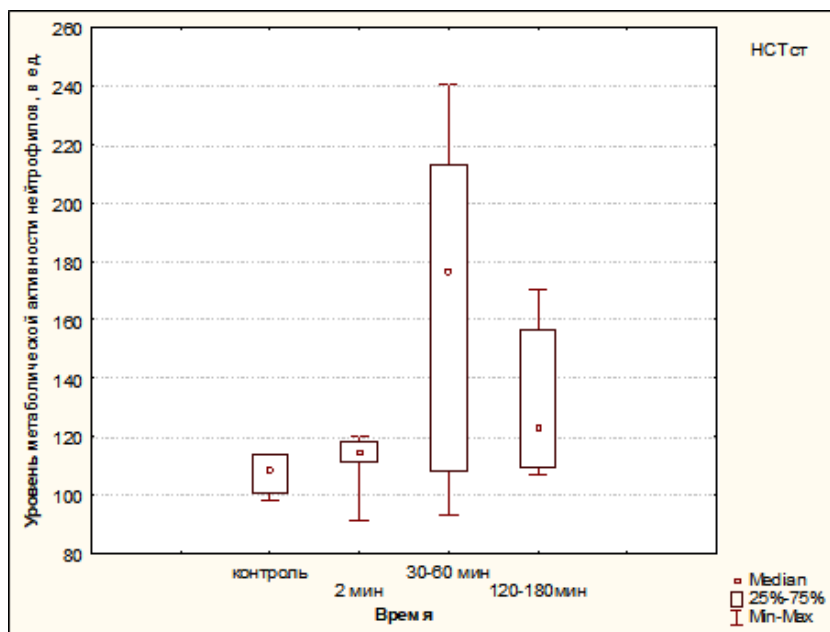


Рисунок 45 – Динамика изменения, стимулированного НСТ-теста у старых крыс до и после болевого воздействия

Таблица 80 – Результаты статистического анализа изменения, стимулированного НСТ-теста у старых крыс до и после аллогенного раздражения

Группы	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Min	Max
контроль	108,2	100,8	113,5	98,2	113,7
2 мин.	114,9	111,1	118,2	91,2	119,9
30-60 мин.	176,7	108,0	213,2	93,1	240,5
120-180 мин.	122,9	109,4	156,4	107,1	170,1

Таблица 81 – Значения уровня значимости данных (p) при попарном сравнении групп

Группы	контроль	2 мин.	30-60 мин.	120-180 мин.
контроль				
2 мин.	0,052			
30-60 мин.	0,133	0,480		
120-180 мин.	0,013	0,216	0,480	

Дальнейшее исследование выявило, что у старых животных имеет место вовлечение кислородзависимого микробицидного потенциала нейтрофилов в аллогенный процесс, однако мобилизация резервов более вялая, нежели у взрослых особей. Об этом свидетельствует цифровой материал.

Но это с точки зрения развертывания спонтанного и стимулированного НСТ-теста во времени после аллогенного раздражения.

При исследовании коэффициента микробицидности нейтрофилов старых животных оказалось, что они способны к оперативному вовлечению кислородзависимого потенциала в аллогенный процесс, при этом по отношению к контрольным значениям на ранних этапах эксперимента имеет место статистически высоко значимое различие.

Как видно на графике (рисунок 46, таблица 82,83), результаты весьма однородны, что и определяет высокую значимость различий. Активация кислородзависимого потенциала наблюдается в течение часа. $Me_K = 1,68$ $Min = 1,58$, $Max = 1,84$, ($Q_{0,25} = 1,64$; $Q_{0,75} = 1,79$).

В отличие от взрослых животных реакция нестойкая, она быстро истощается, уровень коэффициента микробицидности оказывается ниже контрольных значений и это различие статистически высоко значимо $Me_K = 1,31$ ($p \leq 0,001$), $Min = 1,00$, $Max = 1,42$, ($Q_{0,25} = 1,23$; $Q_{0,75} = 1,35$).

Изложенное наглядно представлено в иллюстративном материале ниже.

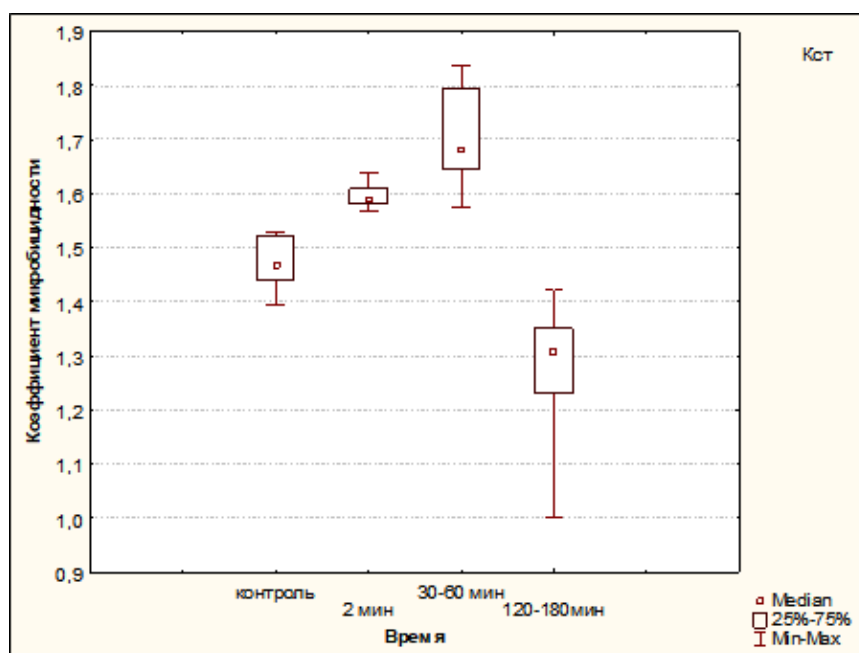


Рисунок 46 – Динамика изменения коэффициента микробицидности у старых крыс до и после болевого воздействия

Таблица 82 – Результаты статистического анализа изменения коэффициента микробицидности у старых крыс до и после аллогенного раздражения

Группы	Me	Q _{0,25}	Q _{0,75}	Min	Max
контроль	1,47	1,44	1,52	1,39	1,53
2 мин.	1,59	1,58	1,61	1,57	1,64
30-60 мин.	1,68	1,64	1,79	1,58	1,84
120-180 мин.	1,31	1,23	1,35	1,00	1,42

Таблица 83 – Значения уровня значимости данных (p) при попарном сравнении групп

Группы	контроль	2 мин.	30-60 мин.	120-180 мин.
контроль				
2 мин.	0,001			
30-60 мин.	0,001	0,005		
120-180 мин.	0,001	0,001	0,001	

Таким образом, нейтрофилы старых животных вовлекаются в аллогенный процесс, активация спонтанного и стимулированного НСТ-теста развивается постепенно, т.е. для нее характерна некоторая инертность.

В ответ на боль активируется метаболизм нейтрофилов, их кислородзависимая микробицидная функция, однако она оказывается нестойкой и нейтрофилы к 2-3 часу существенно теряют свой микробицидный потенциал.

Полученные нами результаты вполне согласуются с данными, изложенными в литературе.

Установлено, что у старых крыс метаболическая и поглотительная активность нейтрофилов снижена при сравнении этих показателей у половозрелых животных (Нурашева Э.Е., 2015).

В своих исследованиях Е.Г. Турицына с соавторами показала, что минимальная продукция активных форм кислорода при постановке спонтанного и стимулированного НСТ-теста отмечена у старых особей, тогда как у половозрелых она максимальная (Турицына Е.Г. и др., 2016).

В порядке обобщения следует отметить:

1. С возрастом медианные контрольные значения спонтанного и стимулированного НСТ-тестов увеличиваются. Снижение показателей происходит по достижении животными возраста старости, однако они все же остаются выше, чем у новорожденных, прозревших крыс и крыс месячного возраста.

2. После острой соматической боли активация нейтрофилов отмечается у всех животных вне зависимости от их возраста, интенсивность же ответа имеет возрастные особенности.

3. Обязательным компонентом реакции на боль является активация спонтанного и стимулированного НСТ-теста у животных всех возрастных групп.

Исключения:

- У взрослых животных спонтанный НСТ-тест в динамике эксперимента остается без изменений;

- У животных месячного возраста реакция развивается бурно и достигает максимума в течение первого часа, показатели спонтанного и стимулированного НСТ-тестов хотя и снижаются, но остаются на высоких цифрах в течение трех часов;

- У старых животных тип реагирования инертный.

4. Микробицидность (по показателям коэффициента микробицидности) нейтрофилов с возрастом увеличивается и достигает максимума у половозрелых животных. У старых животных она ниже, чем у взрослых, месячных и прозревших крыс и выше (тенденция), чем у новорожденных.

5. Кислородзависимые механизмы микробицидности активируются под влиянием аллогенного раздражения у животных всех возрастных групп.

Особенности:

- У прозревших крыс реакция активации короче, чем у новорожденных;

- У месячных крыс реакция на боль высоко лабильна: активация сменяется супрессией, последняя – активацией.

ГЛАВА 9

КОНТРОЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученные нами результаты мы трактуем как результат строго болевого воздействия на организм и как следствие вовлечение в процесс факторов врожденного иммунитета. К этому заявлению можно отнестись критически и высказать иное мнение: активация факторов врожденного иммунитета есть эффект действия электрического тока, либо возникающая альтерация под действием элетрического тока и последующая врспалительная реакция инициируют описанную выше картину. Все контрольные исследования проведены на половозрелых особях как наиболее адекватно реагирующие на любые раздражения.

9.1. Активность лизоцима после электрораздражения рефлексогенной зоны корня хвоста крысы на фоне ее анестезии

У интактных крыс параметры, отражающие активность лизоцима, имеют следующие характеристики: $Me_{\text{лиз}}=0,280$ ед., $Min = 0,115$ ед., $Max = 0,307$ ед., ($Q_{0,25}=0,239$ ед.; $Q_{0,75}=0,301$ ед.).

После электрораздражения на фоне ее анестезии в динамике эксперимента $Me_{\text{лиз}}=0,289$ ед., $Min = 0,173$ ед., $Max = 0,325$ ед., ($Q_{0,25}=0,234$ ед.; $Q_{0,75}=0,297$ ед.) (рисунок 47).

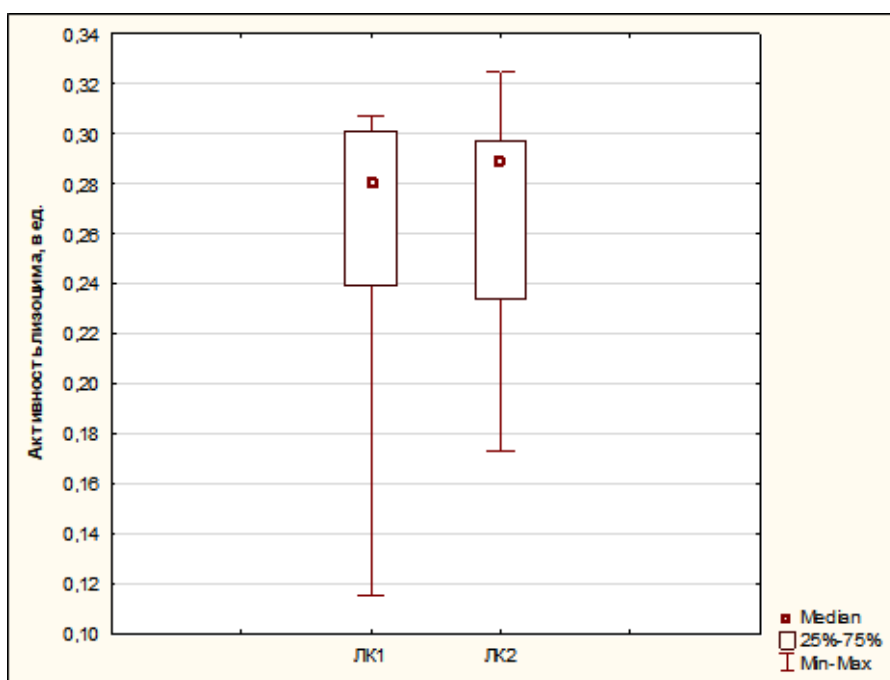


Рисунок 47 – Активность лизоцима в крови intactных крыс и после электрораздражения анестезированной рефлексогенной зоны

Результаты статистического анализа свидетельствуют об отсутствии значимых различий ($p > 0,1$) между основной группой контроля и контрольной выборкой после электрораздражения анестезированной рефлексогенной зоны.

9.2 Содержание С-реактивного белка в крови intactных крыс после электрораздражения рефлексогенной зоны корня хвоста на фоне ее анестезии

До нанесения электроболевого раздражения $Me_{\text{СРБк}} = 512,0$ нг/мл, Min – 388,0 нг/мл, Max – 660,0 нг/мл, ($Q_{0,25} = 484,0$ нг/мл; $Q_{0,75} = 580,0$ нг/мл).

После электрораздражения $Me_{\text{СРБк}} = 483,0$ нг/мл, Min – 354,0 нг/мл, Max – 532,0 нг/мл, ($Q_{0,25} = 416,0$ нг/мл; $Q_{0,75} = 499,0$ нг/мл) (рисунок 48)

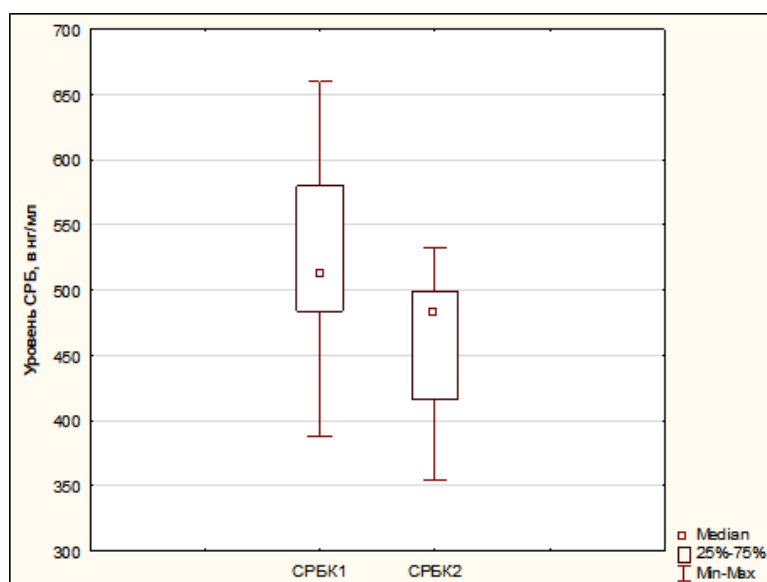


Рисунок 48 – Содержание С-реактивного белка в крови интактных крыс и после электрораздражения анестезированной рефлексогенной зоны

На первый взгляд отмечается снижение содержания СРБ после электрораздражения. Об этом свидетельствует цифровой материал. Однако статистический анализ не выявил значимого различия показателей ($p > 0,05$). На графике четко видно, что значения медианы в обоих случаях близки друг другу.

9.3 Содержание С3 компонента комплемента в крови интактных крыс после электрораздражения рефлексогенной зоны корня хвоста на фоне ее анестезии

У интактных животных основной контрольной группы $Me_{C3k1} = 147,7$ нг/мл, $Min = 138,0$ нг/мл, $Max = 171,0$ нг/мл, ($Q_{0,25} = 141,5$ нг/мл; $Q_{0,75} = 158,0$ нг/мл).

После электрораздражения анестезированной рефлексогенной зоны $Me_{C3k2} = 150,3$ нг/мл, $Min = 138,5$ нг/мл, $Max = 171,5$ нг/мл, ($Q_{0,25} = 148,0$ нг/мл; $Q_{0,75} = 155,0$ нг/мл) (рисунок 49).

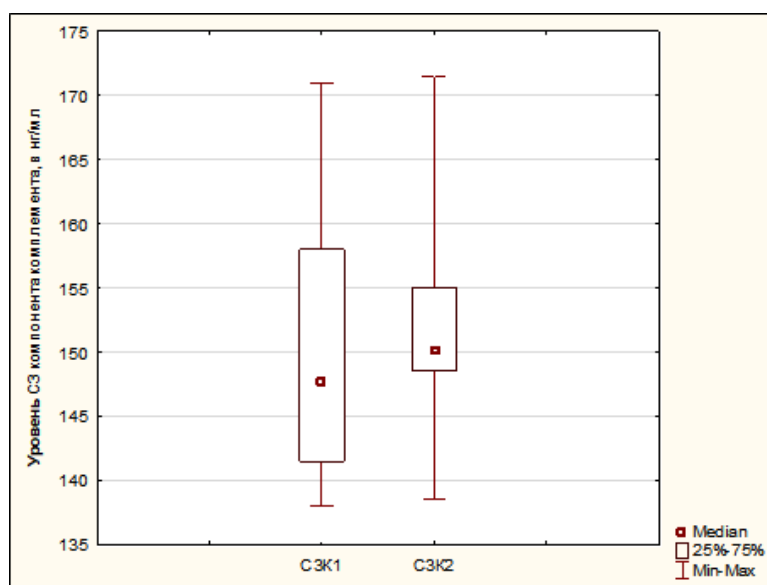


Рисунок 49 – Содержание С3 компонента комплемента в крови интактных крыс и после электрораздражения рефлексогенной зоны на фоне ее анестезии (2я контрольная группа)

Статистический анализ убедительно иллюстрирует отсутствие значимых различий ($p > 0,05$) между обеими анализируемыми выборками показателей.

9.4 Содержание дефенинов- α в крови интактных крыс после раздражения рефлексогенной зоны на фоне ее анестезии

У интактных животных основной контрольной группы содержание плазменного дефенинов- α характеризуется следующими показателями: $Me_{D\alpha} = 15,9$ нг/мл, $Min = 15,4$ нг/мл, $Max = 17,4$ нг/мл, ($Q_{0,25} = 15,7$ нг/мл; $Q_{0,75} = 16,9$ нг/мл).

После анестезии рефлексогенной зоны и ее электрораздражения: $Me_{D\alpha} = 16,1$ нг/мл, $Min = 15,3$ нг/мл, $Max = 17,8$ нг/мл, ($Q_{0,25} = 15,8$ нг/мл; $Q_{0,75} = 17,0$ нг/мл) (рисунок 50).

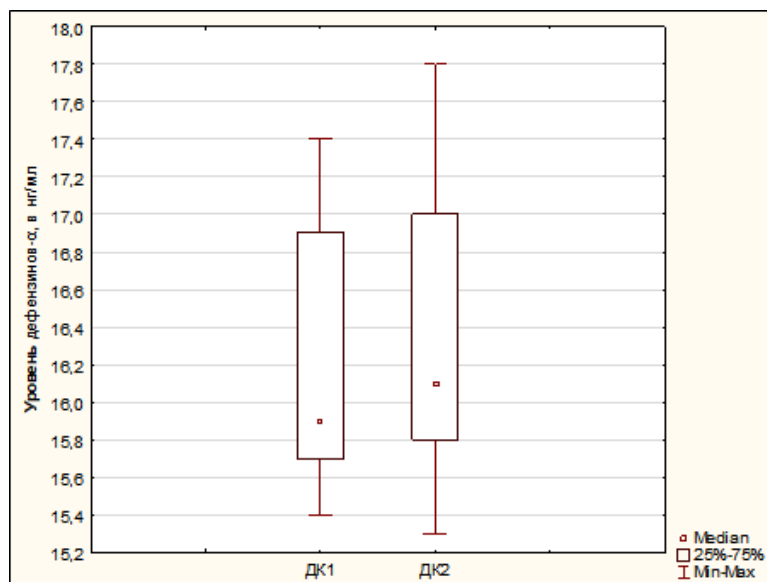


Рисунок 50 – Содержание дефензинов- α в крови интактных крыс и после электрораздражения рефлексогенной зоны на фоне ее анестезии (2я контрольная группа)

Результаты исследования и их статистическая обработка ($p > 0,05$) свидетельствуют об отсутствии значимых различий между двумя группами сравнения.

9.5 Коэффициент микробицидности интактных крыс после электрораздражения рефлексогенной зоны на фоне ее анестезии

У животных первой контрольной группы (основной) коэффициент микробицидности имеет следующее цифровое выражение $Me_{KM}=0,108$, $Min - 0,092$, $Max - 0,120$, ($Q_{0,25}=0,103$; $Q_{0,75}=0,117$).

После анестезии рефлексогенной зоны и ее электрораздражения: $Me_{KM}=0,110$, $Min - 0,080$, $Max - 0,130$, ($Q_{0,25}=0,100$; $Q_{0,75}=0,120$].

$Me_{KM}=0,108$, $Min - 0,092$, $Max - 0,120$, ($Q_{0,25}=0,103$; $Q_{0,75}=0,117$) (рисунок 51).

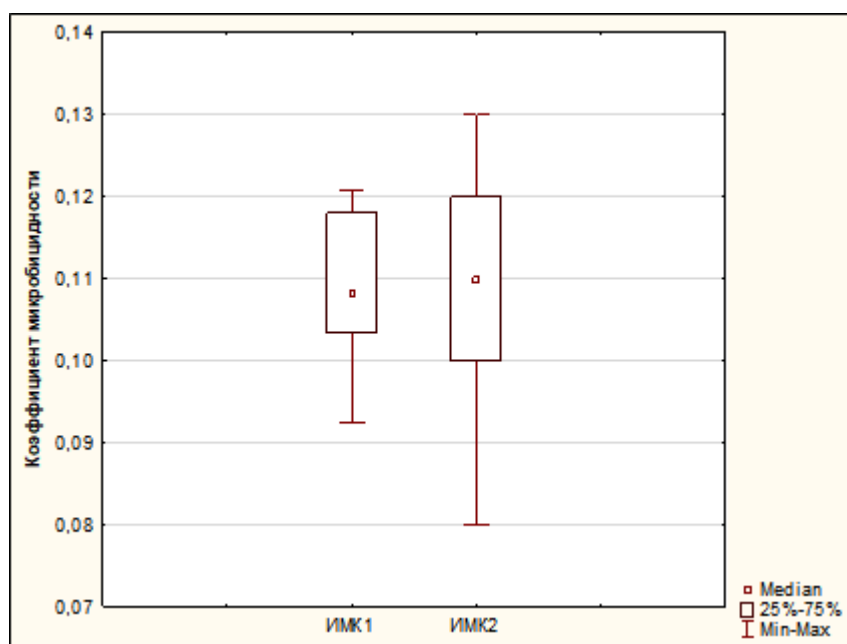


Рисунок 51 – Коэффициент микробицидности нейтрофилов интактных крыс и после электрораздражения рефлексогенной зоны на фоне ее анестезии (2я контрольная группа)

Как и в предыдущих контрольных исследованиях нами не обнаружено статистически значимых ($p > 0,05$) между показателями, характеризующими обе группы сравнения.

9.6 Морфологическое исследование зоны электроболевого воздействия

Повреждающее действие электрического тока на биологические ткани хорошо известно, известно и то, что при воздействии электрическим током определенных параметров на органы и ткани наблюдается его терапевтический, а не повреждающий эффект. В этой связи встает вопрос, наблюдаемые нами эффекты активации факторов врожденного иммунитета, являются результатом болевого воздействия или следствием повреждения тканей? В последнем случае развитие воспаления неизбежно, а стало быть, и неизбежна перестройка иммунологической реактивности.

Проведенные гистологические исследования свидетельствуют о том, что морфологически ткани зоны электроболевого воздействия сохранены полностью. Отсутствуют признаки некроза, гемокоагуляции или иная картина деструкции тканей.

На гистологических препаратах четко просматривается нормальное послойное строение тканей: кожа, роговой слой, сальные железы, волосяные фолликулы, фасциальные образования, сосуды, содержащие кровь, нервы, мышцы с их поперечно-полосатой исчерченностью (рисунок 52).

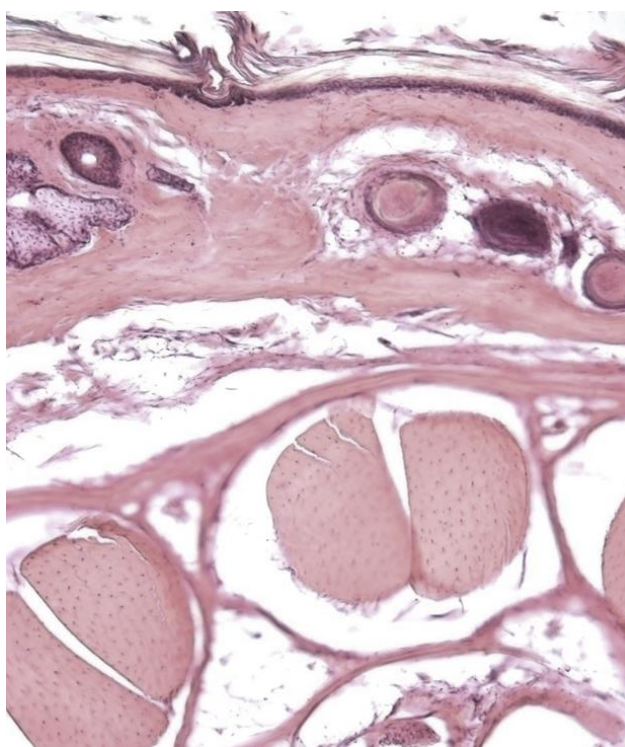


Рисунок 52 – Фрагмент поперечного среза хвоста крысы после электроболевого раздражения

На части гистологических срезов отмечаются признаки гиперемии сосудов микроциркуляторного русла (рисунок 53).

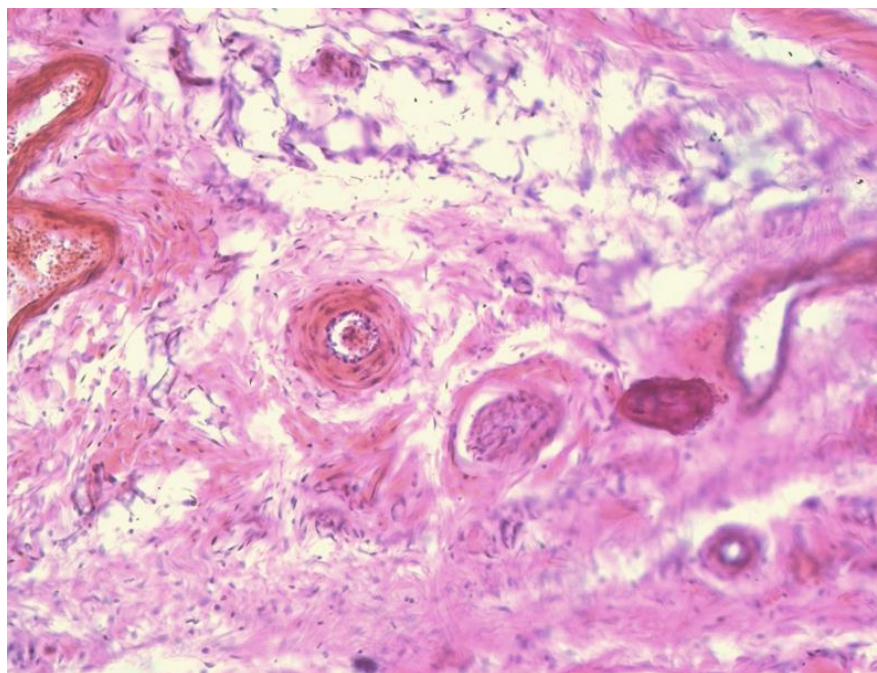


Рисунок 53 – Фрагмент поперечного среза хвоста крысы после электроболевого воздействия

Таким образом, отмеченные изменения со стороны исследуемых факторов врожденного иммунитета не связаны с деструкцией тканей зоны электроболевого воздействия.

Полнокровие сосудов микроциркуляторного русла следует расценивать как логичную рефлекторную реакцию на электрораздражение.

Остается боль и ее следствие – реакция факторов врожденного иммунитета.

Таким образом, проведенные контрольные исследования убедительно показывают, что:

1. Наносимое электрораздражение на рефлексогенную зону хвоста крыс не вызывает в ней каких-либо деструктивных изменений, хотя, как показывают основные исследования, избранные параметры электрического тока вызывают болевую реакцию 3-4 степени.

2. Все исследованные факторы врожденного иммунитета остаются без изменений после электрораздражения рефлексогенной зоны на фоне ее анестезии.

ГЛАВА 10

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Выполненные нами исследования относятся к разработке нового научного направления – изучения механизмов превентивной активации факторов врожденного иммунитета при острой соматической боли в онтогенезе у новорожденных, прозревших крыс, крыс месячного возраста, половозрелых и старых животных.

Доказано, что острая боль, не являющаяся этиологическим фактором антигенной природы, влияет на функциональное состояние факторов врожденного иммунитета.

Сформулировано понятие о феномене превентивной готовности факторов врожденного иммунитета к отражению возможной антигенной атаки при действии аллогенного фактора после прекращения болевого воздействия.

Уместно вспомнить, что современная научная литература располагает убедительными сведениями об эффектах и влияниях боли на различные физиологические системы, и, в том числе, на иммунную: наряду с изучением иммунологических механизмов формирования боли, определенное развитие получило учение об аутоиммунных механизмах боли, о влиянии боли на адаптивный иммунитет (Крыжановский Г.Н. и др., 2003; Болотов Д.А., Ситель А.Б., Полетаев А.Б., 2006; Прищепа А.В., Данилов А.Б., 2017; Davies A.J. et al., 2020). При этом большинство работ свидетельствуют о супрессивном влиянии хронической боли на факторы иммунологической защиты (Левашова А.И. и др., 2014; Plein L.M., Rittner H.L., 2018), тогда как влияние острой кратковременной соматической боли на врожденный иммунитет освещено крайне недостаточно. А между тем изучение влияния острой соматической боли на факторы врожденного иммунитета, как наиболее рано и оперативно реагирующие на раздражения и от состояния которых зависит предупреждение проникновения в организм патогенных

микроорганизмов (Lagomarsino V.N., Kostic A.D., Chiu I.M., 2020; Huang J. et al., 2020), может позволить шире посмотреть на значение боли, в том числе и ее влияние на факторы врожденного иммунитета. Подтверждением связи боли с механизмами врожденного иммунитета являются современные сведения о том, что лиганд ноцицептивного рецептора TRPV1 увеличивает количество экспрессируемых TLR4 – рецепторы на нейтрофилах (Filipova L.V., Fedorova A.V., Nozdrachev A.D., 2018).

Но не менее значимым вопросом является выяснение состояния клеточных и гуморальных факторов врожденного иммунитета в условиях острой соматической боли в онтогенезе. Несмотря на существующую сегодня дискуссию о молекулярных механизмах, ответственных за возрастные изменения врожденного иммунитета, весьма интересным является наблюдение о том, что заболеваемость инфекционными респираторными заболеваниями возрастает с возрастом (Lees C. et al., 2020), а фагоцитарная активность уже практически полностью развита у новорожденных, достоверно снижается у старых крыс (Keller R., 1978).

Наряду с этим, интерес представляют данные о снижении способности макрофагов продуцировать ФНО- α у пожилых крыс при одновременном повышении базального уровня продукции ИЛ-6.

Таким образом, недостаточность сведений о механизмах влияния острой кратковременной соматической боли в онтогенетическом аспекте, потребность в обобщении и трактовке механизмов участия лизоцима, СРБ, С3 компонента комплемента, дефензинов- α , метаболической активности нейтрофилов в долорогенном процессе обосновывает целесообразность исследования болевого воздействия на животных разного возраста как базис для построения концептуальных основ, позволяющих объяснить особенности реагирования факторов врожденного иммунитета на боль в зависимости от возраста.

Построение концепции предусматривает сопоставление полученных фактов с уже известными механизмами регуляции врожденного иммунитета,

как в принципе, так и в возрастном аспекте. Только в таком ключе можно говорить об онтогенетических аспектах вовлечения факторов врожденного иммунитета в механизме острой соматической боли.

Подойти к этому, по нашему мнению, следует в начале, обобщив возрастные особенности реакции, свойственные только каждому конкретному периоду онтогенеза. А затем, уже, сформулировать теоретические основы вовлечения факторов врожденного иммунитета в долорогенном процессе у особей разного возраста.

Исследованиями показано, что **новорожденные** животные воспринимают болевое раздражение. Они реагируют на него общедвигательной реакцией, не сопровождающейся вокальным компонентом. Конечно, можно полагать, что это эффект самого электротока, а не восприятия боли. Наблюдения показали, что двигательная реакция не была синхронизирована с подачей электроимпульсов, не носила судорожный характер. Это дает основание полагать, что беспокойство животного обусловлено не посылаемыми электроимпульсами, а неприятными ощущениями от наносимого воздействия, т.е. боли.

Особенности реагирования на аллогенное воздействие новорожденными особями заключается в том, что в течение всего эксперимента практически полностью отсутствует реакция со стороны лизоцима, С-реактивного белка, С3 компонента комплемента. При этом уровень лизоцима у новорожденных высокий и остается таковым до и после аллогенного воздействия. Целесообразность высокого уровня лизоцима у новорожденных особей и его активности очевидна и не зависит от вида теплокровных животных, а зависит от поступления экзогенного лизоцима при естественном вскармливании с молозивом и молоком матери (Подгорбунских Т.В., 2005; Воронцов И.М., Мазурин А.В., 2009; Lac G., 2001; Ganz S. et al., 2018). Необходимость определяется тем, что лизоцим создает надежный барьер микробной инвазии. Исходя из того, что лизоцим продуцируется моноцитами/макрофагами и нейтрофилами новорожденных,

которые характеризуются низкой функциональной активностью (Воронцов И.М., Мазурин А.В., 2009), низким уровнем микробицидной и фагоцитарной функции (Алексеев В.В., 2008), причина стабильно высокого уровня лизоцима у новорожденных крыс является следствием его постоянного пополнения за счет естественного вскармливания.

Учитывая стабильно высокий уровень лизоцима у новорожденных, можно предположить динамичность реагирования данного показателя на острую соматическую боль. Однако в данной возрастной группе животных во все сроки исследования после острой соматической боли сывороточная активность лизоцима оставалась стабильно высокой и неизменной, причиной чего может быть, как незрелость механизмов трансляции болевого сигнала как следствие отсутствия регуляторного стимула. Основание для общего заключения очевидно: у новорожденных высокая активность лизоцима, но она не изменяется в течение всего эксперимента в ответ на болевое раздражение, а стало быть, не зависит от него.

В отличие от лизоцима, через 2 минуты после аллогенного воздействия содержание дефензинов- α возрастает. Но эта реакция непродолжительна, так как в течение двух часов содержание дефензинов- α не только снижается до исходных значений, но и оказывается ниже их.

Исследование метаболической активности нейтрофилов в динамике экспериментального болевого воздействия продемонстрировало активацию оксидазной биоцидности клеток (спонтанный НСТ-тест) через 30-60 минут, активность которой в дальнейшем достоверно снижалась ниже контрольной. Между тем в условиях антигенной нагрузки *in vitro* (стимулированный НСТ-тест) практически сразу после долорогенного воздействия наблюдалась выраженная активация кислородзависимого метаболизма клеток уже через 2 минуты после аллогенного воздействия, после чего она постепенно снижалась и лишь к концу эксперимента достигала контрольных значений. Следует отметить, что наблюдаемое повышение киллинговой активности нейтрофилов коррелирует с повышением дефензинов- α в крови. дефензинов-

α продуцируется в основном нейтрофилами (Долгушин И.И., 2019). Этот факт является дополнительным показателем активации названных клеток врожденного иммунитета, в нашем случае нейтрофилов. При этом краткосрочное увеличение содержания дефензинов- α у новорожденных крысят следует связывать как минимум с двумя обстоятельствами: во-первых, - с увеличением функциональной активности нейтрофилов, а во-вторых, - с увеличением количества последних, как продуцентов дефензинов- α . Ранее нами было показано, что электроболевое раздражение новорожденных крысят практически сразу приводит к выходу клеток из костного мозга (включая как зрелые, так и незрелые формы нейтрофилов) в периферическую кровь, следствием чего является увеличение их количества с $4,74 \pm 0,22 \times 10^9/\text{л}$ до $7,284 \pm 0,30 \times 10^9/\text{л}$ ($p \leq 0,05$) (Алексеев В.В., 2008). При этом известно (Воронцов И.М., Мазурин А.В., 2009), что даже незрелые нейтрофилы (на стадии миелоцитов) способны продуцировать α -дефензины, и таким образом, участвуют в ответе на электроболевое раздражение, вместе со зрелыми формами. На возникающий вопрос относительно того, почему же сходным образом не нарастает уровень лизоцима, возможен ответ, потому что, причиной этого может быть высокий его базальный уровень, и по механизму обратной связи наступает ограничение его продукции.

Между тем результаты исследования метаболической активности нейтрофилов, сывороточной концентрации продуктов активированных нейтрофилов (лизоцима, α -дефензина) убедительно свидетельствуют об участии нейтрофилов, как основных, в количественном отношении, клеток врожденного иммунитета, в ответе на острое болевое раздражение (Быков И.М., Алексеев В.В., 2019).

Иными словами, у новорожденных крыс вступают в долорогенный процесс нейтрофилы и гуморальные факторы, источником которых они являются. При этом наблюдаемая реакция нестойкая и быстро истощаема.

Что касается таких гуморальных факторов как лизоцим, С-реактивный белок и С3- компонент комплемента, то признаков их участия в аллогенном

процессе в динамике эксперимента у новорожденных крысят не прослеживается.

В то же время у более старших животных (*прозревших, 12-15-ти дневных*) обнаруживается достаточно мозаичная картина. В частности, базальный уровень активности лизоцима у них низкий по сравнению со всеми остальными возрастными группами ($Me=0,011$ ед.), что соответствует данным литературы (Evans S.E., Tuvin M.J., Dickey V.F., 2010) и возможно, это результат того, что прозревшие крысята уже самостоятельно принимают пищу. Известно, что концентрация некоторых иммунных факторов в грудном молоке (в том числе и лизоцима) возрастает по мере взросления вскармливаемой особи, но в то же время потребление молока сокращается, что и определяет уровень лизоцима в крови (Голдман А.С., 1983). Кроме того, на наш взгляд возможно снижение базального уровня лизоцима крови у прозревших объясняется следствием репрессии его биосинтеза на ранних этапах вскармливания и связано с ослаблением его синтеза клетками-продуцентами. Такое предположение отчасти подтверждается полученными данными о характере изменения данного фермента в динамике после воспроизведения острой соматической боли: показано, что на протяжении всего эксперимента активность лизоцима оставалась низкой.

Сходный характер изменений выявлен при анализе содержания С3-компонента комплемента, уровень которого у контрольной группы крыс ниже, чем у новорожденных, а в условиях эксперимента - как непосредственно после аллогенного воздействия, так и по прошествии трех часов от этого момента, не претерпевал значительных изменений. Следует сослаться на монографию Д.К. Новикова и В.И. Новиковой, в которой они указывают, что в раннем онтогенезе на нейтрофилах рецепторов к С3-компоненту комплемента значительно меньше, чем в более позднем онтогенезе (Новиков Д.К., Новикова В.И., 1996). В этом случае ожидать изменения содержания С3-компонента комплемента в динамике эксперимента не приходится.

Между тем интерес вызывает двухфазный характер изменения содержания С-реактивного белка у прозревших животных: через 30 минут после болевого воздействия количество СРБ снижается, а затем возрастает и к концу эксперимента в три раза превышает контрольные значения.

Реакция на аллогенный стимул обнаружена и со стороны дефензинов- α : их содержание в крови нарастает через 2 минуты, хотя и не столь интенсивно, как у новорожденных, а в последующие три часа – постепенно снижается, не достигая, однако, контрольных значений.

У прозревших крыс исходные показатели спонтанного НСТ-теста выше, чем у новорожденных особей, но в ответ на болевое раздражение они не изменяются. При дополнительной антигенной нагрузке *in vitro* значения стимулированного НСТ-теста на болевое раздражение возрастают. Это увеличение хотя и менее интенсивное, чем у новорожденных животных, но зато более продолжительное, так как возвращение к исходному значению наблюдается лишь в конце эксперимента.

Таким образом, у прозревших животных нет однонаправленной реакции всех факторов врожденного иммунитета из числа изученных. По-прежнему очевидно реагирование на боль клеток врожденного иммунитета (по показателям НСТ-теста и содержанию дефензинов- α), однако в связи со снижением относительного содержания нейтрофилов у 12-15-ти дневных крысят, клеточную реакцию следует рассматривать как более умеренную.

С-реактивный белок, как фактор врожденного иммунитета реагирует на боль статистически значимым двухфазным изменением своего содержания.

У прозревших крыс расширяется диапазон вовлечения факторов врожденного иммунитета в острый аллогенный процесс, происходит это не одновременно у животных этого возраста, есть отличие реакции, как по вектору, так и степени выраженности, а также стабильности.

Между тем у *1-месячных животных* зарегистрировано вовлечение в аллогенный процесс всех изучаемых факторов врожденного иммунитета:

реакции каждого из них индивидуальны, одни отличаются высокой лабильностью и сменой направления, другие – стабильны в своем развитии. Так активность лизоцима у месячных животных сопоставима с таковой у взрослых особей, но в отличие от них реакция активации непродолжительна и через полчаса угасает, показатели, характеризующие активность фермента, становятся ниже контрольных, а через два часа сменяются статистически высокосignificantным новым всплеском активности.

Характер изменения содержания СРБ после нанесения аллогенного раздражения практически повторяет динамику изменения активности лизоцима. Отличие лишь в том, что снижение содержания белка продолжается медленно и достигает своего минимума не через полчаса, а через час, а далее начинается возрастание его содержания с максимумом через 3 часа.

Выявлено также, что у входящих в контрольную группу 1-месячных животных содержание С3-компонента комплемента в плазме крови выше, чем у новорожденных и прозревших животных ($M_e=91,5$ нг/мл), но уже через 2 минуты после болевого воздействия содержание С3 компонента комплемента падает. Различия с контрольными значениями высоко значимо, однако уже через 1 час показатели возвращаются к исходным и сохраняются на таком уровне до конца эксперимента.

Со стороны дефензинов- α прослеживается также весьма лабильный и противоположно направленный ответ, он носит двухфазный характер: в ранние сроки (через 2 минуты) после болевой атаки содержание дефензинов- α в крови возрастает вдвое, в течение первого часа - снижается, не достигая, однако, контрольных значений ($p<0,01$), а затем отмечается вторая фаза увеличения содержания дефензинов- α . Факт подтвержден статистическим анализом.

При оценке кислородзависимого киллингового потенциала нейтрофилов 30-ти дневных крыс, оцениваемого по классическому НСТ-тесту, установлено, что после болевой стимуляции наступает активация этого

механизма, которая достигает максимума спустя 1 час от начала эксперимента, после чего выраженность оксидантной биоцидности начинает уменьшаться. При условии антигенной стимуляции *in vitro* (стимулированный НСТ-тест) реакция наступает практически сразу, что свидетельствует о ранней и резкой активации метаболической активности нейтрофилов 1-месячных крыс в динамике острой соматической боли. В течение второго часа реакция несколько угасает, но не достигает контрольных значений вплоть до конца эксперимента, так и оставаясь по своим параметрам достоверно выше контрольных значений.

Описанная картина свидетельствует о том, что к месячному возрасту система врожденного иммунитета у крыс созревает до такой степени, когда на раздражение реагируют все ее звенья (по крайней мере, если судить по тем показателям, которые нами изучены). Если говорить о кислородзависимом механизме биоцидности, судя по коэффициенту микробицидности, киллинговая активность нейтрофилов изменяется не столь существенно, как спонтанный и стимулированный НСТ-тест. Характерное увеличение названных показателей еще не свидетельствует об активации самого эффекта микробицидности. После умеренного прироста коэффициент микробицидности падает, после чего вновь нарастает, но этот прирост не столь существенен как в первой волне.

Изменения кислородзависимых механизмов биоцидности нейтрофилов характеризуется мозаичностью, колебаниями показателей, их нестабильностью.

У половозрелых самцов крыс реакция изучаемых факторов врожденного иммунитета отличается своей выраженностью и однонаправленностью, за исключением изменения активности лизоцима и содержания С-реактивного белка, их показатели находятся в противофазе. Так через 2 минуты после болевого воздействия у взрослых животных активность лизоцима увеличивается вдвое, к 30-й минуте происходит снижение активности, не достигающее уровня контроля, а уже через час

активность лизоцима оказывается ниже, чем в исходном состоянии, через 2 часа - достигает своих минимальных значений и сохраняет их до конца эксперимента.

Между тем динамика изменения содержания С-реактивного белка после моделирования острой соматической боли совершенно противоположная: в течение часа после болевого воздействия его содержание практически не изменяется, а через два часа – концентрация СРБ снижается, после чего возрастает и достигает максимума через три часа от начала эксперимента. Возможным объяснением наблюдаемого снижения содержания СРБ при острой соматической боли может быть установленный ранее факт, что боль активирует метаболическую активность нейтрофилов (Алексеева Н.С., 2009), вследствие чего возможна адсорбция молекул СРБ как опсопинов на поверхности нейтрофилов, с последующим их фагоцитозом и расщеплением протеазами (Наумов А.В. и др., 2010). В то же время наблюдаемое увеличение содержания СРБ может быть результатом стимуляции его биосинтеза интерлейкинами, в особенности ИЛ-6, содержание которого как было показано нами, существенно возрастает после болевого воздействия (Овсянников В.Г. и др., 2012).

Наряду с этим у половозрелых крыс, подвергшихся острой соматической боли, в динамике эксперимента, в периферической крови прогрессивно уменьшается содержание С3-компонента комплемента вплоть до конца мониторинга, тогда как содержание противомикробных белков дефензинов- α в первые минуты после болевого воздействия двукратно увеличивается, а в последующем их содержание падает, достигая минимума (не ниже контрольных значений) в течение 1 часа и сохраняется на таком уровне в последующем.

В данной возрастной группе животных исследование спонтанного и стимулированного НСТ-теста, не выявлено определенной направленности изменений его показателей. Интегральный же показатель биоцидности нейтрофилов – коэффициент микробицидности свидетельствует о том, что

болевым стимулом сопровождается повышением биоцидной активности нейтрофилов, которая сохраняется в течение часа, а затем падает ниже контрольных значений.

Таким образом, характерным для взрослых половозрелых животных является участие механизмов врожденного иммунитета в реагировании на острую соматическую боль, характеризующихся однофазностью и выраженностью в каждой выборке экспериментов. Полученные нами данные свидетельствуют о формировании феномена превентивной готовности врожденного иммунитета к защите в случае поступления в организм инфекционного (чужеродного антигена) фактора.

В этой связи интерес представляет степень участия врожденного иммунитета в реактивности на болевой стимул у *старых животных*. Сегодня известно, что большинство состояний, связанных со старением, являются результатом снижения функции клеток, обеспечивающих гомеостаз организма. Ноцицептивные реакции на повреждающие стимулы так же изменяются с возрастом, и связано это, в частности, со снижением функциональной активности микроглии мозга, воспринимающей болевой стимул (Ogbonna A.C., Clark A.K., Malcangio M., 2015; Bouferguene S. et al., 2020).

Нами установлено, что в отличие от половозрелых особей, болевое раздражение у старых животных сопровождается вначале снижением активности лизоцима в первые 30 минут и лишь после этого увеличивается и уже не снижается как у половозрелых крыс, а продолжает оставаться на повышенном уровне до конца наблюдений. Наряду с этим выявлена отчетливая тенденция последовательного снижения содержания С3-компонента комплемента, достигающая статистически значимого минимума лишь к концу мониторинга (через 3 часа после болевого воздействия).

Несмотря на факт вовлечения дефензинов- α в долорогенный процесс, выраженность реакции оказывается меньшей, чем у взрослых половозрелых животных, а динамика представлена возрастанием содержания в крови на

ранних этапах с последующим снижением, не достигающим исходного уровня. Биоцидная активность нейтрофилов, оцениваемая по спонтанному НСТ-тесту, имеет лишь тенденцию к возрастанию показателей, параметры стимулированного НСТ-теста превышают таковые в спонтанном тесте, и остаются стабильными в течение трех часов. Анализ значений коэффициента микробицидности более выразителен. Его данные свидетельствуют об инертном развитии реакции. Увеличение КМ наблюдается уже через 2 минуты после нанесения болевого раздражения, и достигает своего максимума лишь в течение часа, затем постепенно снижается (Алексеев В.В., Каде А.Х., 2020).

Таким образом, краткий обзор результатов исследования факторов врожденного иммунитета при острой соматической боли в онтогенезе позволяет сделать некоторые обобщения.

Во-первых, не все факторы врожденного иммунитета вовлекаются в аллогенный процесс сразу после рождения особей, а лишь по мере их взросления. Интенсивность ответа также зависит от возраста.

Во-вторых, на ранних этапах онтогенеза остаются нечувствительными к аллогенному воздействию, либо слабо реагируют на него, гуморальные факторы (лизоцим, дефензин- α , С3-компонент комплемента) врожденного иммунитета, тогда как клетки (нейтрофилы) вступают в аллогенный процесс и проявляют при этом повышенную метаболическую активность.

В-третьих, активное включение в аллогенный процесс всех изученных гуморальных факторов врожденного иммунитета наступает у крыс в 1-месячном возрасте.

В-четвертых, реакция изученных факторов врожденного иммунитета в месячном возрасте отличается своей лабильностью и неустойчивостью.

В-пятых, у старых животных отмечается как снижение показателей ответа со стороны исследуемых факторов врожденного иммунитета, так и инертность развертывания реакции и ее нивелирования, а по отношению к лизоциму и СРБ – наблюдается некоторая парадоксальность на уровне

развертывания реакции: там, где у более молодых особей показатели возрастают, у старых снижается и наоборот.

Сделанное обобщение позволяет заключить, что нанесение электроболевого раздражения ассоциируется с изменениями со стороны изученных факторов врожденного иммунитета, которые можно трактовать как активацию.

Проведенные контрольные эксперименты с анестезией раздражаемых тканей не выявили изменения активности лизоцима и киллинговой активности нейтрофилов, а также изменение содержания в периферической крови дефензинов- α , СРБ, С3 компонента комплемента у животных, которые наблюдаются после электроболевого раздражения без анестезии.

Это позволяет утверждать, что именно болевой компонент наносимого раздражения явился причиной наблюдаемой реакции.

Нельзя исключать, что при электрораздражении тканей в последних наступают альтеративные изменения, могут привести в движение факторы иммунологической защиты, как это и бывает в первую фазу воспаления.

Проведенное гистологическое исследование подверженных электрическому раздражению тканей не выявило признаков альтерации, и меняются лишь сосудистые изменения, которые расцениваются как реакция на раздражение (Овсянников В.Г и др., 2019).

Подводя итог изложенному можно сделать следующие обобщения.

Первое, острая кратковременная соматическая боль является причиной активации факторов врожденного иммунитета. И, второе, как следует из анализа результатов, имеются выраженные онтогенетические особенности реагирования подопытных животных на болевое раздражение.

Требуется пояснения механизм вовлечения факторов врожденного иммунитета в аллогенный процесс.

На сегодняшний день не вызывают сомнения научные факты, свидетельствующие о том, что боль имеет воспалительный профиль, это выражается, прежде всего, в том, что он представлен соответствующими

медиаторами воспаления, которые могут существенно отличаться у различных индивидуумов, а также индивидуально в зависимости от изменения структуры реактивности (Ashraf-Ganjouei A. et al., 2020; Oshri A. et al., 2020). Иными словами, при боли превентивно формируется весь арсенал средств необходимый для оперативного развертывания полномасштабной воспалительной реакции. Эти научные факты имеют большое практическое значение, поскольку понимание воспалительного профиля формирования боли, определяет тактику ее лечения, целью которого должно быть подавление продукции биохимических медиаторов воспаления (цитокины, нейропептиды, факторы роста и др.), а также ингибирование или модуляция нейрональной афферентной и эфферентной (моторной) передачи.

Построение теоретических основ участия факторов врожденного иммунитета в механизме острой соматической боли, возможно, только в контексте понимания нервной, иммунной и эндокринной систем. Сегодня ни у кого не возникает сомнения в диалектическом единстве механизмов нейрогенной, эндокринной и иммунной природы в поддержании внутреннего гомеостаза целостного организма. Сюда же следует отнести цитокины, роль, которых в регуляции иммунитета очевидна. По сути, эти вещества хоть и являются продуктами биосинтеза клеток, участвующих в реакциях иммунитета, обладают свойствами гормонов, обеспечивают ауто- и паракринную регуляцию в нашем случае врожденного иммунитета, где каждый фрагмент соподчинен с другими в общей картине взаимных регуляторных влияний. Но в этих взаимоотношениях, по мнению многих исследователей, доминирующее положение занимает нервная система (Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., 2010; Höftberger R., 2015; Chu C., Artis D., Chiu I.M., 2020).

Признание воспалительного профиля боли побудило нас не только обратиться к данным литературы, но и исследовать цитокины на этапах формирования боли. Надо полагать, что цитокины, их динамика в аллогенном процессе заполняют хиатус между фактом боли, активацией

адренергических механизмов и конечным результатом – вовлечением факторов врожденного иммунитета в исследуемый процесс.

Группу подопытных животных составили половозрелые самцы крыс. В этом возрасте все реакции защитного профиля протекают наиболее адекватно.

Ниже приводятся результаты исследования широкого спектра цитокинов на той же модели экспериментов, которая позволила констатировать влияние острой боли на факторы врожденного иммунитета.

ИЛ-1 продуцируется во многих органах, например, в печени, эндотелиальными и эпителиальными структурами, и что существенно для нашего исследования – клетками белой крови моноцитами/макрофагами, нейтрофилами. В исходном состоянии содержание ИЛ-1 в крови характеризуется следующей картиной: Me=473,0 нг/мл, Min – 410,0 нг/мл, Max – 510,0 нг/мл, (Q_{0,25}=430,0 нг/мл; Q_{0,75}=505,0 нг/мл).

Буквально в течение 2х минут после аллогенного раздражения содержание ИЛ-1α возрастает более чем в полтора раза и это различие по отношению к контрольным значениям высокозначимо ($p \leq 0,001$). Me=715,0 нг/мл, Min – 680,0 нг/мл, Max – 745,0 нг/мл, (Q_{0,25}=695,0 нг/мл; Q_{0,75}=730,0 нг/мл) (рисунок 54).

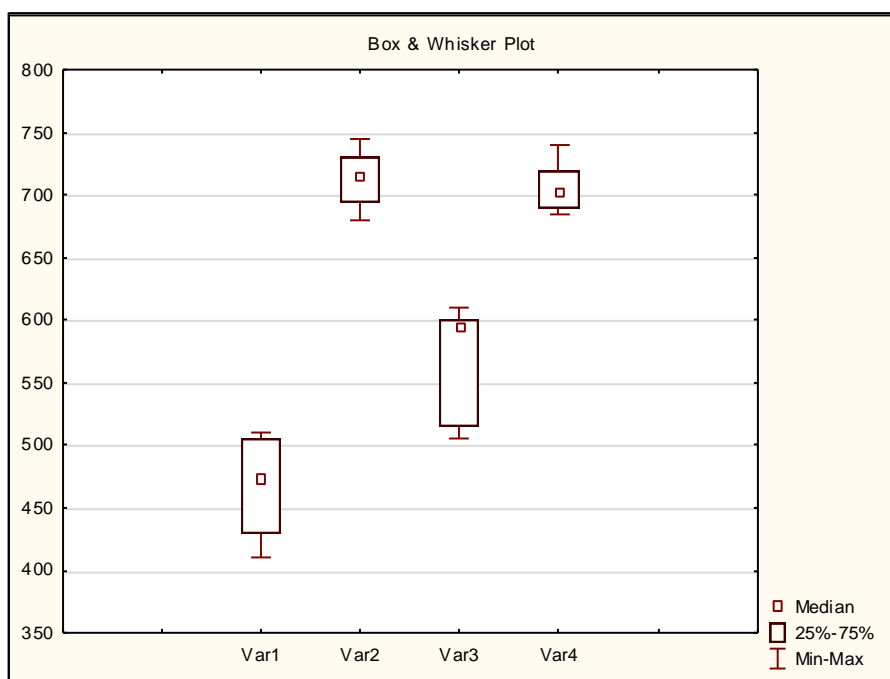


Рисунок 54 – Динамика изменения содержания ИЛ-1 α до и после аллогенного раздражения

В течение первого часа содержание ИЛ-1 α несколько падает: Ме=595,0 нг/мл, Min – 505,0 нг/мл, Max – 610,0 нг/мл, (Q_{0,25}=515,0 нг/мл; Q_{0,75}=600,0 нг/мл).

Падение сменяется второй волной подъема: Ме=703,0 нг/мл, Min – 685,0 нг/мл, Max – 740,0 нг/мл, (Q_{0,25}=690,0 нг/мл; Q_{0,75}=720,0 нг/мл).

Как следует из результатов попарного статистического сопоставления показателей на протяжении всего эксперимента уровень ИЛ-1 α оставался повышенным ($p < 0,001$) (таблица 84).

Таблица 84 – Уровень значимости (p) различия данных при попарном сравнении

Группы	контроль	2 мин.	30-60 мин.	120-180 мин.
контроль				
2 мин.	0,001			
30-60 мин.	0,001	0,001		
120-180 мин.	0,001	0,425	0,001	

Таким образом, острое болевое раздражение сопровождается увеличением содержания ИЛ-1 в крови.

ИЛ-2 в основном является продуктом клеток белой крови, в большей степени лимфоцитов.

В исходном состоянии у интактных животных $Me_{ИЛ-2}=17,9$ нг/мл, Min – 17,0 нг/мл, Max – 19,3 нг/мл, ($Q_{0,25}=17,6$ нг/мл; $Q_{0,75}=18,1$ нг/мл).

В отличие от ИЛ-1 α ИЛ-2 не сразу отвечает на аллогенное раздражение. По образному выражению Симбирцева А.С. ИЛ-2 относится к интерлейкинам «второго поколения» и его индуктором является ИЛ-1 (Симбирцев А.С., 2004) (рисунок 55).

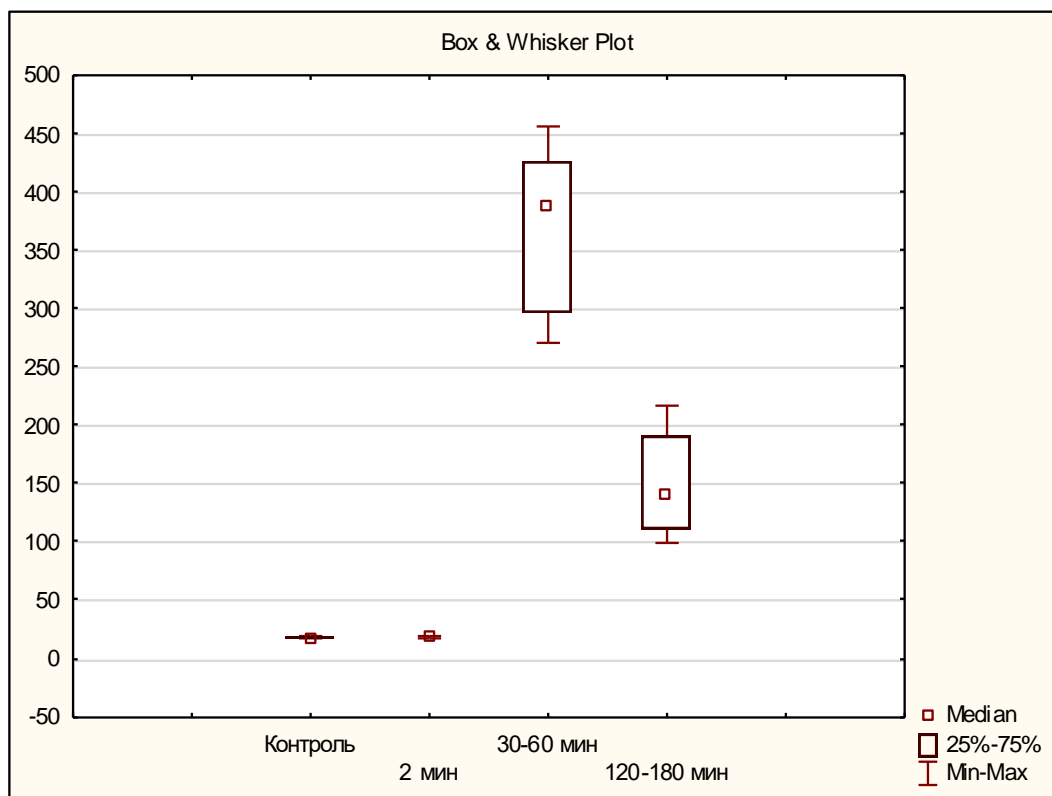


Рисунок 55 – Динамика изменения содержания ИЛ-2 до и после аллогенного раздражения

Через 2 минуты от начала эксперимента $Me_{ИЛ-2}=19,0$ нг/мл, Min – 17,8 нг/мл, Max – 20,0 нг/мл, ($Q_{0,25}=18,7$ нг/мл; $Q_{0,75}=19,5$ нг/мл) (рисунок 55).

Статистический анализ все же выявляет тенденцию увеличения содержания ИЛ-2 через 2 минуты после болевого раздражения.

В течение первого часа отмечается интенсивное увеличение ИЛ-2. Оно превосходит исходный уровень более чем в 20 раз ($p \leq 0,001$): $Me_{ИЛ-2}=338,2$ нг/мл, Min – 270,5 нг/мл, Max – 455,0 нг/мл, ($Q_{0,25}=295,5$ нг/мл; $Q_{0,75}=425,9$ нг/мл) (таблица 85).

В промежутке между 2 и 3 часом эксперимента происходит некоторое снижение содержания ИЛ-2 $Me_{ИЛ-2}=141,4$ нг/мл, Min – 99,6 нг/мл, Max – 215,8 нг/мл, ($Q_{0,25}=110,8$ нг/мл; $Q_{0,75}=190,2$ нг/мл).

Таблица 85 – Уровень значимости (p) различия данных при попарном сравнении

Группы	контроль	2 мин.	30-60 мин.	120-180 мин.
контроль				
2 мин.	0,004			
30-60 мин.	0,001	0,001		
120-180 мин.	0,001	0,0001	0,001	

Таким образом, ИЛ-2 не сразу вовлекается в аллогенный процесс, вместе с тем, в течение первого часа его подъем существенно превышает контрольные значения.

ИФН- γ синтезируется главным образом активированными лимфоцитами. Его основное назначение – обеспечение антивирусной защиты. В ключе сформулированной нами концепции о превентивной активации факторов врожденного иммунитета в ответ на острую соматическую боль интерферон- γ представляет самостоятельный интерес как антивирусный цитокин.

В исходном состоянии у интактных крыс содержание интерферона- γ представляет следующую картину: $Me_{ИФН-\gamma}=3,0$ нг/мл, Min – 2,4 нг/мл, Max – 3,3 нг/мл, ($Q_{0,25}=2,8$ нг/мл; $Q_{0,75}=3,1$ нг/мл).

Через **2 минуты** после болевого воздействия содержание интерферона- γ падает $Me_{ИФН-\gamma}=2,0$ нг/мл, Min – 1,6 нг/мл, Max – 2,6 нг/мл, ($Q_{0,25}=1,8$ нг/мл; $Q_{0,75}=2,2$ нг/мл) (рисунок 56).

Снижение содержания исследуемого цитокина статистически высокозначимо ($p \leq 0,001$) и наиболее **вероятно**, обусловлено его связью с соответствующими рецепторами клеток (таблица 86). Это один из первых шагов, в последующем интерферон- γ вместе с рецептором может погружаться в клетку, где и обеспечит супрессию размножения вируса.

С другой стороны, падение содержания цитокина провоцирует его активный биосинтез и выброс в кровь, что мы и наблюдаем через 30 минут.

$Me_{ИФН-\gamma}=6,2$ нг/мл, $Min - 4,9$ нг/мл, $Max - 7,0$ нг/мл, ($Q_{0,25}=5,8$ нг/мл; $Q_{0,75}=6,3$ нг/мл).

В последующие два часа содержание ИФН- γ падает: $Me_{ИФН-\gamma}=2,9$ нг/мл, $Min - 2,5$ нг/мл, $Max - 3,6$ нг/мл, ($Q_{0,25}=2,7$ нг/мл; $Q_{0,75}=3,3$ нг/мл).

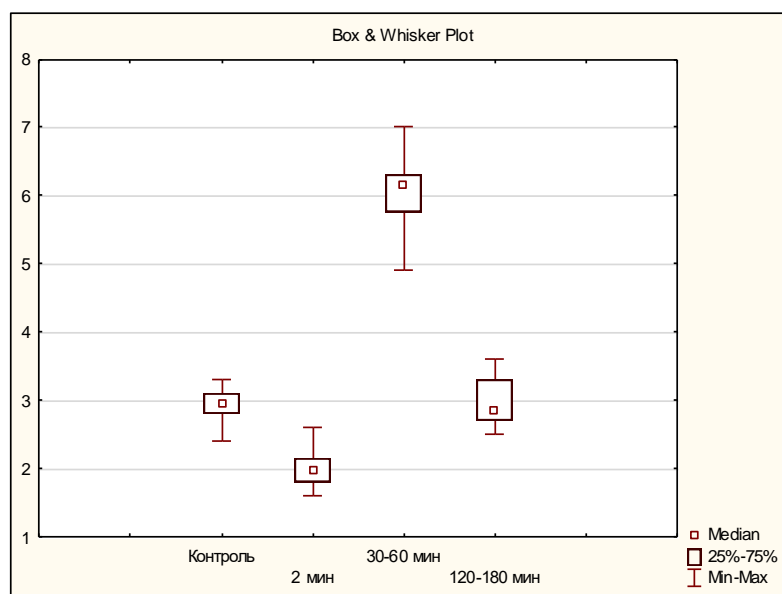


Рисунок 56 – Динамика изменения содержания интерферона- γ до и после аллогенного раздражения

Таблица 86 – Уровень значимости (p) различия данных при попарном сравнении

Группы	контроль	2 мин.	30-60 мин.	120-180 мин.
контроль				
2 мин.	0,001			
30-60 мин.	0,001	0,001		
120-180 мин.	1,000	0,001	0,001	

Таким образом, в динамике развития аллогенного процесса содержание интерферона- γ претерпевает маятниковобразные количественные изменения: падение ниже контрольных значений, увеличение содержания и возврат к исходным значениям.

ФНО- α – достаточно хорошо изученный цитокин. Он обладает прямым цитотоксическим эффектом на мутантные клетки. Кроме того, ФНО- α обладает пирогенным эффектом и, что особенно привлекательно для объяснения механизма вовлечения факторов врожденного иммунитета в аллогенный процесс, активирует биосинтез острофазных белков гепатоцитами печени (Василенко А.М., Захарова Л.А., 2000), активирует систему комплемента (Тимохов В.С. и др., 1997).

У животных контрольной группы $Me_{\text{ФНО-}\alpha}$ = 168,9 нг/мл, Min – 158,3 нг/мл, Max – 175,0 нг/мл, ($Q_{0,25}$ = 163,7 нг/мл; $Q_{0,75}$ = 171,4 нг/мл).

Как будет описано ниже содержание ФНО- α и после аллогенного воздействия, и через час после него остается неизменным ($p > 0,1$) (рисунок 57).

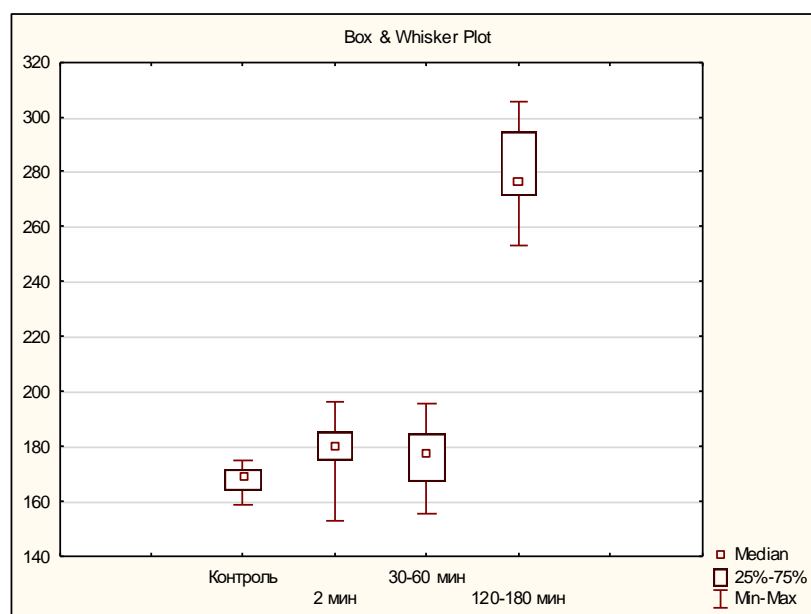


Рисунок 57 – Динамика изменения содержания ФНО- α до и после аллогенного раздражения

Через 2 минуты после аллогенного стимула $Me_{\text{ФНО-}\alpha}=180,1$ нг/мл [$Q_{0,25}=174,5$ нг/мл; $Q_{0,75}=185,2$ нг/мл], $Min - 152,9$ нг/мл, $Max - 196,2$ нг/мл.

В течение первого часа эксперимента содержание ФНО- α не меняется $Me_{\text{ФНО-}\alpha}=177,2$ нг/мл, $Min - 155,4$ нг/мл, $Max - 195,3$ нг/мл, ($Q_{0,25}=166,7$ нг/мл; $Q_{0,75}=184,5$ нг/мл). ($p >$ (рисунок 57).

Приведенные результаты подтверждены статистически (таблица 87).

Таблица 87 – Уровень значимости (p) различия данных при попарном сравнении

Группы	контроль	2 мин.	30-60 мин.	120-180 мин.
контроль				
2 мин.	0,021			
30-60 мин.	0,212	0,678		
120-180 мин.	0,001	0,001	0,001	

Как следует из приведенной выше таблицы в течение третьего часа эксперимента содержание ФНО- α увеличивается и это увеличение статистически высокозначимо ($p < 0,001$).

Конкретно: $Me_{\text{ФНО-}\alpha}=276,7$ нг/мл, $Min - 253,2$ нг/мл, $Max - 305,4$ нг/мл, ($Q_{0,25}=271,4$ нг/мл; $Q_{0,75}=294,5$ нг/мл).

Таким образом, только к концу эксперимента (в течение третьего часа) наблюдается активное повышение содержания ФНО- α у крыс в периферической крови.

ИЛ-4 продуцируется тучными клетками, эозинофилами, лимфоцитами. ИЛ-4 супрессирует биосинтез ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α . Гормоны стресса усиливают биосинтез ИЛ-4. Это противовоспалительный цитокин.

У интактных крыс: $Me_{\text{ИЛ-4}}=2,9$ нг/мл, $Min - 2,1$ нг/мл, $Max - 3,3$ нг/мл, ($Q_{0,25}=2,7$ нг/мл; $Q_{0,75}=3,1$ нг/мл).

В динамике эксперимента как мы можем убедиться на графике, содержание ИЛ-4 претерпевает маятникообразные количественные изменения (рисунок 58).

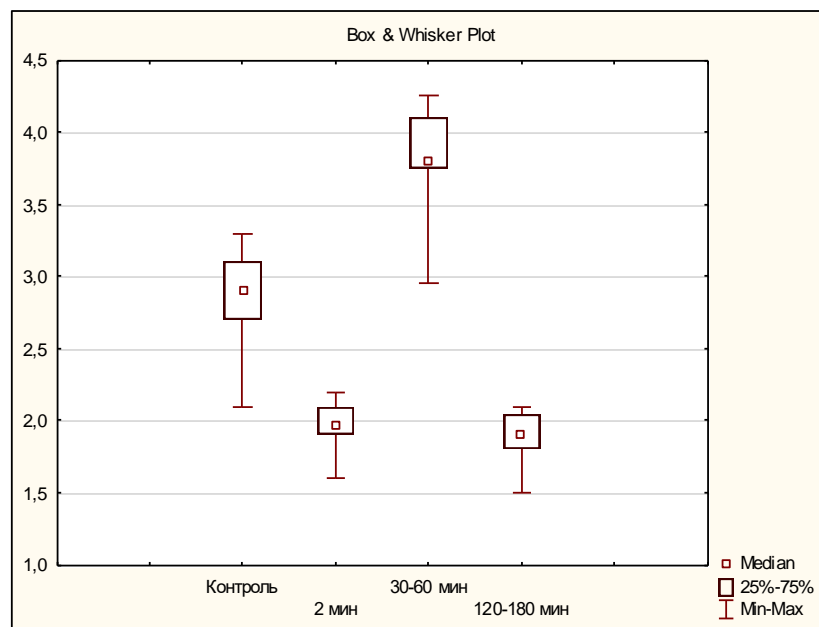


Рисунок 58 – Динамика изменения содержания ИЛ-4 до и после аллогенного раздражения

Практически сразу после нанесения болевого раздражения: $Me_{ИЛ-4}=2,0$ нг/мл, $Min - 1,6$ нг/мл, $Max - 2,2$ нг/мл, ($Q_{0,25}=1,9$ нг/мл; $Q_{0,75}=2,1$ нг/мл). Снижение статистически высокозначимое (таблица 88).

Таблица 88 – Уровень значимости (p) различия данных при попарном сравнении

Группы	контроль	2 мин.	30-60 мин.	120-180 мин.
контроль				
2 мин.	0,001			
30-60 мин.	0,001	0,001		
120-180 мин.	0,001	0,287	0,001	

В течение часа содержание ИЛ-4 повышается ($p \leq 0,001$): $Me_{ИЛ-4} = 3,8$ нг/мл, $Min - 3,0$ нг/мл, $Max - 4,3$ нг/мл ($Q_{0,25} = 3,8$ нг/мл; $Q_{0,75} = 4,1$ нг/мл).

В последующем содержание ИЛ-4 падает и концу 3 часа его уровень вновь оказывается ниже исходного ($p \leq 0,001$). $Me_{ИЛ-4} = 1,9$ нг/мл, $Min - 1,5$ нг/мл, $Max - 2,1$ нг/мл, ($Q_{0,25} = 1,8$ нг/мл; $Q_{0,75} = 2,1$ нг/мл).

Таким образом, после болевой стимуляции отмечается нестабильное содержание ИЛ-4, которое изменяется маятниковобразно.

ИЛ-10. Плацдарм биосинтеза ИЛ-10 обширен. Он продуцируется лимфоцитами, макрофагами, эозинофилами, тучными и другими клетками. Репрессирует биосинтез ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α . По эффектам своего действия это противовоспалительный цитокин.

У животных, вошедших в контрольную группу и не подвергнутых какому-либо воздействию: $Me_{ИЛ-10} = 315,9$ нг/мл, $Min - 324,8$ нг/мл, $Max - 390,8$ нг/мл, ($Q_{0,25} = 347,2$ нг/мл; $Q_{0,75} = 356,6$ нг/мл) (рисунок 59).

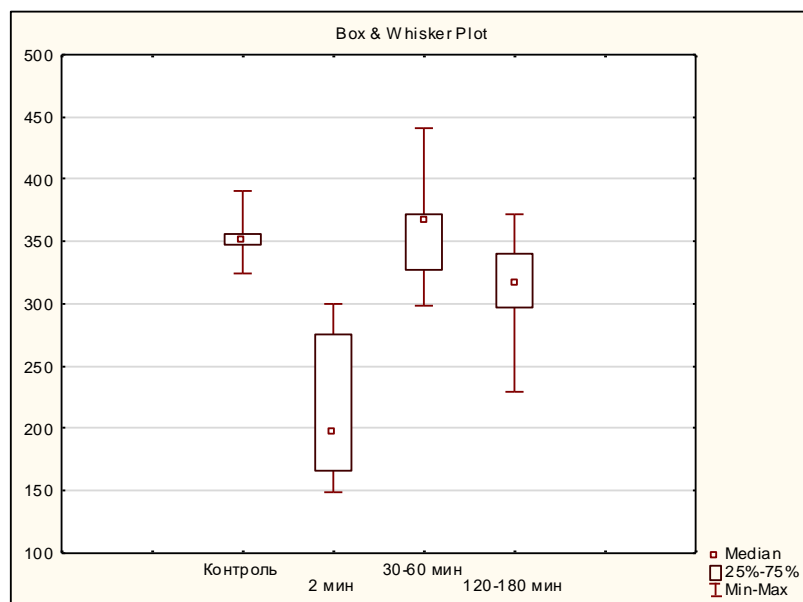


Рисунок 59 – Динамика изменений содержания ИЛ-10 до и после аллогенного раздражения

Как видно из приведенного выше графика содержание ИЛ-10 не поднимается выше исходного уровня.

Через 2 минуты после болевой стимуляции $Me_{ИЛ-10}=197,3$ нг/мл, Min – 148,2 нг/мл, Max – 300,4 нг/мл, ($Q_{0,25}=165,6$ нг/мл; $Q_{0,75}=274,8$ нг/мл) (рис. 8.3.6). Это выраженное снижение ($p \leq 0,001$) (таблица 89).

Таблица 89 – Уровень значимости (p) различия данных при попарном сравнении

Группы	контроль	2 мин.	30-60 мин.	120-180 мин.
контроль				
2 мин.	0,001			
30-60 мин.	0,472	0,001		
120-180 мин.	0,0172	0,002	0,0172	

В течение часа показатели возвращаются к исходным $Me_{ИЛ-10}=366,8$ нг/мл, Min – 298,3 нг/мл, Max – 441,3 нг/мл, ($Q_{0,25}=326,6$ нг/мл; $Q_{0,75}=371,4$ нг/мл). По отношению к контрольным значениям $p < 0,1$.

В течение третьего часа содержание ИЛ-10 несколько снижается, но это снижение скорее можно расценивать как тенденцию ($p \leq 0,05$).

Таким образом, очевидным является факт снижения содержания ИЛ-10 сразу после аллогенной атаки. Во все остальные сроки эксперимента содержание ИЛ-10 остается на исходном уровне или приближено к нему.

ИЛ-6 – это многофункциональный цитокин. Он продуцируется клетками различных специализаций: макрофагами, лимфоцитами, эозинофилами, тучными клетками, клетками эндотелия и эпителий, фибробластами. Он усиливает эффекты ИЛ-2 и ИФН- γ . Активирует процесс биосинтеза острофазных белков. По биологическим эффектам он близок к ИЛ-1 и ФНО- α .

Биосинтез ИЛ-6 усиливается под влиянием ФНО- α ИЛ-1 с одной стороны и ИЛ-4 – с другой.

Уровень ИЛ-6 может снижаться под влиянием ИФН- α и противовоспалительных цитокинов.

Контрольные значения содержания ИЛ-6, следующие: $Me_{ИЛ-6}=88,9$ нг/мл, $Min - 84,3$ нг/мл, $Max - 97,3$ нг/мл, ($Q_{0,25}=84,9$ нг/мл; $Q_{0,75}=92,7$ нг/мл) (рисунок 60).

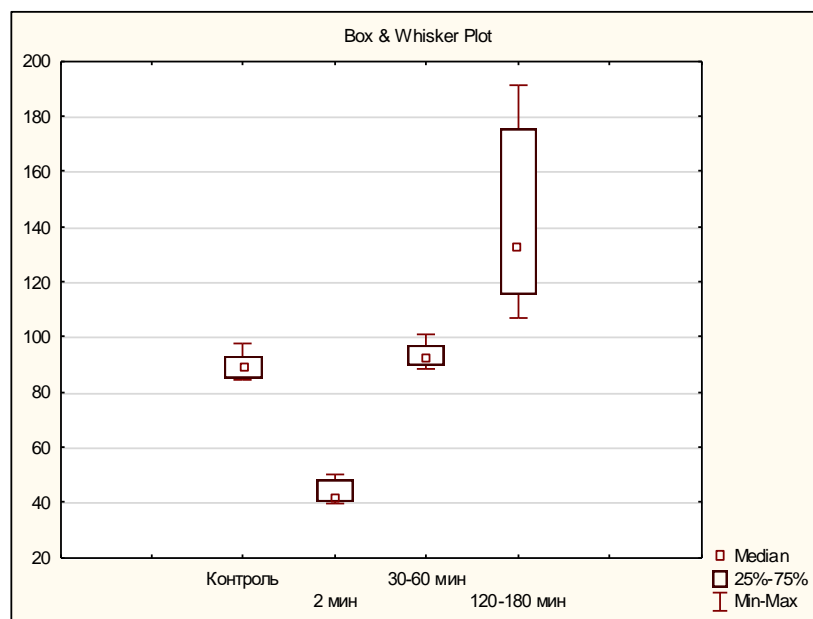


Рисунок 60 – Динамика изменения содержания ИЛ-6 до и после аллогенного раздражения

Сразу после болевого воздействия содержание ИЛ-6 существенно снижается. Различие с контрольными значениями высокозначимо ($p \leq 0,001$) (таблица 90).

$Me_{ИЛ-6}=41,4$ нг/мл, $Min - 39,7$ нг/мл, $Max - 50,0$ нг/мл, ($Q_{0,25}=40,4$ нг/мл; $Q_{0,75}=48,3$ нг/мл).

В течение первого часа показатели возвращаются к исходным ($p > 0,1$). $Me_{ИЛ-6}=91,9$ нг/мл, $Min - 88,2$ нг/мл, $Max - 100,8$ нг/мл, ($Q_{0,25}=89,4$ нг/мл; $Q_{0,75}=96,7$ нг/мл).

К концу третьего часа от начала эксперимента содержание ИЛ-6 возрастает ($p \leq 0,001$): $Me_{ИЛ-6}=133,0$ нг/мл, $Min - 106,7$ нг/мл, $Max - 191,5$ нг/мл, ($Q_{0,25}=115,6$ нг/мл; $Q_{0,75}=175,3$ нг/мл) (рисунок 60).

Таблица 90 – Уровень значимости (p) различия данных при попарном сравнении

Группы	контроль	2 мин.	30-60 мин.	120-180 мин.
контроль				
2 мин.	0,001			
30-60 мин.	0,121	0,001		
120-180 мин.	0,001	0,001	0,001	

Таким образом, ИЛ-6 активен в аллогенном процессе, его содержание в динамике эксперимента падает, возвращается к исходному уровню, значительно повышается.

Используя полученный фактический материал, попытаемся проследить вектор движения болевого раздражения от момента его возникновения до завершения реакции факторов врожденного иммунитета.

Первая дистанция движения болевого сигнала от ноцицепторов вплоть до соматосенсорной коры и зрительного бугра хорошо исследована и описана в обзоре представленной работы. Дальнейшее движение сигнала требует расшифровки и обоснования исследований. Данные полученные академиком РАН Еленой Андреевной Корневой и ее сотрудниками (Корнева Е.А., 2016) свидетельствуют о том, что болевой сигнал достигает гипоталамуса – высшего центра вегетативной регуляции, где и формируется дальнейший сценарий реакции. О том, что это так свидетельствуют эксперименты, базирующиеся на технологии определения наличия c-Fos белка в клетках нервной системы (Hitier M. et al., 2018). Сигнал раздражения достигает нервных клеток и приводит к экспрессии в них генов c-Fos, которые контролируют биосинтез названного белка. Считается бесспорным, что наличие c-Fos белка является маркером возбужденных нейронов. После нанесения кратковременного электроболевого раздражения на лапку крысы исследовались ядра гипоталамуса. Оказалось, что острая боль приводит к

накоплению c-Fos белка в нейронах практически всех ядер гипоталамуса, однако не в равной мере. В наибольшей степени в реакцию вовлекаются ядра переднего гипоталамуса, паравентрикулярные ядра и, что особенно существенно для нашего исследования, ядра заднего гипоталамуса.

Наименьшее число активированных клеток определяется в вентромедиальном ядре и латеральных областях гипоталамуса (Гаврилов Ю.В., 2007).

Судя по данным А.Р. Токарева, задние ядра гипоталамуса активируются на ранних этапах стресса либо если стрессовое воздействие, как в нашем случае, краткосрочно. При этом и активация носит непродолжительный характер. Суть активации – посыл адренергического стимула к периферическим тканям-мишеням. Первичная норадреналиновая медиация подкрепляется усилением продукции адреналина (Токарев А.Р., 2019).

Гораздо раньше при использовании модели острой соматической боли тождественной нашей, было показано, что уже через две минуты после аллогенного воздействия в периферической крови увеличивается содержание катехоламинов. При этом соотношение адреналина и норадреналина зависело от возраста животных. (Зайнаб А.М., 1995).

Три описанных факта: накопление c-Fos белка в нейронах гипоталамуса, всплеск биоэлектрической активности ядер гипоталамуса в ответ на раздражение, реакция симпатoadреналовой системы совпадают во временной последовательности с активацией нейтрофильных гранулоцитов (Степанова Е.С., 2010)

Под активацией нейтрофилов следует понимать быстро формирующиеся изменения физиологической и биохимической активности под воздействием на них раздражителя. За критерий активации принимается наличие респираторного взрыва и секреторной дегрануляции (Маянский А.Н., Маянский Д.Н., 1989).

Как было нами установлено ранее, реакция на острую соматическую боль сопровождается увеличением содержания нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови (Алексеев В.В., 2008).

Костный мозг, имеющий норадренергическую рецепцию, сбрасывает в кровь нейтрофилы, созревшие или проходящие заключительные этапы созревания.

В настоящем исследовании установлено, что болевое воздействие сопровождается активацией кислородзависимых механизмов микробицидности нейтрофилов, что говорит об активации метаболических процессов в них.

В онтогенетическом сравнении реакция имеет свои особенности, но ее вектор однонаправлен вне зависимости от возраста на повышение фагоцитарной активности нейтрофилов.

Сегодня существенно расширены представления о функциональной активности нейтрофилов и механизмах вовлечения их в ответные реакции. Упоминается, что на нейтрофилах располагается до сотни различных рецепторов, при раздражении которых нейтрофил модифицирует свои функции. Среди этих рецепторов видное место занимают рецепторы к цитокинам и катехоламинам (Долгушин И.И., 2019).

При этом нейтрофилы могут активироваться в отсутствии патогена (Mócsai A., 2013).

Нейтрофилы экспрессируют как альфа- так и бета-адренорецепторы (Neumann D., Visher T.Z., 1988). Позднее, этот факт был многократно подтвержден (Scanzano A., Cosentino M., 2015; Nicholls A.J. et al., 2018), причем показано, что на нейтрофилах отсутствуют $\alpha 2$ -адренорецепторы (Ián Herrera-García A.M. et al., 2014).

Изучению функционального назначения α - и β -адренорецепторов нейтрофилов посвящено обширное исследование, проводимое в институте экологии и генетики микроорганизмов УРО РАН (Пермь) Юрием Ивановичем Шиловым с сотрудниками (2000-2017). Используя агонисты,

либо медикаментозно блокируя β -адренорецепторы Ю.И. Шилов доказывает, что через α -адренорецепторы повышается фагоцитарная активность нейтрофилов, их метаболический потенциал. Основываясь на том, что регуляторная роль α - и β -адренорецепторов нейтрофилов остается не до конца изученной (Шилов Ю.И., Орлова Е.Г., 2002), авторы расширили представления о регуляторной роли α - и β -адренорецепторов фагоцитирующих клеток (Shilov J.I., Orlova E.G., 2003).

Считается, что β -адренорецепторы, преобладающие в общей популяции адренорецепторов (Barbieri A. et al., 2020), участвуют в снижении микробицидного потенциала фагоцитов, что было доказано при экспериментальной их блокаде адреналином (Ланин Д.В., Шилов Д.В., 2006) с последующей их функциональной активацией (Шилов Д.Ю., Черешнев В.А., 2011). Между тем образующиеся при активации фагоцитов активные формы кислорода способны повреждать собственные ткани (Донцов В.И. и др., 2006; Коваленко Е.И., Семенова Г.Н., Черенкевич С.Н., 2007; Гудков С.В., 2012; Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С., 2015).

В этой связи при блокаде α -адренорецептора β -адренорецепторы опосредуют лимитирующий эффект, который необходим для предотвращения повреждающего эффекта (Musgrave Ian, Sefert R., 1994; Качина И.И., Шилов Ю.И., Шилов Д.Ю., 2012).

В то время как блокада β -адренорецепторов вызывает активацию фагоцитов (Шилов Д.Ю., Черешнев В.А., 2011), введение агонистов β -адренорецепторов позволило обнаружить супрессивный эффект в виде снижения активности нейтрофилов (Качина И.И., Шилов Ю.И., Шилов Д.Ю., 2012).

В доступной литературе мы не нашли ответа о пороге чувствительности α - и β -адренорецепторов. Впервые профессор Кубанского государственного медицинского университета А.Н. Гордиенко наблюдал дозозависимый эффект действия адреналина на фагоцитарную активность нейтрофилов. Он установил, что малые дозы адреналина активируют

нейтрофилы, а большие подавляют (Гордиенко А.Н., 1949), хотя тогда еще не знали об адренорецепторах нейтрофилов, с современных позиций, описанный эффект можно трактовать как первичное возбуждение α -адренорецепторов, поскольку уровень катехоламинов возрастает хоть и быстро, но не сразу. Кроме того, достаточно определенно установлено, что адекватным раздражителем для α -адренорецепторов является норадреналин, который, во-первых, обеспечивает медиацию симпатических влияний, во-вторых, на этапах метаболизма адреналина является его предшественником. Иными словами, в динамике времени ответа на раздражение норадреналин имеет преимущества. По мере увеличения концентрации адреналина возникает парабютическое торможение α -адренорецепторов и возбуждение β -адренорецепторов и этот же процесс может реализоваться и по механизму обратной связи.

Сопоставление полученных нами фактов с данными литературы дает основание полагать, что острая кратковременная соматическая боль активирует адренергические структуры гипоталамуса, эфферентная симпатическая информация приводит к увеличению норадреналина и адреналина как результат медиации и рефлекторной выработки катехоламинов мозговым веществом надпочечников.

Норадреналин активирует α -адренорецепторы, что приводит к их активации нейтрофильных лейкоцитов. Следует оговориться, что адренергические механизмы не единственные в своем прямом влиянии на нейтрофилы и их активацию. Имеет место и опосредованное влияние катехоламинов на функциональное состояние нейтрофилов. Современное учение о механизмах межклеточных взаимоотношений позволяет убедиться в этом. Еще в конце XX века методом рецепторного связывания с радиоактивными лигандами было установлено, наличие практически на всех клетках-продуцентах интерлейкинов – адренорецепторов. В зависимости от дозы и представителя катехоламинов не только на нейтрофилах, но и лимфоцитах, моноцитах возможна активация адренорецепторов, следствием

чего является повышение или депрессия выброса цитокинов, в частности интерлейкинов, ФНО- α , ИФН- γ (Табл.10.8).

Результаты наших исследований обобщены в нижеприведенной таблице (таблица 91).

Таблица 91 – Регуляторы и факторы врожденного иммунитета в динамике аллогенного процесса у половозрелых животных

Наименование	Через 2 минуты после болевого воздействия	Через 30-60 минут после болевого воздействия	Через 120-180 минут после болевого воздействия
ИЛ-1	Резко возрастает	несколько снижается, оставаясь высоким	Вновь возрастает
ИЛ-2	Сохраняется N	Резко возрастает	Несколько снижается
ИФН- α	Снижение	Существенный подъем	Снижение, но не до нормы
ФНО- α	Некоторое повышение	Некоторое повышение	Значительное повышение
ИЛ-4	Снижение	Повышение	Снижение ниже нормы
ИЛ-10	Снижение	Возврат к норме	Норма
ИЛ-6	Снижение	Норма	Значительное повышение
Лизоцим	Повышение активности	Снижение, но не до нормы	Снижение ниже нормы
СРБ	Сохраняется N	Снижение	Увеличение
С3 компонент комплемента	снижение	Сохранение на низком уровне	Сохранение на низком уровне
Дефензины- α	повышение	Возврат к норме	норма
КМ	возрастает	Несколько снижается	Приближается к норме

Учение о цитокинах существенно расширяет возможности трактовки механизмов вовлечения не только нейтрофилов, но и других факторов врожденного иммунитета в аллогенный процесс.

Между болевым воздействием и его результатом прослеживается цепь регуляторных процессов. Как указывалось, выше, триггерным субстратом запуска регуляторных механизмов являются катехоламины.

Проведенные наши исследования свидетельствуют, что наиболее оперативно вовлекается в аллогенный процесс ИЛ-1. Увеличение его содержания уже через 2 минуты после болевого воздействия связано с активацией клеток-продуцентов, на которых имеются адренорецепторы (Barbieri A. et al., 2020).

В ближайшие полчаса отмечается увеличение содержания ИЛ-2. Член-корр. РАН, профессор Смирцев А.С. в своих трудах доказывает, что это результат воздействия ИЛ-1 на рецепторы клеток-продуцентов ИЛ-2 (Смирцев А.С., 2004)

По данным литературы ИЛ-1 способствует выходу из костного мозга нейтрофилов (Глазанова Т.В. и др., 2018). ИЛ-1 опосредовано активирует цитоскелет нейтрофилов и создает условия для их эмиграции (Шубич М.Г., Авдеева М.Г., 1997). В принципе провоспалительные цитокины, и ИЛ-1 и ИЛ-2, активируют двигательную активность нейтрофилов (Васильева Г.И., Иванова И.А., Тюкавкина С.Ю., 2000, Lindberg F. et al., 1997; Jahandideh V. et al., 2020). ИЛ-1 усиливает «респираторный взрыв» лейкоцитов (Старикова Э.А. и др., 2005).

В наших работах показано, что после болевой атаки резко падает содержание ИЛ-4 и ИЛ-10. Надо полагать, что эти цитокины связываются с рецепторами клеток, продуцирующими провоспалительные цитокины и ограничивают продукцию большинства из них (Djuric N., Lafeber G.C.M., Vleggeert-Lankamp C.L.A., 2020), а увеличивающееся через 2 часа содержание ИЛ-6 ограничивает влияния, направленные на активацию нейтрофилов (Васильева Г.И., Иванова И.А., Тюкавкина С.Ю., 2000).

Обращаясь к таблице 10.8 изменения активности и содержания ИЛ и факторов врожденного иммунитета отмечаем, что через 2 часа после аллогенного воздействия увеличивается содержание ИЛ-6. Считается

доказанным, что активатором продукции ИЛ-6 является ИЛ-1 (Фрейдлин И.С., 1998, Ярилин А.А., 1999). В свою очередь ИЛ-6 запускает биосинтез в печени фактора врожденного иммунитета, острофазного белка – СРБ (Логинова Т.К., 2008). Увеличение содержания ИФН- γ параллельно с увеличением уровня ИЛ-2 связывают с влиянием последнего на клетки иммунной системы, продуцирующие ИФН- γ (Титов Л.П., 2008) (рисуно 61).

Сопоставление результатов наших исследований с данными литературы позволили предложить схему влияния боли через адренергические механизмы и продукцию цитокинов на факторы врожденного иммунитета.

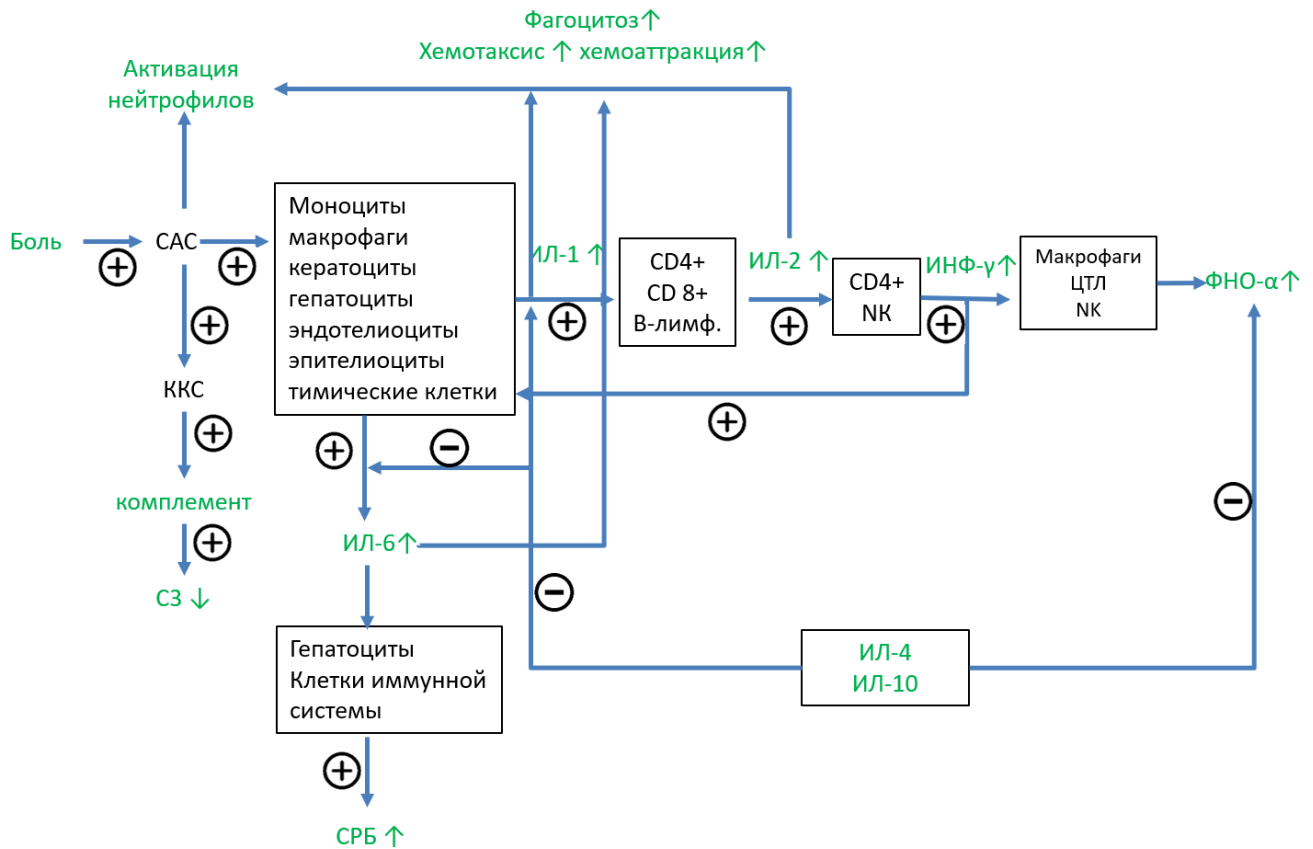


Рисунок 61 – Схема участия цитокинов в регуляции факторов врожденного иммунитета (зеленым цветом обозначены результаты наших исследований, черным цветом – данные литературы)

В динамике развития реакции на острое болевое раздражение зафиксировано увеличение содержания лизоцима и дефензинов- α . Это гуморальные факторы, непосредственно влияющие на метаболическую активность нейтрофилов. По определению дефензины- α являются «нейтрофильными дефензинами» (Долгушин И.И., 2019). Оба фактора вовлекаются в долорогенный процесс. Активность лизоцима и содержание дефензинов- α увеличивается практически сразу после болевого воздействия и происходит параллельно с активацией нейтрофилов. В дальнейшей динамике наблюдения отмечается различное по выраженности снижение активности лизоцима и содержания дефензинов- α . В основе наблюдаемого снижения лежит активация β -адренорецепторов нейтрофилов (Качина И.И., Шилов Д.Ю., Шилов Ю.И., 2012). Следует также учесть, что острая боль сопровождается повышением продукции глюкокортикоидов, которые подавляют функциональную активность нейтрофилов (Колесникова Н.В., Нестерова И.В., Чудилова Г.А., 1999; Прохоренко И.О., Германова В.Н., Сергеев О.С., 2017).

Из общей закономерности выпадает реакция лизоцима на острую соматическую боль у новорожденных особей, что может быть связано с избытком лизоцима в крови животных, поступившим с молозивом и молоком матери при вскармливании. Высокие концентрации лизоцима по механизму обратной связи репрессируют его выработку нейтрофилами, эффект еще и обусловлен неполноценной функциональной состоятельностью нейтрофилов в этом возрасте (Казмирчук В.Е., Ковальчук Л.В., Мальцев Д.В., 2012).

Таким образом, мы трактуем активацию лейкоцитзависимых факторов врожденного иммунитета как следствие реакции симпатoadреналовой системы на боль и раздражение катехоламинами адренорецепторов нейтрофилов (в нашем случае) с последующей передачей сигнала внутрь клетки и формированием описанного ответа (рисунок 62).

Полагаем, что инициальный путь вовлечения в аллогенный процесс нейтрофилнезависимых (по происхождению) факторов врожденного иммунитета, тождественен вышеописанному.



Рисунок 62 – Принципиальная схема регуляции активности лизоцима, кислородзависимой микробицидности нейтрофилов, увеличения содержания дефензинов- α при острой соматической боли по данным наших исследований

В динамике аллогенного процесса прослеживается временная связь между увеличением выработки ИФН- γ и ФНО- α согласно результатам наших исследований. Последний вырабатывается макрофагами, цитотоксическими лимфоцитами, натуральными киллерами вследствие их возбуждения под влиянием ИФН- γ .

Следует упомянуть, что ИФН- γ за счет паракринных механизмов усиливает выработку ИЛ-1, что интенсифицирует весь описанный выше процесс.

Что касается ответной реакции со стороны С-реактивного белка у животных всех возрастных групп, то для него характерно снижение содержания в периферической крови с последующим подъемом уровня через 2-3 часа от начала эксперимента. Закономерное увеличение содержания С-реактивного белка в крови происходит под влиянием провоспалительного цитокина – ИЛ-6 на клетки-продуценты СРБ (гепатоциты) (Nehring S.M. et al., 2020; Nehring S.M. et al., 2020), в связи, с чем С-реактивный белок стали считать маркером продукции ИЛ-6 (Del Giudice M., Gangestad S.W., 2018; Гусейнова А.С., 2019). В свою очередь индуктором продукции ИЛ-6 считается ИЛ-1 β (Seringes Akkeseci N. et al., 2019), а также интерес представляет тот факт, что уже через две минуты после болевого раздражения в крови подопытных животных повышается содержание ИЛ-1 α , ИЛ-1 β (Алексеев В.В., 2008; Овсянников В.Г. и др., 2012).

Таким образом, выстраивается причинно-следственная цепь:

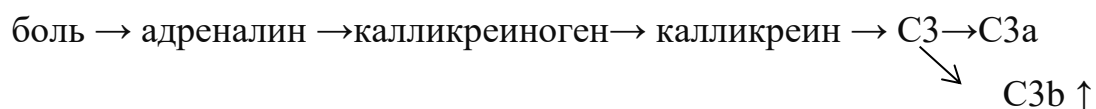
$$\text{боль} \rightarrow \text{КА} \rightarrow \text{ИЛ-1} \rightarrow \text{ИЛ-6} \rightarrow \text{СРБ}\uparrow.$$

Выявленное снижение содержания ключевого компонента системы комплемента - С3 можно также считать признаком активации врожденного иммунитета, играющим важную роль в фагоцитарной функции нейтрофилов.

Есть сведения о возможности гидролитического расщепления С3 протеазами: трипсином, плазмином, лизосомальными ферментами (Атаман А.В., 2000), фактором Хагемана и, особенно, калликреин-кининовой системой - ККС (Шевлюгин Е.А., Ханин М.А., 2012), как триггерный механизм запуска основных протеолитических систем крови: комплемента, гемокоагуляции, фибринолиза (Ходасевич Л.С. и др., 2019).

Исходя из того, что адреналин активирует калликреин-кининовую систему, запуская каскад реакций, где калликреиноген превращается в калликреин (Георгиева С.А., Головченко В.М., Пучиньян Д.М., 1983;

Киричук В.Ф., Бурова М.Б., 1989), способный разрушать C3- компонент комплемента (Бельтюков П.П., Симкина Н.Б., 2000), можно логично сформулировать цепь активации C3 компонента комплемента:



В свете статьи О.А. Намад с соавторами следует иметь в виду, что на нейтрофилах присутствуют рецепторы к C3-компоненту комплемента (Намад О.А. et al., 2015). При активации нейтрофилов увеличивается экспрессия этих рецепторов. Отсюда становится понятным еще один едва ли не основной механизм снижения уровня C3 как показатель вовлечения этого компонента в аллогенный процесс.

Также были обнаружены коррелятивные связи между активностью комплемента и биосинтезом С-реактивного белка (Бельтюков П.П., Азовцева Е.А., 2012; Бельтюков П.П. и др., 2014), что позволяет построить нижеприведенную схему (рисунок 63).

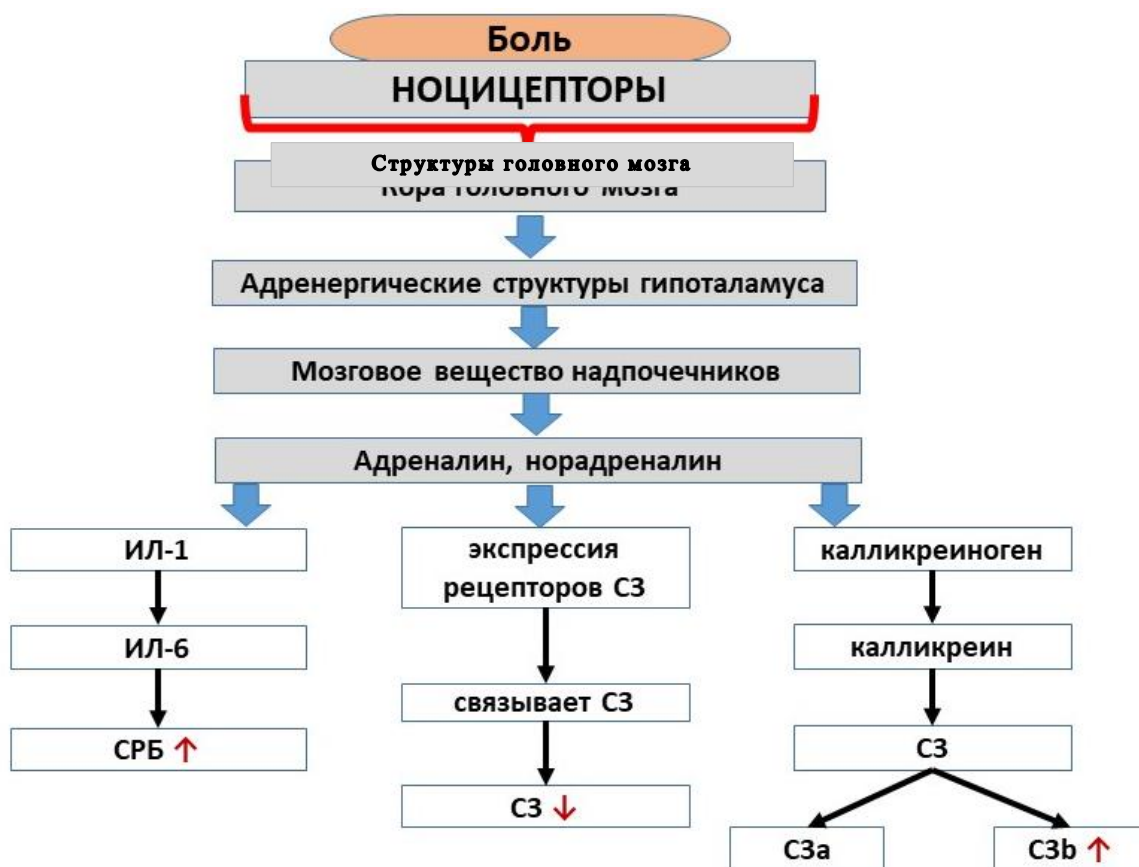


Рисунок 63 – Принципиальная схема активации С-реактивного белка и С3 компонента комплемента при острой соматической боли по данным собственных исследований

Преломление полученных нами результатов через призму данных литературы дает основание утверждать, что острая кратковременная соматическая боль вовлекает в процесс факторы врожденного иммунитета, характер ответной реакции манифестирует проявление адаптивных возможностей организма, что позволило нам составить блок-схему участия факторов врожденного иммунитета в остром аллогенном процессе (рисунок 64).

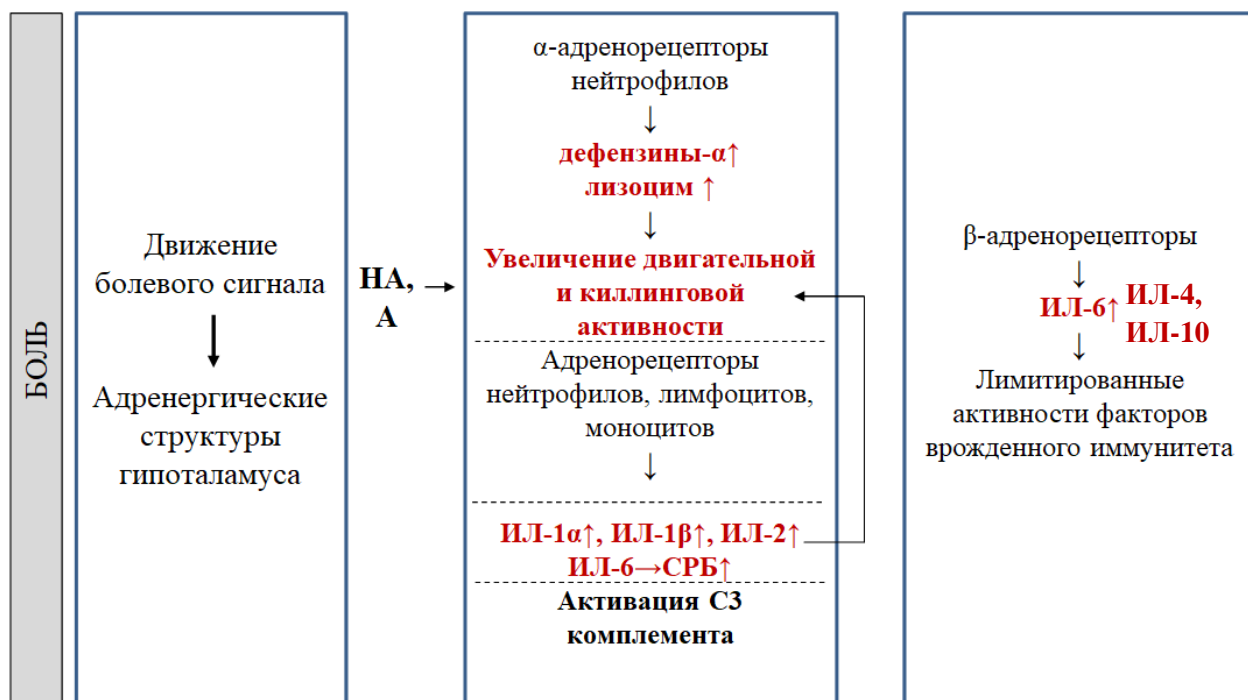


Рисунок 64 – Общая блок-схема вовлечения факторов врожденного иммунитета в долорогенный процесс по данным собственных исследований

Краткосрочный характер ответа на острую соматическую боль позволяет расценивать его как эффект превентивной готовности врожденных гуморальных и клеточных факторов защиты на возможное поступление в организм чужеродного антигена. Реакция быстро сворачивается, т.к. нет реального подкрепления ее антигенной агрессией, тем не менее, демонстрирует, что система вполне лабильна и готова к полномасштабному ответу.

При этом обнаруженный характер ответа весьма универсален и более или менее характерен для всех возрастных групп экспериментальных животных.

Достаточно широкий диапазон исследования позволяет сделать обобщение о том, что вся система врожденного иммунитета приходит в движение в ответ на аллогенное раздражение. Оно выступает для нее триггерным стимулом, следствием которого является краткосрочная мобилизация механизмов противостояния, объективно обеспечивающих

защиту организма от потенциальных носителей генетически чужеродной информации. Выявленная закономерность имеет свои модификации, которые зависят от возраста животных, т.е. свои онтогенетические особенности.

ВЫВОДЫ

1. В онтогенезе изначально превалируют клеточные (нейтрофильные) факторы врожденного иммунитета.

2. На стадии раннего онтогенеза в долорогенный процесс вовлекаются нейтрофилы и гуморальные факторы, продуцируемые, в частности, ими.

3. У новорожденных животных в механизме формирования острой соматической боли превалируют активация кислородзависимой микробицидности нейтрофилов крови и дефензинов- α . Остальные факторы, из числа изученных, в активации не участвуют.

4. У прозревших животных формирование острой соматической боли характеризуется краткосрочной, слабовыраженной активацией кислородзависимой микробицидности нейтрофилов, выраженным увеличением содержания дефензинов- α и С-реактивного белка в крови. Остальные изучаемые факторы в реакции не участвуют.

5. У животных месячного возраста при формировании острой соматической боли вовлекаются все факторы врожденного иммунитета из числа изученных. Реакция носит нестойкий характер. Активность лизоцима, содержания дефензинов- α в периферической крови и кислородзависимой микробицидности нейтрофилов носит двухфазный характер. Высокий уровень С-реактивного белка сохраняется в течение всего эксперимента.

6. У взрослых животных при острой соматической боли вовлекаются все факторы врожденного иммунитета из числа изученных. Реакция активации быстро формирующаяся и постепенно угасающая, за исключением СРБ, уровень которого увеличивается к концу эксперимента.

7. Формирование острой соматической боли у старых животных характеризуется вовлечением факторов врожденного иммунитета в аллогенный процесс. Характерной особенностью является инертность развития ответа и его быстрая истощаемость.

8. Расширение диапазона реагирования изученных факторов врожденного иммунитета наступает по мере взросления животных. На ранних этапах онтогенеза превалируют лишь клеточные механизмы защиты, которые в последующем подкрепляются гуморальными.

9. Активация факторов врожденного иммунитета в ответ на острую кратковременную соматическую боль есть превентивная тренировка и критерий готовности системы к отражению возможной антигенной (инфекционной) атаки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комплексная оценка факторов врожденного иммунитета, оказывающих неблагоприятное воздействие на возможное развитие бактериальных осложнений у лиц, находящихся в критических состояниях.

2. Ранняя диагностика в развитии бактериальных осложнений у лиц, находящихся в критических состояниях (исследование α -дефензинов и НСТ-тест).

3. Прогнозирование исхода бактериальных осложнений у лиц, находящихся в критических состояниях (изучение микробицидной активности нейтрофилов)

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

5 – HT_{1A} – серотониновый рецептор

CGRP – кальцитонин-ген-связанный пептид

mTOR – Mammalian Target Of Rapamycin (мишени рапамицина у млекопитающих)

Me – медиана

Q_{0.25} – нижняя квантиль

Q_{0.75} – верхняя квантиль

RatNP-3 – антимикробный дефензин

TLR 1 – толл - подобный рецептор 1

АМП – антимикробные пептиды

АР – адренорецепторы

АЦХ – ацетилхолин

ИЗФ – индекс завершенности фагоцитоза

ИЛ – интерлейкин

ИФН - интерферон

КА – катехоламины

КМ – коэффициент микробицидности (НСТст/НСТсп)

Me_{α-д} – медиана содержания дефензинов-α

Me_{лиз} – медиана содержания лизоцима

Me_{С3} – медиана содержания С3 компонента комплемента

Me_{СРБ} – медиана содержания С-реактивного белка

мкг - микрограмм

нг – нанограмм

НГ – нейтрофильные гранулоциты

НСТ – нитросиний тетразол

ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов

ПГ – простагландины

С3 – С3 компонент комплемента.

СРБ – С-реактивный белок.

ФАН – фагоцитарная активность нейтрофилов

ФБ – физиологически протекающая беременность

Благодарности

Закономерно, объяснимо и предсказуемо движение мысли, развитие гениальной научной идеи. Непредсказуема география ее движения, на своем пути она обретает сторонников, определяет их судьбы. Значима роль кафедры общей и клинической патологической физиологии Кубанского государственного медицинского университета в продвижении научного направления, заложенного лауреатом Нобелевской премии И.И. Мечниковым. Волею судьбы у знаменитого ученого стажировался в Пастеровском институте в Париже Иван Григорьевич Савченко. Заведую кафедрой, И.Г. Савченко делает акцент на изучении механизмов неспецифической резистентности. Наиболее ярким учеником И.Г. Савченко стал Андрей Никандрович Гордиенко, он заведовал кафедрой, созданной Учителем до 1949 года. Переехав в том же году в г.Ростов-на-Дону и возглавив кафедру патофизиологии медицинского института, А.Н. Гордиенко в течение 20 лет успешно развивает иммунологическое направление в научных исследованиях. Р.Б. Цынкаловский – ученик А.Н. Гордиенко, защитив докторскую диссертацию, возглавил кафедру патофизиологии Кубанского медицинского института. Круг замкнулся, создав надежный плацдарм для научных контактов патофизиологов двух городов.

Автор работы глубоко признателен ректору ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России С.Н. Алексеенко за предоставленную возможность постоянно пользоваться консультативной помощью при выполнении исследования со стороны Заслуженного деятеля науки Российской Федерации, профессора И.М. Быкова и Заслуженного работника здравоохранения Российской Федерации, профессора А.Х. Каде.

Выполнение работы, особенно ее ранних этапов было бы невозможно без помощи и внимания со стороны Заслуженного работника высшей школы Российской Федерации, профессора В.Г. Овсянникова, за это автор выражает ему признательность и приносит благодарность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абатуров, А.Е. Дефензины и дефензин-зависимые заболевания / А. Е. Абатуров, О. Н. Герасименко, И. Л. Высочина, Н. Ю. Завгородняя. – О.: ВМВ, 2011. – 264 с.
2. Абатуров, А.Е. Эволюция и возрастные особенности врожденной и адаптивной иммунной системы / А.Е. Абатуров, Е.А. Агафонова, Н.И. Абатурова, В.Л. Бабич // Современная педиатрия. – 2016. – № 3(75). – С. 74-84.
3. Абрамова, А.Ю. Цитокины как один из ведущих факторов изменения ноцицептивных порогов у крыс / А.Ю. Абрамова, С.С. Перцов, А.Ю. Козлов, Е.В. Никенина // Российский журнал боли. – 2017. – №1(52). – С. 3-4.
4. Авдеева, Т.Г. Профилактические мероприятия у детей дошкольного возраста с соматическими заболеваниями в раннем послеоперационном периоде / Авдеева Т.Г., Евсеев А.В., Усачев Р.К. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т. 18. № 4. – С. 191-198.
5. Алексеев, В.В. Влияние острой соматической боли на киллинговую активность нейтрофилов новорожденных крыс / В.В. Алексеев, А.Х. Каде // Вестник РГМУ. – 2020. – №1. – С. 61-66.
6. Алексеев, В.В. Онтогенетические аспекты изменения фагоцитарной активности лейкоцитов при острой соматической боли различной интенсивности: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / В.В. Алексеев. – Ростов-на-Дону, 2008. – 22 с.
7. Алексеева, Н.С. Механизмы изменения фагоцитарной активности лейкоцитов при острой висцеральной боли: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Н.С. Алексеева. – Ростов-на-Дону, 2009. – 21 с.
8. Алексеев В.В. Функциональная и корреляционная зависимость между показателями метаболической активности нейтрофилов и дефензинов- α у животных различных возрастных групп в динамике острой соматической

боли / В.В. Алексеев, А.Х. Каде // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2020. – Т. 64, № 2. – С. 21-29.

9. Алешкин, В.А. Значение С-реактивного белка для диагностики и мониторинга острых и хронических инфекций / В.А. Алешкин, Л.И. Новикова // Медицинские новости. – 1996. – № 5. – С. 7.

10. Андрюков, Б.Г. Защитные стратегии нейтрофильных гранулоцитов от патогенных бактерий / Б.Г. Андрюков, Л.М. Сомова, Е.И. Дробот, Е.В. Матосова // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2017. – № 1(68). – С. 4-18.

11. Аракелова, Э.А. Мембраноатакующий комплекс как показатель гиперактивации комплемента при сахарном диабете 2 типа / Э.А. Аракелова, М.Р. Овсенян, А.С. Бояджян, А.А. Аракелян, А.А. Геворкян, А.А. Мамиконян // Сахарный диабет. – 2011. – №3. – С. 17-21.

12. Атаман А.В. Патологическая физиология в вопросах и ответах / А.В. Атаман. – Вища школа, 2000. – 608 с.

13. Афанасьева И.А. Иммунный гомеостаз у спортсменов высокой квалификации: автореферат дис. ... доктора биологических наук: 03.03.01 И.А. Афанасьева. – Смоленск, 2012. – 46 с.

14. Афанасьева, И.А. Синдром перетренированности у спортсменов: эндогенная интоксикация и факторы врожденного иммунитета / И.А. Афанасьева, В.А. Таймазов // Ученые записки университета Лесгафта. – 2011. – №12(82). – С.24-30.

15. Ашастин, Б.В. "Лейкоцитарная формула" - прогностическая реакция организма спортсмена на действие стрессогенных факторов / Б.В. Ашастин // Ученые записки университета им П.Ф. Лесгафта. – 2019. – №9(175). – С. 10- 16.

16. Бадьян А.С. Современные подходы к диагностике и прогнозированию течения хронических воспалительных заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у детей: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Бадьян А.С. – Ставрополь, 2015. – 22 с.

17. Балашова, Т.В. Современные представления о патогенезе боли / Т.В. Балашова, Н.А. Андреева, Л.А. Мнацаканян, А.Г. Котельникова, А.М. Долгунов // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2012. – №3(49) – С. 13-16.
18. Балязин, В.А. Боль - мультидисциплинарная проблема медицины / В.А. Балязин // Главный врач Юга России. – 2018. – №2(60). – С. 4-6.
19. Барабаш, Р.Д. Кооперация антигенов, иммуноглобулинов, комплемента и антимикробных ферментов в регуляции подвижности гранулоцитов крови / Р.Д. Барабаш, Т.А. Ермакова, В.С. Бондаренко, Е.И. Бондаренко, Л.В. Вакуленко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины – 1980. – Т. 89, № 1. – С. 40-42.
20. Безруких, М.М. Возрастная физиология (Физиология развития ребенка): учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений. / М.М. Безруких, В.Д. Сонькин, Д.А. Фабер – Москва: Академия, 2002. – 416 с.
21. Бельтюков, П.П. Здоровье человека в XXI веке / П.П. Бельтюков, Е.А. Азовцева // IV-я Рос. науч. – практ. конф. – Казань, 2012. – С. 746-750.
22. Бельтюков, П.П. Белки острой фазы и активность комплемента: можно ли говорить об определённости эффектов в организме на основании исследований *in vitro*? / П.П. Бельтюков, В.В. Гарнюк, В.И. Шмурак, М.Е. Бельтюкова // Российский иммунологический журнал. – 2014. – Т. 8 (17). № 3. – С. 266-269.
23. Бельтюков, П.П. Протеолитическое расщепление С3-компонента комплемента эритроцитарной мембраной кролика как возможный способ активации комплемента по альтернативному пути / П.П. Бельтюков, Н.Б. Симкина // Вестник Московского университета. Серия 2: Химия. – 2000. – Т.41, №6. – С.384-386.
24. Беляев, Р.А. Влияние хронической боли в спине на изменение нейропсихологического статуса / Р.А. Беляев, Т.Т. Киспаева, А.М. Смагулов, В.Ю. Лисицин, Д.С. Шайкенов, Э.М. Санаев // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2014. - № 2-1. – С. 33-35.

25. Беседин, А.В. Особенности функционального состояния фагоцитов при воздействии магнитных полей различного происхождения: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / А.В. Беседин. – Курск, 2008. – 18 с.

26. Богомолов, А.М. Возрастная изменчивость адаптационного потенциала личности / А.М. Богомолов // Вестник КемГУ. – 2010. – №3 (43). – С. 27-31.

27. Болотов, Д.А. Участие аутоиммунных механизмов в развитии цервикогенной головной боли / Д.А. Болотов, А.Б. Ситель, А.Б. Полетаев // Мануальная терапия. – 2006. – №2. – С.33-41.

28. Бондаренко, Д.А. In vivo модели для изучения анальгетической активности / Д.А. Бондаренко, И.А. Дьяченко, Д.И. Скобцов, А.Н. Мурашов // Биомедицина. – 2011. – № 2. – С. 84-94.

29. Бондарь, С.С. Неспецифическая резистентность в динамике острого инфекционно-воспалительного процесса и ее коррекция аппаратом нетепловой ультравысокочастотной терапии «Акватон» / С.С. Бондарь // Научный альманах. – 2015. - №11(13). – С. 33-36.

30. Боровиков, В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере / В. Боровиков – СПб.: Питер, 2003 – 688 с.

31. Буткевич, И.П. Участие 5 – HT_{1A} – рецепторов в долговременном влиянии воспалительной боли и стресса в раннем возрасте на реактивность ноцицептивной системы / И.П. Буткевич, В.А. Михайленко, Е.А. Вершинина, М.К. Астапова // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2016. – Т. 102. – №8. – С. 921-930.

32. Бухарин, О.В. Антимикробный белок тромбоцитов / О.В. Бухарин, В.А. Черешнев, К.Г. Сулейманов. – Екатеринбург, 2000. – 200 с.

33. Бухарин, О.В. Лизоцим и его роль в биологии и медицине / Бухарин О.В., Васильев Н.В. – Томск, 1974 – 183 с.

34. Быков, И.М. Дефензины- α в раннем возрасте у крыс при острой соматической боли / И.М. Быков, В.В. Алексеев // Вестник Российского

университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2019. – Т. 23., № 1. – С. 19-24.

35. Быков, И.М. Онтогенетические особенности реакции С3 фракции комплемента на острую соматическую боль у крыс / И.М. Быков, В.В. Алексеев // Аллергология и иммунология. – 2017. – Т. 18, № 4. – С. 223-227.

36. Вавилова, Л.М. Система комплемента: Механизмы активации и регуляции, значение в биологии и медицине / Л.М. Вавилова, Т.В. Голосова // Итоги науки и техники. – Москва, 1990. – № 24. – С.160.

37. Валиулина, А.Я. Проблемы и перспективы успешного выхаживания и реабилитации детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела / А.Я. Валиулина, Э.Н. Ахмадеева, Н.Н. Кривкина // Вестник современной клинической медицины. – 2013. –Т. 6, №1. – С. 34-41.

38. Вальдман, А.В. Центральные механизмы боли / А.В. Вальдман, Ю.Д. Игнатов. – Ленинград: Наука, 1976. – 191 с.

39. Вартанян, Э.Э. Влияние острой висцеральной боли на обмен моноаминов в репродуктивной системе белых крыс в разные сроки беременности // автореф. дисс. ... канд. биолог. наук / Э.Э Вартанян. – Краснодар, 2002. – 21с.

40. Василенко, А.М. Цитокины в сочетанной регуляции боли и иммунитета / А.М. Василенко, Л.А. Захарова // Успехи современной биологии. – 2000. –Т. 120, № 2. – С. 174-189.

41. Василенко, И.А. Исследование особенностей оксидативного статуса практически здоровых добровольцев и пациентов с заболеваниями щитовидной железы разных возрастных групп / И.А. Василенко, С.А. Рустембекова // ФЭН-НАУКА. Периодический журнал научных трудов. – 2011. – № 3. – С. 52-53.

42. Васильева, Г.И. Кооперативное взаимодействие моно- и полинуклеарных фагоцитов, опосредованное моно- и нейтрофилокинами / Г.И. Васильева, И.А. Иванова, С.Ю. Тюкавкина // Иммунология. – 2000. – № 5. – С.11-17.

43. Ващенко, В.И. Противомикробное и противовирусное действие дефенсинов человека: патогенетическое значение и перспективы в лекарственной терапии / В.И. Ващенко, В.Н. Вильянинов, П.Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т.14, №2. – С. 3-37.

44. Вейн, А.М. Болевые синдромы в неврологической практике / под ред. А.М. Вейна. – Москва: МЕДпресс-информ, 1999. – 187 с.

45. Вельков В.В. С-реактивный белок и липопротеинассоциированная фосфолипаза А2: новые факты и новые возможности для диагностики и стратификации сердечно-сосудистых рисков СРБ: в интерфазе между врожденным иммунитетом и воспалением / В.В. Вельков // Поликлиника. – 2010. – № 1. – С. 18-21.

46. Верещагин, А.П. Некоторые результаты исследований действия сильного кратковременного болевого раздражения на рефлекторную деятельность центральной нервной системы / А.П. Верещагин. – В кн.: Труды Ижевского мед. ин-та. – 1958, – Т. 17. – С. 280.

47. Вершигора, А. Е. Общая микробиология: Учеб. пособие для биол. фак. ун-тов. Под. общ. ред. А. Е. Вершигоры. – Киев: Выш. шк., 1988. – 342 с.

48. Виноградова, Т.В. Современная оценка цитокинового статуса детей при атопическом дерматите / Т.В. Виноградова, А.А. Чуслева, Е.Е. Варламов, Е.А. Ружицкая, В.С. Сухоруков, А. Н. Пампура // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2014. – Т.59. №1. – С.76-81.

49. Воронина, Е.В. Ода врожденному иммунитету / Е.В. Воронина, Т.М. Андропова // Аллергология и иммунология. – 2014. – Т. 15, №2. – С. 109-113.

50. Воронцов, И.М. Пропедевтика детских болезней / И.М. Воронцов, А.В. Мазурин – Санкт-Петербург, 2009. – 1008 с.

51. Воронцов, И.М. Пропедевтика детских болезней. / И.М. Воронцов, А.В. Мазурин. – Санкт-Петербург: Фолиант, 2009. – 1008 с.

52. Гаврилов Ю.В. Активация клеток гипоталамических структур крыс при введении антигенов после электроболевого раздражения: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Ю.В. Гаврилов, – Санкт-Петербург, 2007 – с.21.

53. Гаджиева, Ф.Р. Система цитокинов как ранние маркеры невынашивания беременности / Ф.Р. Гаджиева // Биомедицина (Баку). – 2010. – №3. – С. 16-19.

54. Галиакберова, А.Р. Взаимосвязь иммунитета и стресса у подростков / А.Р. Галиакберова, С.М. Измайлова // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2016. – №S4. – С. 123-127.

55. Гариб, Ф.Ю. Использование Т-регуляторных клеток хозяина в стратегии иммунной эвазии патогенов (обзор) / Ф.Ю. Гариб, А.П. Ризопулу // Биохимия. – 2015. – Т. 80, № 8. – С. 1141-1159.

56. Гаркави, Л.Х. Закономерность развития качественно отличающихся общих неспецифических адаптационных реакций организма / Л.Х. Гаркави, М.А. Уколова, Е.Б. Квакина // Научное открытие №158 от 3.10.1969.

57. Гейн, С.В. Влияние опиоидных пептидов на кислородзависимую микробицидность нейтрофилов периферической крови / Гейн С.В., Горшкова К.Г. // Физиология человека. – 2012. – Т. 38, №3. – С. 100.

58. Гелашвили, О.А. Вариант периодизации биологически сходных стадий онтогенеза человека и крысы / О.А. Гелашвили // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – №4 (22). – С. 125-126.

59. Георгиева, С.А. Инсулин, свертывание крови, фибринолиз / С.А. Георгиева, В.М. Головченко, Д.М. Пучиньян. - Саратов: Изд-во Сарат. ун-та, 1983. – 203 с.

60. Гизингер, О.А. Влияние непрерывного низкоинтенсивного лазерного излучения красного спектра на изменения функциональной активности и скорости НАДФ-оксидазной реакции нейтрофилов периферической крови человека / О.А. Гизингер, С.В. Москвин, О.Р.

Зиганшин, М.А. Шеметова // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2016. – Т. 93, №5. – С. 28-33.

61. Глазанова, Т.В. Цитокины при острых миелоидных лейкозах / Т.В. Глазанова, О.Е. Розанова, И.Е. Павлова, Л.Н. Бубнова // Гематология и трансфузиология. – 2018. – № 4. – С. 352-362.

62. Гланц, С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. / С. Гланц – Москва, Практика, 1998. – 459 с.

63. Голдман, А.С. Иммунологические составляющие грудного молока в процессе отлучения от груди / А.С. Голдман // Acta Paediatr Scand. – 1983. – № 72(1). – С. 133-134.

64. Гордиенко, А.Н. Нервная система и иммунитет / А.Н. Гордиенко. – Краснодар, 1949. – 148 с.

65. Грачёв, В.И. Болевые синдромы и диагностика боли / В.И. Грачёв, И.О. Маринкин, И.Ю. Святенко, В.В. Батырев // Norwegian Journal of Development of the International Science. – 2021. – № 56. – С.50-67.

66. Гришина, Т.И. Иммунная система человека как механизм обеспечения жизнедеятельности / Т.И. Гришина, Г.А. Филатова // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2013. – № 5-6. – С.96-100.

67. Гублер, Е.В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е.В. Гублер, А.А. Генкин. – Ленинград: Медицина, 1973. – 141 с.

68. Гудков С.В. Механизмы образования активных форм кислорода под влиянием физических факторов и их генотоксическое действие: автореф. дисс. ... док. биол. наук / С.В. Гудков. – Пущено, 2012. – 36 с.

69. Гусейнова, А.С. Исследование некоторых лабораторных биомаркеров ревматоидного артрита / А.С. Гусейнова // Биомедицина (Баку). – 2019. – Т.17, № 2. – С. 13-17.

70. Данилов, А.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход / А.Б. Данилов, Ал.Б. Данилов. – Москва: «АММ ПРЕСС», 2016. – 636 с.

71. Джелдубаева, Э.Р. Антистрессорные действие низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ при экспериментальном болевом стрессе / Э.Р. Джелдубаева, Е.Н. Чуян // Научный альманах. – 2015. – №7(9) – С. 952-954.

72. Дионесов, С.М. Боль и ее влияние на организм человека и животного / С.М. Дионесов. – Москва: Медгиз, 1963. – 360 с.

73. Дмитриева, С.Л. Показатели вариабельности сердечного ритма у женщин с физиологическим течением беременности перед родами и в послеродовом периоде / С.Л. Дмитриева, С.В. Хлыбова, В.И. Циркин, И.Г. Родина, Г.Н. Ходырев // Материалы V Регионального научного форума «Мать и дитя». – Геленджик, 2011. – С. 56-57.

74. Добротина, Н.А. Лизоцим как модулятор иммунологических реакций / Н.А. Добротина, Ж.А. Казацкая, Г.Ю. Емельянова // Вопросы медицинской химии – 1987. – Т. 33, вып. 4. – С. 66-69.

75. Долгушин, И.И. Влияние бактериальной биопленки на формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек / И.И. Долгушин, Ю.С. Шишкова, О.Л. Колесников, С.М. Пичугов, И.В. Галагудин // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, № 5. – С. 35.

76. Долгушин, И.И. Внутри- и внеклеточная бактерицидность фагоцитирующих клеток / И.И. Долгушин, А.Ю. Савочкина, В.Ф. Долгушина, Т.Г. Смирнова, И.В. Курносенко // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2013. – № 1 (43). – С. 85-87.

77. Долгушин, И.И. Нейтрофил как "многофункциональное устройство" иммунной системы / И.И. Долгушин, Е.А. Мезенцева, А.Ю. Савочкина, Е.К. Кузнецова // Инфекция и иммунитет. – 2019. – Т. 9, № 1. – С. 9-38.

78. Долгушин, И.И. Нейтрофильные гранулоциты: новые лица старых знакомых / И.И. Долгушин // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 30-37.

79. Донцов, В.И. Активные формы кислорода как система: значение в физиологии, патологии и естественном старении / В.И. Донцов, В.Н.

Крутько, Б.М. Мрикаев, С.В. Уханов // Труды ИСА РАН. – 2006. – Т. 19. – С. 50-69.

80. Дорофеева, Н.К. Взаимосвязь уровня Cd621 нейтрофилов и уровня TGFβ-2 с процессом подготовки организма к родам / Н.К. Дорофеева, Л.В. Посисеева // Росс.иммунол.журн. – 2010. – Т.4(13), №4. – С.38.

81. Дорофейчук, В.Г. Возможности использования лизоцима в онкологии / В.Г. Дорофейчук, П.П. Потехин // Современные технологии в медицине. – 2010. – №3. – С. 80-83.

82. Дорофейчук, В.Г. Определение активности лизоцима нефелометрическим методом / В. Г. Дорофейчук // Лабораторное дело. – 1968. – № 1. – С 28-30.

83. Дудникова, Э.В. Роль дефензинов в развитии патологического процесса: новые подходы к диагностике и лечению / Э.В. Дудникова, А.С. Бадьян // Медицинский вестник Юга России. – 2015. –№2. – С. 9-14.

84. Евсеев, В.А. Иммунологические аспекты патологической боли / В.А. Евсеев, С.И. Игонькина, Л.А. Ветрилэ // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2003. – № 6. – С. 12-16.

85. Жаркова, М.С. Антимикробные пептиды. млекопитающих: классификация, перспективы. практического. применения. / М.С. Жаркова, Д.С. Орлов, В.Н. Кокряков, О. В. Шамова // Вестник. Санкт- Петербургского университета. Серия 3. Биология. – 2014. – №1. – С. 98-114.

86. Зайнаб А.М. Возрастные особенности моноаминергической реакции при острой боли: (Экспериментально-клинич. исслед.): автореф. дисс. ... канд. мед. наук / А.М. Зайнаб. – Ростов-на-Дону, 1995. – 18 с.

87. Зайцев, В.В. Динамика показателей естественной резистентности организма хряков в постнатальном онтогенезе / В.В. Зайцев, С.А. Сергеева, Л.М. Зайцева // Вопросы современной науки и практики. Университет им. В.И. Вернадского. – 2008. – Т. 1, №1. – С. 68-70.

88. Зайцева, О.В. инфекция и иммунитет: актуальные вопросы в практике педиатра / О.В. Зайцева // Детские инфекции. – 2015. – Т. 14, №1. – С. 36-43.

89. Зайцева, О.О. Оценка прогестеронреактивности нейтрофилов при угрозе преждевременных родов / О.О. Зайцева, А.Н. Худяков, О.Н. Соломина // Вопросы фундаментальной и прикладной физиологии в исследованиях студентов вузов: материалы VII Всерос. молодеж. науч. конф. Киров, 2015. – С. 62–65.

90. Западнюк, И.П. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. / И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария, Б.В. Западнюк – Киев: «Вища школа», 1983. – 384 с.

91. Запорожская-Абрамова, Е.С. Лизоцим и индексы гигиены школьников 7-15 лет / Е.С. Запорожская-Абрамова, Т.Ф. Косырева // Образовательный вестник «Сознание». – 2011. – Т.13, №5. – С. 240-241.

92. Зенкина, О.В. Влияние ангиозных болей на степень одышки / О.В. Зенкина, Н.И. Воронин // Молодежный инновационный вестник. – 2017. – Т.6, №2. – С. 62-63.

93. Зинкин, В. Ю. Способ количественной оценки кислородзависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов человека / В.Ю. Зинкин, М.А. Годков // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – №8. – С. 26-29.

94. Зубарева, Е.В. Влияние интенсивной тепловой нагрузки на морфометрические показатели и функциональную активность лейкоцитов крови крыс / Е.В. Зубарева // Научный результат. Серия: физиология. – 2014. – Т. 1, №1(1). – С. 27-34.

95. Зурочка, А.В. Характеристика клеточного и гуморального звеньев иммунитета мукозосаливарной зоны у лиц зрелого, пожилого и старческого возраста / А.В. Зурочка, С.Н. Теплова, Е.В. Давыдова, Д.Ш. Альтман, Э.Д. Альтман // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13, № 2-3. – С. 167-174.

96. Иванов, А.Б. Иммунофизиологический статус у детей младшего школьного возраста в норме и при гипоксии / А.Б. Иванов // Известия Кабардино-Балкарского научного центра РАН. – 2014. – №4(60). – С. 228-232.

97. Игонькина, С.И. Влияние антител к норадреналину на развитие невропатической боли / С.И. Игонькина, Л.А. Ветрилэ, М.Л. Кукушкин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 162, № 12. – С. 678-681.

98. Казмирчук, В.Е., Клиническая иммунология и аллергология с возрастными особенностями. 2-е изд., переработ. и доп. / В.Е. Казмирчук, Л.В. Ковальчук, Д.В. Мальцев – Киев: ВСИ Медицина, 2012. – 520 с.

99. Каракулова, Ю.В. Серотонин периферической крови как показатель интенсивности боли и степени депрессии при хронической головной боли напряжения / Ю.В. Каракулова, А.А. Шутов // Российский журнал боли. – 2006. – № 2(11). – С. 15-18.

100. Карамаева, А. С. Показатели естественной резистентности телят разных пород / А. С. Карамаева, В. В. Зайцев // Известия нижеволжского агроуниверситетского комплекса. – 2011. – № 1. – С. 150-153.

101. Карамов, Э.В. Молекулярные механизмы врожденного иммунитета. Часть 1. Взаимодействие адаптивного и врожденного иммунитета и система распознавания антигенов / Э.В. Карамов, Р.М. Хаитов // Физиология и патология иммунной системы. 2010. – Т. 14, № 11. – С. 3-25.

102. Каратаев, А.Е. Боли и воспаление. Часть 1. Патогенетические аспекты / А.Е. Каратаев, Д.Е. Каратаев, О.С. Давыдов // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54(6). – С. 693-704.

103. Карпова, М.И. Клинико-патогенетические аспекты головной боли / М.И. Карпова, В.В. Макарова, О.В. Сероусова // Основные достижения научных школ ЮУГМУ. Сборник материалов научно-практической конференции, посвященной 70-летию Южно-Уральского государственного медицинского университета. – Челябинск, 2014. – С. 72-74.

104. Кассиль, Г.Н. Наука о боли / Г.Н. Кассиль. – Москва: Наука, 1975. – 400 с.
105. Каттерал, У. Местные анестетики / У. Каттерал, К. Мэки // Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. – Москва, 2006. – С. 291-306.
106. Качина, И.И. Влияние агониста Бета – адренорецепторов гексопреналина сульфата *in vitro* на фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови здоровых людей / И.И. Качина, Д.Ю. Шилов, Ю.И. Шилов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2012. – № 1. – С. 72-73.
107. Кашкин, К.П. Белки системы комплемента: свойства и биологическая активность / К.П. Кашкин, Л.Л. Дмитриева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2000. – № 7. – С. 25.
108. Киричук, В.Ф. Влияние окситоцина на фибринолиз и состояние калликреин-кининовой системы / В.Ф. Киричук, М.Б. Бурова // Проблемы эндокринологии. – 1989. – Т. 35, № 2. – С. 81–84.
109. Киселева Е.П. Метод автоматизированного учета НСТ-теста / Е.П. Киселева, А.В. Полевщиков // Клиническая лабораторная диагностика. 1994. – № 4. – С. 27-29.
110. Князева, Л.И. Показатели иммунного статуса, ригидности сосудистой стенки и их динамика на фоне терапии у больных подагрой с метаболическим синдромом / Л.И. Князева, О.Б. Ершова, В.Е. Ивакин, И.И. Горяйнов, Е.А. Масалова // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2013. – № 11(154). – С.107-112.
111. Йегера, Л. Клиническая иммунология и аллергология в 3 томах. Под ред. Л. Йегера. Т. 1: Москва: Медицина, 1990. – 528 с. Т. 2: Москва: Медицина, 1986. – 512 с. Т. 3: Москва: Медицина, 1990. – 528 с.
112. Коваленко Т.И. Влияние полиаксидония на содержание компонента С3 комплемента у крыс разного возраста при генерализованном воспалительном процессе / Т.И. Коваленко, Е.М. Климова, В.В. Минухин,

А.Н. Кузьменко // *Wschodnioeuropejskie czasopismo naukowe*. – 2015. – Т. 2, № 3. – С.121-124.

113. Коваленко, Е.И. Влияние пероксида водорода на способность нейтрофилов генерировать активные формы кислорода и хлора и секретировать миелопероксидазу *in vitro* / Е.И. Коваленко, Г.Н. Семенкова, С.Н. Черенкевич // *Цитология*. – 2007. – Т. 49, № 10. – С. 839-847.

114. Ковалёва, Ф.Ф. Определение лизоцима и белка в ротовой жидкости, как фактора психоэмоционального состояния / Ф.Ф. Ковалёва, А.В. Рогулев // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. – 2020. – № 1. – С.55-59.

115. Кокряков, В.Н. Современная концепция об антимикробных пептидах как молекулярных факторах иммунитета / В.Н. Кокряков, Г.М. Алешина, О.В. Шамова, Д.С. Орлов, Ю.В. Андреева // *Медицинский академический журнал*. – 2010. – Т.10, №4. – С. 149-157

116. Колесникова, Е.В. Особенности врожденного иммунитета у беременных с различными вариантами течения хронической ФПН / Е.В. Колесникова, Р.А. Ханферьян, И.И. Куценко, Н.В. Колесникова, Е.И. Кравцова, Г.А. Чудилова, Л.В. Ломтатидзе // *Российский иммунологический журнал*. – 2012. – Т.6(14), №2(1). – С.77-78.

117. Колесникова, Н.В. Ранние и отдаленные эффекты влияния экзогенного гидрокортизона на систему нейтрофильных гранулоцитов лабораторных мышей / Н.В. Колесникова, И.В. Нестерова, Г.А. Чудилова // *Гематология и трансфузиология*, – 1999. – Т.44, №5. – С.36-40.

118. Кольцов И.П. Соотношение стабильности лизосомных мембран (сЛМ), секреции и синтеза лизоцима и уровня секреции *il-8* моноцитов крови у здоровых и больных с аллергической и холинэргической крапивницей / И.П. Кольцов, И.Н. Дубняк, Е.А. Мальцева, Н.С. Дубняк, И.А. Храмова, А.С. Шаронов. // *Дальневосточный медицинский журнал*, – 2010. – №4. – С. 21-23.

119. Комиссинская, Л.С. Система комплемента в условиях различных методов многокомпонентной общей анестезии у больных желчнокаменной

болезнью в периоперационном периоде. / Л.С. Комиссинская, А.И. Конопля, С.А. Сумин // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2012. – № 4. – С. 56-60.

120. Корнева, Е.А. Нейроиммунофизиология вчера и сегодня /Е.А. Корнева // Клиническая патофизиология. – 2016. – Т. 22, № 1. – С. 7-19.

121. Корпачева, О.В. Влияние боли и кровопотери на реакцию сердечно – сосудистой системы и танатогенез при экспериментальном ушибе сердца / О.В. Корпачева // Политравма. – 2007. – №4. – С. 11-15.

122. Кочетова, О.В., Состояние метаболических процессов и фагоцитарной системы крыс в экспериментальной модели / О.В. Кочетова, К.А. Сидорова, Н.А. Татарникова // Ученые записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана. – 2019. – №3. – С. 145-149.

123. Красовский, В.С. Биомаркеры регуляции иммунного гомеостаза в печени / В.С. Красовский, А.К. Ажикова, Л.Г. Сентюрова, Б.В. Фельдман, М.А. Самотруева // Астраханский медицинский журнал. – 2020. – Т. 15, № 1. – С. 73-84.

124. Крыжановский, Г.Н. Нейроиммунопатология: Руководство / Г.Н. Крыжановский, С.В. Магаева, С.В. Макаров, Р.И. Сепиашвили – Москва: Институт общей патологии и патофизиологии РАМН, 2003. – 406 с.

125. Крыжановский, Г.Н. Патологические интеграции нервной системы / Г.Н. Крыжановский // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2000. – Т. 129, № 2. – С. 124-128.

126. Крыжановский, Г.Н. Патофизиология нейроиммунных взаимодействий / Г.Н. Крыжановский, С.В. Магаева // Патогенез. – 2010. – № 1. – С. 4-9.

127. Кузнецова, Е.А. Влияние хронической головной боли на состояние когнитивных процессов (по данным методики Р300) / Е.А. Кузнецова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2013. – №5-3(12). – С. 63-66.

128. Кузнецова, Л.Н. Адаптационные реакции организма: связь с функциональной активностью, возможности коррекции: автореф. дисс. ... доктор мед. наук / Л.Н. Кузнецова. – Москва, 2010. – 39 с.

129. Кузнецова, Т.А. Влияние биоактивных остеогенерирующих покрытий, формируемых на металлических имплантатах, на функциональную активность клеток врожденного иммунитета / Т.А. Кузнецова, Т.С. Запорожец, Т.П. Смолина, Н.Н. Беседнова, А.В. Пузь, С.Л. Синебрюхов, С.В. Гнеденков // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – №11-2. – С. 212-215.

130. Кузьменко, Е.В. Фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови крыс с различной реакцией на стресс / Е.В. Кузьменко, Н.А. Никифорова, М.О. Иваненко // Вестник харьковского Национального Университета им. В.Н. Каразина. Серия: Биология. – 2010. – № 905, выпуск 11. – С. 173-177.

131. Кукушкин, М.Л. Ноципластическая боль - новый дескриптор или упрощенный взгляд на проблему боли? / М.Л. Кукушкин, Н.Н. Яхно, М.В. Чурюканов, О.С. Давыдов, Г.Е. Шевцова // Российский журнал боли. – 2018. – № 2(56). – С. 269-270.

132. Курушина, О.В. Медицинские и социальные факторы повышения качества жизни пациентов с хронической болью: автореф. дисс. ... доктор мед. наук / О.В. Курушина. – Волгоград, 2011. – 48 с.

133. Кушнарера, М.В. Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей раннего возраста / М.В. Кушнарера, Т.В. Виноградова, Е.С. Кешишян, В.В. Парфенов, В.Д. Кольцов, Г.С. Брагина, О.В. Паршина, Т.С. Гусева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, №3. – С. 12-21.

134. Кучер, А.Н. Нейрогенное воспаление: биохимические маркеры, генетический контроль и болезни / А.Н. Кучер // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – № 19 (2). – С. 171-181.

135. Лаврова, К.М. Возрастные особенности активности фагоцитоза организма овец / К.М. Лаврова // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им Н.Э. Баумана. – Казань, 2010. – Выпуск 202. – С. 114-116.

136. Ланин, Д.В. Влияние агониста бета-адренорецепторов тербуталина сульфата на фагоцитарную активность лейкоцитов периферической крови крыс при экспериментальном тиреотоксикозе / Д.В. Ланин, Ю.И. Шилов // Вестник Уральской медицинской академии науки. – 2006. – № 3-1 (14). – С. 40-42.

137. Лахтин, М.В. Система комплемента – коммуникатор иммунитета человека / М.В. Лахтин, В.М. Лахтин, С.С. Афанасьев // Современный научный вестник. – 2013. – Т.1, №1. – С. 64-73.

138. Мягкова, М.А. Исследование показателей гуморального иммунитета для оценки хронической боли / М.А. Мягкова, А.И. Левашова, Л.Ф. Панченко // Доклады Академии наук. – 2019. – Т.485, № 5. – С. 629–633.

139. Леви Д. Адренорецепторы, их стимуляторы и блокаторы // В кн.: Эндокринология. Под ред. Н. Лавина. Пер. с англ. М: Практика, 1999. - С. 54-60.

140. Лесной, И.И. Особенности восприятия боли у женщин / И.И. Лесной, Л.В. Климчук, И.Н. Лесная // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – №8. – С. 68-71.

141. Малиновская, В.В. Онтогенез системы интерферона и проблемы терапии в неонатальном периоде // Сборник научных статей к 80-летию академика РАМН Феликса Ивановича Ершова «ИНТЕРФЕРОН – 2011». – 2012. – С. 35-51.

142. Мамылина, Н.В. Адаптационно-компенсаторные реакции в системе эритрон при экстремальном эмоционально-болевым стрессе: автореф. дисс. ... доктор биолог. наук / Н.В. Мамылина. – Челябинск, 2012. – 44 с.

143. Мамылина, Н.В. Влияние психоэмоционального стресса на показатели лейкоцитарного звена системы крови и их коррекция пептидными фракциями костного мозга / Н.В. Мамылина, А.А. Семченко // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2018. – Т. 16, № S1. – С. 95.

144. Маткина, О.В. Патогистологические изменения в тимусе и селезенке неинбредных белых крыс при остром стрессе / О.В. Маткина // *Пермский медицинский журнал.* – 2014. – Т. 31, №1. – С. 121-128.

145. Матуа А.З. Иммунный статус приматов в сравнительно-возрастном аспекте //автореф. дис...канд. биол. наук / А.З. Матуа. – Санкт-Петербург, 2010. – 24 с.

146. Матуа, А.З. Параметры врожденного и адаптивного иммунитета у неполовозрелых и молодых половозрелых павианов гамадрилов / А.З. Матуа, З.В. Шевцова, Н.В. Колесникова, А.А. Амичба, С.А. Ашуба // *Вопросы биологии и медицины и их значение для практического здравоохранения. Мат. науч.-практ. конферен., посвященной дню науки Абхазии.* – Сухум, 2009. – С. 39-45.

147. Маянский, А.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге / А.Н. Маянский, Д.Н. Маянский – Новосибирск: «Наука», 1983. – 256 с.

148. Маянский, А.Н. Часовые здоровья / А.Н. Маянский, Д.Н. Маянский. – Новосибирск: Наука, Сибирское отделение, 1987. – 175 с.

149. Мельников, В.И. Возможность коррекции метаболических изменений у спортсменов-гребцов в период интенсивных тренировок с помощью нутрицевтиков, обогащенных свободными аминокислотами / В.И. Мельников, Т.Н. Пивненко // *Журнал научных статей здоровье и образование в XXI веке.* – 2016. – Т.18, №8. – С. 101-107.

150. Мечников, И.И. Лекции о сравнительной патологии воспаления. Избранные произведения / И.И. Мечников. – Москва: Учпедгиз, 1956. – 416 с.

151. Мишланов В.Ю. Дефензины и другие противомикробные пептиды: роль нарушений белоксинтезирующей способности нейтрофилов в патогенезе заболеваний органов дыхания / В.Ю. Мишланов // Пульмонология. – 2014. – №3. – С. 104-112.

152. Морган-мл., Дж. Э. Клиническая анестезиология: пер. с англ. / Дж. Эдвард Морган-мл., С. Мэвил. – Москва-Санкт-Петербург: Издательство БИНОМ-Невский Диалект, 2001. – 396 с.

153. Морозов, В.И. Выявление миелопероксидазы нейтрофилов в скелетных мышцах крыс после мышечной деятельности / В.И. Морозов, П.В. Цыпленков, В.А. Рогозкин // Бюлл. exper. биол. мед. – 1989. – Т. 110, № 11. – С. 489-491.

154. Морозов, В.И. Выявление протеиназ нейтрофилов в скелетных мышцах крыс после мышечной деятельности / В.И. Морозов, Т.Н. Петрова // Укр. биохим. журн. – 1993. – Т. 65, № 4. – С. 40-44.

155. Мусин, Х.Г. антимикробные пептиды — потенциальная замена традиционным антибиотикам / Х.Г. Мусин // Инфекция и иммунитет. – 2018. – Т.8, №3. – С. 295-308.

156. Назаренко, Г.И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г.И. Назаренко, А.А. Кишкун. – Москва: Медицина, 2006. – 544 с.

157. Назаров, И.П. Патопфизиология болевых синдромов, принципы лечения (Сообщение1) / И.П. Назаров // Сибирское медицинское обозрение. – 2006. – № 4(41). – С. 102-107.

158. Назаров, П.Г. С-реактивный белок: фактор воспаления, связывающий и инактивирующий ацетилхолин / П.Г. Назаров, И.Б. Крылова, Н.Р. Евдокимова, Г.И. Нежинская, А.А. Бутюгов // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т.5, №4. – С. 32-35.

159. Наумов, А.В. С-реактивный белок / А.В. Наумов, Л.Т. Арцименя, Е.Ю. Биндич, Н.В. Наумова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета, 2010. - № 4 (32). – С. 3-11.

160. Нечипуренко, Н.И. Механизмы нейропатической боли / Н.И. Нечипуренко // Медицинские новости. – 2012. – № 3. – С. 6-10.

161. Никитина И.Г, Структура и функция кишечных дефензинов- α в норме и патологии / И.Г. Никитина, Ю.А. Букурова, Г.С. Краснов, Е.Н. Гринева, В.Л. Карпов, Н.А. Лисицын, С.Ф. Берестень // Молекулярная биология – 2012. – Т. 476, №1. – С 23-29.

162. Новиков Д.К. Оценка иммунного статуса / Д.К. Новиков, В.И. Новикова. – Витебск-Москва, 1996. – 282 с.

163. Нурашева, Э.Е. Метаболическая и поглотительная активность нейтрофилов у молодых и старых крыс в эксперименте / Э.Е. Нурашева // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2015. – Т. 15, № 4. – С. 102-104.

164. Овсянников, В.Г. Гуморальные и клеточные факторы врожденного иммунитета при раздражениях неантигенной природы. Сообщение II / В.Г. Овсянников, В.В. Алексеев, А.Е. Бойченко, А.В. Лабушкина, Н.С. Алексеева, М.В. Абрамова, Н.А. Алексеева // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2015. – № 4. – С. 4-13.

165. Овсянников, В.Г. Лизоцим – грани возможного / В.Г. Овсянников, Ю.Е. Торопкина, В.В. Краскевич, В.В. Алексеев, А.Е. Бойченко, Н.С. Алексеева, Д.А. Краскевич // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 3; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29903> (дата обращения: 01.03.2021).

166. Овсянников, В.Г. Мурамидаза в патогенезе острой соматической боли / В.Г. Овсянников, В.В. Алексеев, Н.С. Алексеева, Н.А. Алексеева, М.В. Абрамова, М.В. Бликян, Ю.Е. Лихачева, А.Е. Бойченко // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – №2. – С. 168.

167. Овсянников, В.Г. Острая боль и факторы врожденного иммунитета. Сообщение I / В.Г. Овсянников, В.В. Алексеев, А.Е. Бойченко, А.В. Лабушкина, Н.С. Алексеева, М.В. Абрамова, Н.А. Алексеева, А.В.

Епифанцев // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2015. – №2. – С. 9-15.

168. Овсянников, В.Г., Онтогенетические аспекты изменения активности лизоцима при острой соматической боли / В.Г. Овсянников, В.В. Алексеев, А.Е. Бойченко, М.В. Бликян, Н.С. Алексеева, М.В. Абрамова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – Т. 69, №11-12. – С. 17-23.

169. Овсянников, В.Г. Особенности реагирования С3 компонента комплемента при острой боли у крыс / В.Г. Овсянников, М.В. Абрамова, В.В. Алексеев, Ю.Е. Лихачева, Н.С. Алексеева, Н.А. Алексеева, А.Е. Бойченко // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2019. – №1. – С. 25-31.

170. Овсянников, В.Г. Очерки патофизиологии боли / В.Г. Овсянников. – Ростов-на-Дону: Цветная печать, 2003. – 148 с.

171. Овсянников, В.Г. Цитокиновый ансамбль при острой соматической боли / В.Г. Овсянников, А.Е. Бойченко, В.В. Алексеев, М.В. Бликян, Н.А. Алексеева, Т.А. Бойченко, Н.С. Алексеева // Цитокины и воспаление. – 2012. – Т. 11, №3 – С. 85.

172. Огнева, О.И. Сравнительная оценка действия искусственного освещения на этолого-иммунологические показатели в эксперименте / О.И. Огнева, О.А. Гизингер, М.В. Осиков, М.О. Матвеев // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2014. – №6-1. – С. 86-89.

173. Омельниева, Е.В. Изменение активности лейкоцитарных ферментов у женщин с физиологическим течением беременности / Е.В. Омельниева, Т.Д. Коваленко, С.Г. Нешин, Л.Н. Гришина, Н.И. Захарова // Журнал научных статей здоровье и образование в XXI веке. – 2012. – Т.14, №2. – С. 82-83.

174. Гизингер, О.А. Экспериментальный десинхроноз в условиях искусственного освещения и применения экзогенного мелатонина / О.А.

Гизингер, М.В. Осиков, О.И. Огнева // Полупроводниковая светотехника. – 2018. – №1(51). – С. 42-47.

175. Пастернак, Г.И. Оценка боли у новорожденных и детей раннего возраста / Г.И. Пастернак, М.Ю. Ткачева, Т.Е. Соболева // Медицина неотложных состояний. – 2013. – №4(51). – С. 31-36.

176. Патурова, И.Г. Хемилюминисцентный анализ фагоцитарной функции лейкоцитов периферической крови женщин при беременности и в родах. / И.Г. Патурова, А.Н. Худяков, О.Н. Соломина, О.О. Зайцева, Т.В. Полежаева // Вятский медицинский вестник. – 2015. – №2. – С. 92-93.

177. Петрищева, И.В. Уровень α – дефензинов 1-21 у пациентов с атопическим дерматитом / И.В. Петрищева, Н.Н. Цибков, Е.В. Фефелова, П.П. Теремков, Г.Н. Коряшкова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 4, часть 3. – С. 165-166.

178. Петров, С.В. Анализ разномодальных изменений параметров иммунитета в зависимости от клинического варианта неосложненного пиелонефрита во время беременности для его прогнозирования / С.В. Петров, С.П. Серегин, А.В. Новикова, Н.М. Агарков // Иммунопатология и клиническая иммунология. – 2014. – № 2. – С. 77-79.

179. Петров, Ю.А. Иммунологические аспекты невынашивания беременности / Ю.А. Петров, И.Г. Арндт, А.С. Бахтина // Главный врач Юга России. – 2021. – № 1(76). – С. 38-41.

180. Подгорбунских Т.В. Иммунологические показатели слюны у жителей Юного Урала: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Т.В. Подгорбунских – Челябинск, 2005. – 23 с.

181. Пожилова, Е.В. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки / Е.В. Пожилова, В.Е. Новиков, О.С. Левченкова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т.14, №2 – С. 13-21.

182. Покровский, В.И. Приобретенный иммунитет и инфекционный процесс / В.И. Покровский, М.М. Авербах, В.И. Литвинов, И.В. Рубцов. – Москва, 1979. – 280 с.

183. Полевщиков, А.В. Регуляция функций нейтрофилов крови С-реактивным белком и сывороточным амилоидом Р / А.В. Полевщиков, П.Г. Назаров, С.В. Козлов, Е.В. Галкина, Л.К. Берестовая // Физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 1996. – Т. 82, № 8-9. – С. 67-72.

184. Портнова, А.Г. Акмеология. Учебное пособие / А.Г. Портнова, Е.Л. Холодцева // – Кемерово: ГОУ ВПО "Кемеровский гос. ун-т", 2007. – 179 с.

185. Прищепа, А.В. Иммунология головной боли / А.В. Прищепа, А.Б. Данилов // Журнал неврологии и психиатрии. – 2017. – №5. – С. 94-102.

186. Прияткин, С.А. Лизоцим как биохимический показатель секреторной активности нейтрофилов крови при физической нагрузке: автореф. дисс. ... канд. биолог. наук / С.А. Прияткин. – Санкт-Петербург, 1999. – 16 с.

187. Прохоренко, И.О. Стресс и состояние иммунной системы в норме и патологии. Краткий обзор литературы / И.О. Прохоренко, В.Н. Германова, О.С. Сергеев // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2017. – № 1(25). – С. 82-90.

188. Рахматулина, Э.Х. Неинвазивные методы оценки стресс-индуцированных изменений гормонального и иммунного гомеостаза / Э.Х. Рахматулина, С.Н. Теплова, Д.А. Альтман // Вестник южно-уральского государственного университета. Серия: «Образование, здравоохранение, физическая культура», выпуск 18. – 2009. – №7(140) – С. 13-19.

189. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Москва: МедиаСфера, 2002. – 70 с.

190. Ревнивых, И.Ю. Состояние билиарной системы, иммунофизиологические особенности у лиц пожилого возраста: автореф. дисс. ... канд. биолог. наук / И.Ю. Ревнивых. – Тюмень, 2003. – 24 с.

191. Решетняк, В.К. Возрастные и половые различия восприятия боли / В.К. Решетняк, М.Л. Кукушкин // Клиническая геронтология. – 2003. – Т. 9, № 6. – С. 34-38.

192. Решетняк, В.К. Роль различных корковых структур головного мозга в восприятии боли / В.К. Решетняк, Д.В. Решетняк // Российский журнал боли. – 2014. – №1(42). – С. 21.

193. Решетняк, В.К. Современные представления о физиологической и патологической боли / В.К. Решетняк, М.Л. Кукушкин // Патогенез. – 2015. – Т. 13, №1. – С. 4-17.

194. Ройт, А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – Москва: Мир, 2000. – 582 с.

195. Саакян, Ю.В. Значение антимикробных пептидов при заболевании полости рта у детей с бронхиальной астмой / Ю.В. Саакян, В.М. Елизарова, Т.В. Виноградова, А.Н. Пампура // Российский стоматологический журнал. – 2015. – №1. – С. 52-56.

196. Сажина, Н.В. Деятельность пищеварительных желез и иммунологический профиль здорового человека в условиях эмоционального напряжения / Н.В. Сажина, А.В. Грязных // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 10-3. – С. 548-552.

197. Сазонов, В.Ф. Система боли. Нейрофизиология: учебник / Под ред. В.М. Смирнова. – Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2017. – С. 255-263.

198. Салимзянова, Т.Е. Переваривающая активность фагоцитов как критерий неспецифической реактивности организма / Салимзянова Т.Е. // Современные научные исследования и разработки. – 2017. – №7 (15). – С. 525-526.

199. Симбирцев, А.С. Цитокины – классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление – 2004. – Т.3, № 2. – С.16-22.

200. Спасова, А.П. Полиморфизм гена катехол-о-метилтрансферазы и боль / А.П. Спасова, О.Ю. Барышев, Г.П. Тихова // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 6-12.

201. Стагниева, И.В. Лицевая боль при риносинусите / И.В. Стагниева, А.С. Симбирцев // Актуальные вопросы оториноларингологии. Материалы межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов Сибири и Дальнего востока с международным участием "Актуальные вопросы оториноларингологии". – Благовещенск, 2017. – С. 122-126.

202. Старикова, Э.А. Изменения свойств эндотелиальных клеток линии EA.hy 926 под влиянием фактора некроза опухоли α , интерферона γ и интерлейкина-4 / Э.А. Старикова, И.С. Фрейдлин, Д.И. Соколов, С.А. Сельков // Иммунология. – 2005. – Т. 26, № 2. – С.83-87.

203. Степанова Е.С. Влияние переохлаждения на функциональную активность лейкоцитов: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Е.С. Степанова – Сыктывкар, 2010. – 20 с.

204. Стефани, Д.В. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста. Руководство для врачей / Д.В. Стефани, Ю.Е. Вельтищев – М: Медицина, 1996. – 384 с.

205. Супрун, Е.Н. Состояние иммунной системы в различные возрастные периоды / Е.Н. Супрун // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2013. – №4 (35). – С. 31-36.

206. Тарабрина, Ю.О. Оценка факторов врожденного иммунитета у больных сахарным диабетом 2 типа: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Ю.О. Тарабрина. – Челябинск, 2016. – 25 с.

207. Темурьянц, Н.А. Состояние симпатoadреналовой системы при изолированном и комбинированном с гипокинезией действием переменного

магнитного поля сверхнизкой частоты / Н.А. Темурьянц, В.С. Мартынюк, В.И. Малыгина // Физика живого. – 2007. – Т. 15, №2. – С. 40-48.

208. Токарев, А.Р. Нейро-цитокиновые механизмы острого стресса / А.Р. Токарев // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – № 3. – С. 194-204.

209. Титов, Л.П. Иммунология. Терминологический словарь / Л.П. Титов. – Москва: МИА, 2008. – 512 с.

210. Титова, Н.Д. Развитие системы иммунитета плода, новорожденного и детей раннего возраста / Н.Д. Титова // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2007. – № 4. – С. 38-46.

211. Токтосунов, Т.А. Особенности иммунной реактивности у жителей техногенной зоны / Т.А. Токтосунов, А.А. Собурова // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2020. – № 3. – С. 33-37.

212. Толстопятова, М.А. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии инфекционной патологии у новорожденных детей / М.А. Толстопятова, Г.А. Буслаева, И.Г. Козлов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2009. – Т. 87, №1. – С. 115-120.

213. Троценко, А.А. Влияние окружающей среды на неспецифический иммунитет жителей Республики Карелия и Мурманской области: автореф. дисс. ... канд. биолог. наук / А.А. Троценко. – Москва, 2011. – 24 с.

214. Троценко, А.А. Показатели резистентности организма человека как биоиндикатор качества окружающей среды / А.А. Троценко, Е.В. Будилова, Н.Г. Журавлева // Доклады по экологическому почвоведению. – 2013. – № 18. – С. 99.

215. Турицына, Е.Г. Возрастные особенности хемилюминесценции клеток крови перепелов. / Е.Г. Турицына, Г.В. Макарская, С.В. Тарских, П.Ю. Царев // Вестник Омского государственного аграрного университета. – 2016. – № 2 (22). – С. 181-186.

216. Ульянова, Л.И. Влияние алкогольной интоксикации на показатели врожденного иммунитета здоровых лиц / Л.И. Ульянова, Н.Б.

Гамалея, А.Г. Берзина, М.А. Ульянова // Наркология. – 2014. – Т. 13, № 4(148). – С. 47-51.

217. Фомина, Л.Л. Влияние кортизола на некоторые иммунологические показатели карпов / Л.Л. Фомина, Д.И. Берзина, Е.А. Пересторонина // Молочнохозяйственный вестник. – 2019. – № 2 (34). – С. 41-52.

218. Хаитов, Р. М. Иммунология: учебник / Р.М. Хаитов. - 3-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 496 с.

219. Хаитов, Р.М. Эволюция современных представлений о формировании ответной реакции организма на повреждение / Р.М. Хаитов, А.Б. Сагакянц // Физиология и патология иммунной системы. – 2011. – Т. 15, № 5. – С. 10-17.

220. Харкевич Д.А., Фармакология / Д.А. Харкевич. – Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 908 с.

221. Харченко, Ю.А. Адекватная оценка боли – залог ее успешного лечения / Ю.А. Харченко // Universum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журн. – 2014. – №4 (5).

222. Ходасевич, Л.С. Эндозкологическая реабилитация и лечение онкологических больных на курорте (обзор литературы) / Л.С. Ходасевич, Э.С. Худоев, И.О. Наследникова, А.Л. Ходасевич // Экология человека. – 2019. – №11. – С. 55-64.

223. Циркин, В.И. Роль нейтрофилов при физиологическом течении беременности, родов и ряде акушерских осложнений / В.И. Циркин, К.Ю. Анисимов, Т.В. Полежаева, О.О. Зайцева, А.Н. Худяков, О.Н. Соломина, С.В. Хлыбова, С.Л. Дмитриева, В.С. Понова // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2015. – № 4. – С. 75-86.

224. Черных, А.А. Метаболизм ароматических аминокислот при выраженной острой кратковременной экспериментальной нормобарической гипоксии у человека / А.А. Черных // Экология человека. – 2013. – № 7. – С. 59-64.

225. Четина, Е.В. Ассоциация болевого синдрома с уровнем экспрессии генов в крови больных остеоартрозом / Е.В. Четина, Г.А. Маркова, Е.А. Таскина, Е.П. Шарапова, Н.Г. Кашерова, Л.И. Алексеева, С.А. Макаров // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2016. – № 5. – С. 365-367.

226. Чистик, Т.В. Современные подходы к обезболиванию родов: что нового? /Т.В. Чистик // Медицина неотложных состояний. – 2016. – № 7(78). – С. 77-82.

227. Шевлюгин, Е.А. Математическая модель активации системы комплемента при участии контактной системы свертывания крови / Е.А. Шавлюгин, М.А. Ханин // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 1. – С. 172-178.

228. Шамова, О.В. Изучение молекулярно-клеточных основ цитотоксического действия антимикробных пептидов на опухолевые клетки / О.В. Шамова, Д.С. Орлов, Т.Ю. Пазина, Е.В. Ямщикова, С.Б. Орлов, М.С. Жаркова, Т.М. Гринчук, И.В. Арцибашева, В.А. Юхнев, В.Н. Кокряков // Фундаментальные исследования. – 2012. – №5, часть 1. – С. 207-212.

229. Шахматов, И.И. Влияние кратковременного стресса на гемостаз у крыс / И.И. Шахматов, В.И. Киселев // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. 91, № 4. – С. 464-467.

230. Шилов, Д.Ю. Влияние агонистов адренорецепторов *in vitro* на фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови крыс при остром стрессе и блокаде бета-адренорецепторов / Д.Ю. Шилов, В.А. Черешнев // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – № 2-1 (35). – С. 77-78.

231. Шилов, Д.Ю. Иммуномодулирующее действие соталола гидрохлорида при остром стрессе / Д.Ю. Шилов, Ю.И. Шилов // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 3(85), часть 2. – С. 337-342.

232. Шилов, Ю.И. Адренергические механизмы регуляции фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови при стрессе и

введении гидрокортизола / Ю.И. Шилов, Е.Г. Орлова, Д.В. Ланин // Иммунопатология, Аллергология, инфектология. – 2004. – №3. – С. 8-13.

233. Шилов, Ю.И. Адренергические механизмы регуляции фагоцитарной активности нейтрофилов, моноцитов и эозинофилов периферической крови крыс при остром стрессе / Ю.И. Шилов, Е.Г. Орлова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – № 5. – С. 563-566.

234. Шилов, Ю.И. Адренергические механизмы регуляции функций фагоцитирующих клеток периферической крови крыс при остром стрессе / Шилов Ю.И., Орлова Е.Г. // Медицинская иммунология. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 29-36.

235. Шилов, Ю.И. Изменение числа лимфоцитов, массы и клеточности органов лимфомиелоидного комплекса при остром стрессе и блокаде β – адренорецепторов / Ю.И. Шилов, Е.Г. Орлова // Вестник Пермского университета. – 2004. – № 2 – С. 177-181.

236. Шилова, Ю.А. Влияние стресса на активность лейкоцитов периферической крови / Ю.А. Шилова, Д.Ю. Шилов, Ю.И. Шилов // Успехи современного естествознания. – 2010. – № 7. – С.54-55.

237. Ширшев, С.В. Влияние женских половых стероидных гормонов на микробицидную активность нейтрофилов / С.В. Ширшев, И.В. Некрасова // Проблемы эндокринологии. – 2010. – Т. 56, № 1. – С. 26-30.

238. Ширшев, С.В. Хорионический гонадотропин как регулятор фагоцитарной активности моноцитов / С.В. Ширшев, С.А. Заморина // Медицинская иммунология. – 2011. – Т.3, №2. – С. 260.

239. Шубич, М.Г. Медиаторные аспекты воспалительного процесса / М.Г. Шубич, М.Г. Авдеева // Архив патологии. – 1997. – Т.59, № 2. – С.3-8

240. Щеплягина, Л.А. Механизмы иммунной защиты / Л.А. Щеплягина, И.В. Круглова // Русский Медицинский Журнал. – 2009. – № 11. – С. 14.

241. Ямщикова, Е.В. Биологическая активность обогащенных пролином пептидов системы врожденного иммунитета / Е.В. Ямщикова, Д.С. Орлов, Н.И. Колодкин, М.С. Жаркова, Т.Ю. Пазина, Г.А. Сакута, А.С. Трулев, В.Н. Кокряков, О.В. Шамова // Цитокины и воспаление. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 36-39.

242. Янкелевич, И.А. Динамика уровня кортикостерона и перераспределение клеток крови под действием антимикробного пептида дефенсина в условиях экспериментального стресса / И.А. Янкелевич, Г.М. Алешина, В.Н. Кокряков // Инновации в здоровье нации. Сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Санкт-Петербург, 2015. – С. 149-152.

243. Ярилин, А.А. Иммунологии / А.А. Ярилин – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

244. Яхно, Н.Н. Боль: руководство для врачей и студентов / Н.Н. Яхно. – Москва: МЕДпресс-информ, 2009. – 304 с.

245. Яхно, Н.Н. Новое определение боли международной ассоциации по изучению боли / Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкин, М.В. Чурюканов, О.С. Давыдов, М.А. Бахтадзе // Российский журнал боли. – 2020. – Т. 18, № 4. – С. 5-7.

246. Abernathy, T.J. The occurrence during acute infections of a protein not normally present in the blood: i. distribution of the reactive protein in patients' sera and the effect of calcium on the flocculation reaction with C polysaccharide of pneumococcus / T.J. Abernathy, O.T. Avery // J. Exp. Med. – 1941. – Vol. 73, № 2. – P. 173-182.

247. Agier, J. β -defensin strengthens antimicrobial peritoneal mast cell response / J. Agier, E. Brzezińska-Błaszczyk, S. Różalska, M. Wiktorska, S. Wawrocki, P. Żelechowska // J. Immunol. Res. – 2020. – Vol. 2020. – P. 5230172.

248. Ashraf-Ganjouei, A. The association between systemic inflammation and cognitive performance in healthy adults / A. Ashraf-Ganjouei, K. Moradi, S. Bagheri, M.H. Aarabi // J. Neuroimmunol. – 2020. – Vol. 345. – P. 577272.

249. Baral, P. Nociceptor sensory neurons suppress neutrophil and $\gamma\delta$ T cell responses in bacterial lung infections and lethal pneumonia / P. Baral, B.D. Umans, L. Li, A. Wallrapp, M. Bist, T. Kirschbaum, Y. Wei, Y. Zhou, V.K. Kuchroo, P.R. Burkett, B.G. Yipp, S.D. Liberles, I.M. Chiu // *Nat. Med.* – 2018. – Vol. 24(4). – P.417-426.

250. Barbieri, A. Can beta-2-adrenergic pathway be a new target to combat SARS-CoV-2 hyperinflammatory syndrome?-Lessons learned from cancer / A. Barbieri, N. Robinson, G. Palma, N. Maurea, V. Desiderio, G. Botti // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P.588724.

251. Belfer, I. Pain in women. / I. Belfer // *Agri.* – 2017. – Vol. 29(2). – P. 51-54.

252. Blyth, G.A.D. The network of colonic host defense peptides as an innate immune defense against enteropathogenic bacteria. / G.A.D. Blyth, L. Connors, C. Fodor, E.R.Cobo // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 965.

253. Bouferguene, S. The effect of age and pain on quantitative sensory testing measurements after moderate-to-severe traumatic brain injury: preliminary findings. / Bouferguene S., Lapierre A., Rainville P., Arbour C. // *Biol. Res. Nurs.* – 2020. – Vol. 22(3). – P. 341-353.

254. Brinkmann, V. Neutrophil extracellular traps: Is immunity the second function of chromatin? / V. Brinkmann, A. Zychlinsky // *J. Cell Biol.* – 2012. – Vol. 198(5). – P. 773-783.

255. Burgener, S.S. Neutrophil extracellular traps in host defense. / S.S. Burgener, K. Schroder // *Cold Spring Harb Perspect. Biol.* – 2020. – Vol. 12(7) – P. a037028.

256. Catala, E. Regional techniques in postoperative pain management / E. Catala, M. Genove, L. Aliaga // *Ads. VII-th Int. Symp. The Pain Clinic.* – Istanbul, 1996. – P. 20-23.

257. Chang, W.K. An investigation of the relationships between postoperative pain trajectories and outcomes after surgery for colorectal cancer /

W.K. Chang, Y.H. Tai, S.P. Lin, H.L. Wu, M.Y. Tsou, K.Y. Chang // *J. Chin. Med.* – 2019. – Vol. 82(11). – P. 865-871.

258. Chaplin, H., Jr. Review: the burgeoning history of the complement system 1888 - 2005 / H. Chaplin, Jr. // *Immunohematology.* – 2005. – Vol. 21(3). – P. 85-93.

259. Chessa, C. Antiviral and immunomodulatory properties of antimicrobial peptides produced by human keratinocytes / C. Chessa, C. Bodet, C. Jousselin, M. Wehbe, N. Lévêque, M. Garcia // *Front. Microbiol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1155.

260. Childress, M.A. Neck pain: initial evaluation and management / M.A. Childress, S.J. Stueck // *Am. Fam. Physician.* – 2020. – Vol. 102(3). – P.150-156.

261. Chirathaworn, C. IL-18: a suggested target for immunomodulation in chikungunya virus infection / C. Chirathaworn, J. Chansaenroj, P. Pongsuchart, Y. Poovorawan // *Arch. Virol.* – 2021. – Vol. 166(1). – P. 219-223.

262. Chojnowska, S. Salivary biomarkers of stress, anxiety and depression / S. Chojnowska, I. Ptaszyńska-Sarosiek, A. Kępka, M. Knaś, N. Waszkiewicz // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10(3) – P. 517.

263. Chu, C. Neuro-immune Interactions in the Tissues / C. Chu, D. Artis, I.M. Chiu. // *Immunity.* – 2020, – Vol. 17; 52(3) – P. 464-474.

264. Cobo, E.R. Antimicrobial Human β -Defensins in the Colon and Their Role in Infectious and Non-Infectious Diseases. / E.R. Cobo, K. Chadee // *Pathogens* – 2013. – Vol. 2. – P. 177-192.

265. Collins, L.G. Pain sensitivity, age and activity level in chronic schizophrenics and in normal adults / Collins L.G., Stone L.A. // *British Journal of Psychiatry.* – 1966. – Vol. 112. – P. 33-35.

266. Crofts, K.F. Challenges for the newborn immune response to respiratory virus infection and vaccination / K.F. Croft., M.A. Alexander // *Miller Vaccines (Basel).* – 2020. – Vol. 8(4) – P. 558.

267. DaCosta, M.L. The effect of laparotomy and laparoscopy on the establishment of spontaneous tumor metastasis. / M.L. DaCosta, H.R. Redmond, D.J. Bouchier-Hayes // *Surgery*. – 1998. – Vol. 124(3). – P. 516-525.

268. Dan, B. What do we know about pain in neonates? / B. Dan // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2020. – Vol. 62(11) – P.1228.

269. Davies, A.J. Cytotoxic Immunity in Peripheral Nerve Injury and Pain. / A.J. Davies, S. Rinaldi, M. Costigan, S.B. Oh // *Front Neurosci.* – 2020. – Vol. 14. – P. 142.

270. Defendi, F. The immunopathology of complement proteins and innate immunity in autoimmune disease / F. Defendi, N.M. Thielens, G. Clavarino, J.Y. Cesbron, C. Dumestre-Pérard // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2020. – Vol. 58(2) – P. 229-251.

271. Del Giudice, M. Rethinking IL-6 and CRP: Why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters. / M. Del Giudice, S.W. Gangestad // *Brain Behav. Immun.* – 2018. – Vol. 70. – P.61-75.

272. Diaz, K. Defensin-driven viral evolution / K. Diaz, C.T. Hu, Y. Sul, B.A. Bromme, N.D. Myers, K.V. Skorohodova, A.P. Gounder, J.G. Smith // *PLoS Pathog.* – 2020. – Vol. 16(11). – P. e1009018.

273. Dinakar, P. Pathogenesis of Pain / P. Dinakar, A.M. Stillman // *Semin Pediatr Neurol.* – 2016. – Vol. 23(3). – P.201-208.

274. Djuric, N. The contradictory effect of macrophage-related cytokine expression in lumbar disc herniations: a systematic review / N. Djuric, G.C.M. Lafeber, C.L.A. Vleggeert-Lankamp // *Eur. Spine J.* – 2020. – Vol. 29(7). – P.1649-1659.

275. Donaldson, D.M., Interrelationship between Serum Beta-Lysin, Lysozyme, and the Antibody-Complement System in Killing *Escherichia coli* / D.M. Donaldson, R.R. Roberts, H.S. Larsen, J.G. Tew // *Infect. Immun.* – 1974. – Vol. 10, № 3. – P. 657-666.

276. Drapkina, O.M. The role of the mLDL-induced activation of the complement system classical pathway and C3 expression stimulation in

atherosclerosis / O.M. Drapkina, B.B. Gegenava, V.V. Fomin // Ter Arkh. – 2018. – Vol. 90(4). – P.100-104.

277. El Tumi, H. Age-related changes in pain sensitivity in healthy humans: A systematic review with meta-analysis / H. El Tumi, M.I. Johnson, P.B.F. Dantas, M.J. Maynard, O.A.Tashani // Eur. J. Pain. – 2017. – Vol. 21(6). – P. 955-964.

278. Ellermeier, W. Gender differences in pain ratings and pupil reactions to painful pressure stimuli / W. Ellermeier, W. Westhal // Pain. – 1995. – Vol. 61. – P 435-439.

279. Engler, H. Stress burden and neuroendocrine regulation of cytokine production in patients with ulcerative colitis in remission. / H. Engler, S. Elsenbruch, L. Rebernik, J. Köcke, H. Cramer, M. Schöls, J. Langhorst // Psychoneuroendocrinology. – 2018. – Vol. 98. – P. 101-107.

280. Ericksen, B. Antibacterial activity and specificity of the six human{alfa}/ B. Ericksen, Z. Wu, W. Lu, R.I. Lehrer // Defensins. – 2005. – Vol. 49 (1). – P. 269-75.

281. Evans, S.E. Inducible innate resistance of lung epithelium to infection. / S.E. Evans, M.J. Tuvin, B.F. Dickey //Ann. Rev. Physiol. – 2010. – Vol. 72. – P. 413-435.

282. Field, T. Preterm newborn pain research review / T. Field // Infant. Behav. Dev. – 2017. – Vol. 49. – P. 141-150.

283. Filippova, L.V. Mechanism of Activation of Enteric Nociceptive Neurons via Interaction of TLR4 and TRPV1 Receptors. / L.V. Filippova, A.V. Fedorova, A.D. Nozdrachev // Doklady Biological Sciences. – 2018. – Vol. 479(1). – P. 44-46.

284. Fingerhut, L. What is the evolutionary fingerprint in neutrophil granulocytes? / L. Fingerhut, G. Dolz, N. de Buhr // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21(12). – P. 4523.

285. Ganz, S. Inhaltsstoffe des bovinen Kolostrums – eine Übersicht [Substances in the bovine colostrum - a survey]. / S. Ganz, M. Bülte, Z. Gajewski,

A. Wehrend // Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere. – 2018. – Vol. 46(3) – P. 178-189.

286. Ganz, T. Defensins. Natural peptide antibiotics of human neutrophils / T. Ganz, M.E. Selsted, D. Szklarek, S.S. Harwig, K. Daher, D.F. Bainton, R.I. Lehrer // The Journal of clinical investigation. – 1985. – Vol. 76, № 4. – P. 1427-1435.

287. Generaal, E. Basal inflammation and innate immune response in chronic multisite musculoskeletal pain / E. Generaal, N. Vogelzangs, G.J. Macfarlane, R. Geenen, J.H. Smit, J. Dekker, B.W.J.H. Penninx // Pain. – 2014. – Vol. 155, № 8. – P. 1605-1612.

288. Gillum, T. Exercise increases lactoferrin, but decreases lysozyme in salivary granulocytes. / T. Gillum, M. Kuennen, Z. McKenna, M. Castillo, A. Jordan-Patterson, C. Bohnert // Eur. J. Appl. Physiol. – 2017. – Vol. 117(5). – P. 1047-1051.

289. Ginsburg, I. Cationic polyelectrolytes: a new look et Their possible roles as stimulators of respiratory burst in leukocytes, in bacteriolysis, and as modulators of immune- complex diseases (a review hypothesis) / I. Ginsburg // Inflammation. – 1987. – Vol. 11, №4. – P. 489-515.

290. Girardi, G. Essential role of complement in pregnancy: from implantation to parturition and beyond / G. Girardi, J.J. Lingo, S.D. Fleming, J.F. Regal // Front Immunol. – 2020. – Vol. 11. – P. 1681.

291. Gitlin, D. Development of gamma G, gamma A, gamma M, beta IC-beta IA, C 1 esterase inhibitor, ceruloplasmin, transferrin, hemopexin, haptoglobin, fibrinogen, plasminogen, alpha 1-antitripsin, orosomuroid, beta-lipoprotein, alpha 2-macroglobulin, and prealbumin in the human conceptus / D. Gitlin, A. Biasucci // J. Clinical Invest. – 1969. – Vol. 48(8). – P. 1433-1446.

292. González-Roldán, A.M. Age-related changes in pain perception are associated with altered functional connectivity during resting state / A.M. González-Roldán, J.L. Terrasa, C. Sitges, M. van der Meulen, F. Anton, P. Montoya // Front Aging Neurosci. – 2020. – Vol. 12. – P. 116.

293. Grossowicz, N. Methods for determination of lysozyme activity / N. Grossowicz, M. Ariel // *J. Wiley Sons.* – 1981. – Vol. 29. – P. 435-446.

294. Guani-Guerra, E. Antimicrobial peptides: general overview and clinical implications in human health and disease / E. Guani-Guerra, T. Santos-Mendoza, S.O. Lugo-Reues, L.M. Teran // *Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 135, iss. 1. – P. 1-11.

295. Guinsburg, R. Differences in pain expression between male and female newborn infants / R. Guinsburg, C. de Araújo Peres, M.F. Branco de Almeida, R. de Cássia Xavier Balda, R. Cássia Berenguel, J. Tonelotto, B.I. Kopelman // *Pain.* – 2000. – Vol. 85, № 1-2. – P. 127-133.

296. Hamad, O.A. Contact activation of C3 enables tethering between activated platelets and polymorphonuclear leukocytes via CD11b/CD18 / O.A. Hamad, I. Mitroulis, K. Fromell, H. Kozarcanin, T. Chavakis, D. Ricklin, J.D. Lambris, K.N. Ekdahl, B. Nilsson // *Thromb Haemost.* – 2015. – Vol. 114(6). – P. 1207-1217.

297. Hammami, S. Evaluation of pro-inflammatory cytokines in frail Tunisian older adults / S. Hammami, I. Ghzaïel, S. Hammouda, N. Sakly, M. Hammami, A. Zarrouk // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15(11). – P. e0242152.

298. Hancock, R.E. The immunology of host defence peptides: beyond antimicrobial activity / R.E. Hancock, E.F. Haney, E.E. Gill // *Nat. Rev. Immunol.* – 2016. – Vol. 16 (5). – P. 321-334.

299. Hankiewicz J., Swierczek E. Lysozyme in human body fluids / J. Hankiewicz, E. Swierczek // *Clin. Chem. acta.* – 1974. – Vol. 57. – P. 205-209.

300. Hansen, N.E. Lysozyme turnover in man / N.E. Hansen, H. Karle, V. Andersen, K. Olgaard // *J. Clin. Invest.* – 1972. – Vol. 51, № 5. – P. 1146-1155.

301. Hart, P.C. C-reactive protein and cancer-diagnostic and therapeutic insights / P.C. Hart, I.M. Rajab, M. Alebraheem, L.A. Potempa. // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 595835.

302. Heinrich, P.C. Interleukin-6 and the acute phase response / P.C. Heinrich, J.V. Castell, T. Andus // *Biochem. J.* – 1990. – Vol. 265. – P. 621-636.

303. Heumann, D. Immunomodulation by alpha2-macroglobulin and alpha2-macroglobulin proteinase complexes: the effect on the T lymphocyte response. / D. Heumann, T.L. Visher // *Eur. J. Immunol.* – 1988. – № 18. – P. 755.

304. Hirsch, J.G. Phagocytin: A bactericidal substance from polymorphonuclear leucocytes / J.G. Hirsch // *J. Exp. Med.* – 1956. – Vol. 103. – P. 589-611.

305. Hitier, M. Effects of electrical stimulation of the rat vestibular labyrinth on c-Fos expression in the hippocampus / Hitier M., Sato G., Zhang Y.F., Besnard S., Smith P.F. // *Neurosci Lett.* – 2018. – Vol. 677 – P. 60-64.

306. Höftberger, R. Neuroimmunology: an expanding frontier in autoimmunity / R. Höftberger // *Front Immunol.* – 2015. – № 6. – P. 206.

307. Holly, M.K. Defensins in viral infection and pathogenesis. / M.K. Holly, K. Diaz, J.G. Smith // *Annu. Rev. Virol.* – 2017 – Vol. 4(1). – P. 369-391.

308. Hu, J. Localization and measurement of corticostatin-1 in nonpregnant and pregnant rabbit tissues during late gestation / J. Hu, S. Jothy, S. Solomon // *Endocrinology.* – 1993. – Vol. 132, №6. – P. 2351-2359.

309. Huang, J. Hyperactivity of innate immunity triggers pain via TLR2-IL-33-mediated neuroimmune crosstalk. / J. Huang, M.A. Gandini, L. Chen, S. M'Dahoma, P.L. Stemkowski, H. Chung, D.A. Muruve, G.W. Zamponi // *Cell Rep.* – 2020. – Vol. 6, № 33(1). – P. 108233.

310. Hüllemann, P. Clinical Manifestation of Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain in Different Age Groups: Low Back Pain in 35,446 Patients / P. Hüllemann, T. Keller, M. Kabelitz et al. // *Pain Pract.* – 2018. – Vol. 18(8). – P. 1011-1023.

311. Hurliman, J. The liver as the site of C-reactive protein formation / J. Hurliman, G.J. Thorbecke, G.M. Hochwald // *Journal of Experimental Medicine.* – 1966. – Vol. 123. – P. 365-378.

312. Hutchinson, W.L. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values in the adult general population / W.L. Hutchinson, W.

Koenig, M. Fröhlich, M. Sund, G.D. Lowe, M. B. Pepys // *Clinical Chemistry*. – 2000. – Vol. 46, № 7 – P. 934-938.

313. Ilderbayeva, G. Study of immune status and the role of free - radical oxidation in organs and cells under the influence of gamma - radiation in the remote period / G. Ilderbayeva, A. Utegenova, L. Sadvokasova, R. Tuleutayeva, Z. Smailova, O. Akishpaeva, O. Ilderbayev, S. Abdisheva, S. Kalieva // *Life Science Journal*. – 2014. – Vol. 11, № 9s. – P. 235-238.

314. Ingawale, D.K. New insights into the novel anti-inflammatory mode of action of glucocorticoids. / D.K. Ingawale, S.K. Mandlik // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* – 2020. – Vol. 42(2). – P. 59-73.

315. Jahandideh, B. The pro-Inflammatory cytokines effects on mobilization, self-renewal and differentiation of hematopoietic stem cells. / B. Jahandideh, M. Derakhshani, H. Abbaszadeh, A. Akbar Movassaghpour, A. Mehdizadeh, M. Talebi, M. Yousefi // *Hum. Immunol.* – 2020, – Vol. 81(5). – P. 206-217.

316. Jiang, G.X. Electroacupuncture for pain relief in labour inhibits spinal p38 MAPK-mediated prostaglandin E2 release and uterine prostaglandin E2 receptor expression in rats / G.X. Jiang, Q.Y. Jiang, H.X. Mo, L. Li, M.Y. Wang // *Acupunct Med.* – 2019. – Vol. 37(2). – P. 116-124.

317. Jiang, W. Morin suppresses astrocyte activation and regulates cytokine release in bone cancer pain rat models / W. Jiang, Y. Wang, W. Sun, M. Zhang // *Phytother. Res.* – 2017. – Vol. 31(9). – P. 1298-1304.

318. Jones, A.W. Exercise, Immunity, and Illness. / A.W. Jones, G. Davison // *Muscle and Exercise Physiology*. – London UK: Elsevier, 2019. – P. 317-344.

319. Kamber, N. Neuroanatomie und Pathophysiologie des Schmerzes [Neuroanatomy and Pathophysiology of Pain Perception] / N. Kamber // *Ther. Umsch.* – 2020. – Vol. 77(6). – P. 239-245.

320. Keller, R. Macrophage-mediated natural cytotoxicity against various target cells in vitro. II. Macrophages from rats of different ages / R. Keller // *British Journal of Cancer*. – 1978. – Vol. 37, № 5. – P. 742-746.

321. Kerget, B. Evaluation of alpha defensin, IL-1 receptor antagonist, and IL-18 levels in COVID-19 patients with macrophage activation syndrome and acute respiratory distress syndrome / B. Kerget, F. Kerget, A. Aksakal, S. Aşkın, L. Sağlam, M. Akgün // *J. Med. Virol.* – 2021. – Vol. 93(4). – P.2090-2098.

322. Khammissa, R.A.G. Selected pathobiological features and principles of pharmacological pain management / R.A.G. Khammissa, R. Ballyram, J. Fourie, M. Bouckaert, J. Lemmer, L. Feller // *J. Int. Med. Res.* – 2020. – Vol. 48(5). – P. 300060520903653.

323. Kim, J. Human β -defensin 2 plays a regulatory role in innate antiviral immunity and is capable of potentiating the induction of antigen-specific immunity. / J. Kim, Y.L. Yang, S.H. Jang, Y.S. Jang // *Virol. J.* – 2018. – Vol. 15(1). – P. 124.

324. Klüter, T. The antimicrobial peptide lysozyme is induced after multiple trauma / T. Klüter, S. Fitschen-Oestern, S. Lippross, M. Weuster, R. Mentlein, N. Steubesand, C. Neunaber, F. Hildebrand, T. Pufe, M. Tohidnezhad, A. Beyer, A. Seekamp, D. Varoga // *Mediators Inflamm.* – 2014. – Vol. 2014 – P. 303106.

325. Koch, F. Heat stress directly impairs gut integrity and recruits distinct immune cell populations into the bovine intestine / F. Koch, U. Thom, E. Albrecht, R. Weikard, W. Nolte, B. Kuhla, Ch. Kuehn // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2019. – № 116(21). – P. 10333-10338.

326. Kwon, A.H. Genetics and gender in acute pain and perioperative opioid analgesia / A.H. Kwon, P. Flood // *Anesthesiol. Clin.* – 2020. – Vol. 38(2). – P. 341-355.

327. Lac, G. Saliva assays in clinical and research biology / G. Lac // *Pathol. Biol. (Paris)*. – 2001. – Vol. 49, № 8. – P.660-667.

328. Lagomarsino, V.N. Mechanisms of microbial-neuronal interactions in pain and nociception / V.N. Lagomarsino, A.D. Kostic, I.M. Chiu // *Neurobiol. Pain.* – 2020. – Vol. 9. – P. 100056.

329. Lautenbacher S., Peters J.H., Heesen M., Scheel J., Kunz M. Age changes in pain perception: A systematic-review and meta-analysis of age effects on pain and tolerance thresholds. *Neurosci Biobehav Rev.* – 2017. – Vol.75. – P. 104-113.

330. Lazzaro, B.P. Antimicrobial peptides: Application informed by evolution / B.P. Lazzaro, M. Zasloff, J. Rolf // *Science.* – 2020. – Vol. 368(6490). – P. eaau5480.

331. Lee, Y.C. Effect and treatment of chronic pain in inflammatory arthritis / Y.C. Lee // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2013. – Vol. 15, № 1. – P. 300.

332. Lees, C. Frailty hinders recovery from influenza and acute respiratory illness in older adults / C. Lees, J. Godin, J.E. McElhaney, S.A. McNeil, M. Loeb, T.F. Hatchette, J. LeBlanc, W. Bowie, G. Boivin, A. McGeer, A. Poirier, J. Powis, M. Semret, D. Webster, M.K. Andrew // *J. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 222(3). – P. 428-437.

333. Li, X. Relationship between liver injury and serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in patients with acute pancreatitis / X. Li, Y. Cao, Z. Liu, H. Chen, H. Mao // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* – 2019. – Vol. 29(3) – P. 287-289.

334. Lin, Q. Expression and functional characterization of a novel antimicrobial peptide: human beta-defensin 118 / Q. Lin, K. Xie, D. Chen, B. Yu, X. Mao, J. Yu, J. Luo, P. Zheng, Y. Luo, H. Yan, J. He // *Biomed. Res. Int.* – 2020. – Vol. 2020. – P.1395304.

335. Lindberg, F. P. Decreased resistance to bacterial infection and granulocyte defects in IAP-deficient mice / F.P. Lindberg, D.C. Bullard, T.E. Caver, H.D. Gresham, A.L. Beaudet, E.J. Brown // *Science.* – 1996. – Vol. 274. – P. 795-798

336. Lodge, K.M. The Impact of Hypoxia on Neutrophil Degranulation and Consequences for the Host / K.M. Lodge, A.S. Cowburn, W. Li, A.M. Condliffe // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – № 21(4) – P.1183.

337. Mashaghi, A. Neuropeptide substance P and the immune response / A. Mashaghi, A. Marmalidou, M. Tehrani, P.M. Grace, C. Pothoulakis, R. Dana. // *Cell Mol. Life Sci.* – 2016. – Vol. 73(22). – P. 4249-4264.

338. Maslyanko, R.P. The immune system and aging / R.P. Maslyanko, V.G. Stoyanovsky, L.Y. Vozhyk, M.S. Romanovich, O.I. Rapa // *Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького.* – 2014. – Т. 16, № 3 (60). – С. 376-394.

339. Massart, R. Overlapping signatures of chronic pain in the DNA methylation landscape of prefrontal cortex and peripheral T cells / R. Massart, S. Dymov, M. Millemcamps, M. Suderman, St. Gregoire, K. Koenigs, S. Alvarado, M. Tajerian, L.S. Stone, M. Szyf // *Scientific Reports.* – 2016. – № 6. – P. 19615.

340. Mayadas, T.N. The multifaceted functions of neutrophils / T.N. Mayadas, X. Cullere, C.A. Lowell // *Annu. Rev. Pathol.* – 2014. – Vol. 9 – P. 181-218.

341. Melnikov, I.S. Current position on the role of monomeric C-reactive protein in vascular pathology and atherothrombosis / I.S. Melnikov, S.G. Kozlov, O.S. Saburova, Y.N. Avtaeva, L.V. Prokofieva, Z.A. Gabbasov // *Curr. Pharm. Des.* – 2020. – Vol. 26(1) – P.37-43.

342. Melzak, R. Pain mechanism: a new theory / R. Melzak, P.D. Wall // *Science.* – 1965. – Vol. 150, № 3699. – P. 971-979.

343. Merle, N.S. Complement system Part I—Molecular mechanisms of activation and regulation. / N.S. Merle, S.E. Church, V. Fremeaux-Bacchi, L.T. Roumenina // *Front. Immunol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 262.

344. Merskey, H. Classification of chronic pain, second edition, IASP Task Force on Taxonomy / H. Merskey, N. Bogduk. – Seattle: IASP Press, 1994. – P. 209-2014.

345. Metzemaekers, M. Neutrophil chemoattractant receptors in health and disease: double-edged swords / M. Metzemaekers, M. Gouwy, P. Proost // *Cell Mol Immunol.* – 2020. – Vol. 17(5). – P. 433-450.

346. Mikkel, F. Prodefensins are matrix proteins of specific granules in human neutrophils / F. Mikkel, S. Kamp., J.B. Cowland // *J. Leukoc. Biol.* – 2005. – Vol. 8, №78. – P. 785-793.

347. Miller, M.E. Phagocyte function in the neonates: selected aspects / M.E. Miller // *Pediatrics.* – 1979. – Vol. 64. – P. 709-712.

348. Mócsai, A. Diverse novel functions of neutrophils in immunity, inflammation, and beyond. / A. Mócsai // *J. Exp. Med.* – 2013. – Vol. 210, № 7. – P. 1283–1290.

349. Mookherjee, N. Antimicrobial host defence peptides: functions and clinical potential. / N. Mookherjee, M.A. Anderson, H.P. Haagsman, D.J. Davidson // *Nat Rev Drug Discov.* – 2020. – Vol. 19(5). – P. 311-332.

350. Moutachakkir, M. Immunoanalytical characteristics of C-reactive protein and high sensitivity C-reactive protein. / M. Moutachakkir, A. Lamrani Hanchi, A. Baraou, A. Boukhira, S. Chellak // *Ann. Biol. Clin. (Paris).* – 2017. – Vol. 75(2). – P. 225-229.

351. Nakamura, K. Expression and localization of paneth cells and their α -defensins in the small intestine of adult mouse / K. Nakamura, Y. Yokoi, R. Fukaya, S. Ohira, R. Shinozaki, T. Nishida, M. Kikuchi, T. Ayabe // *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 570296.

352. Ngwa, D.N. C-reactive protein-based strategy to reduce antibiotic dosing for the treatment of pneumococcal infection / D.N. Ngwa, S.K. Singh, A. Agrawal // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 11. – P. 620784.

353. Nehring, S.M. C reactive protein / S.M. Nehring, A. Goyal, P. Bansal, B.C. Patel. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. – PMID: 28722873.

354. Nesarkigar, P.N. The complement system: history, pathways, cascade and inhibitors / P.N. Nesarkigar, B. Spiller, R. Chavez // *Eur. J. Microbiol. Immunol.* – 2012. – Vol. 2. – P. 103-111.

355. Nicholls, A.J. Activation of the sympathetic nervous system modulates neutrophil function / A.J. Nicholls, S. Wen Wen, P. Hall, M.J. Hickey, C.H.Y. Wong // *J. Leukoc. Biol.* – 2018. – Vol. 103. – P. 295-309.

356. Nieman, D.C. Potential impact of nutrition on immune system recovery from heavy exertion: a metabolomics perspective / D.C. Nieman, S.H. Mitmesser // *Nutrients.* – 2017. – Vol. 9(5). – P. 513.

357. Nieman, D.C. The compelling link between physical activity and the body's defense system / D.C. Nieman, L.M. Wentz // *J. Sport. Health Sci.* – 2019. – Vol. 8(3). – P. 201-217.

358. Ogbonna, A.C. Development of monosodium acetate-induced osteoarthritis and inflammatory pain in ageing mice / A.C. Ogbonna, A.K. Clark, M. Malcangio // *Age (Dordr).* – 2015. – № 37(3). – C. 9792.

359. Oshri, A. Harsh parenting and youth systemic inflammation: Modulation by the autonomic nervous system / A. Oshri, E.B. Duprey, S. Liu, K.B. Ehrlich // *Health Psychol.* – 2020. – Vol. 39(6). – P. 482-496.

360. Pardoux, É. Antimicrobial peptides as probes in biosensors detecting whole bacteria: a review / É. Pardoux, D. Boturyn, Y. Roupioz // *Molecules.* – 2020. – Vol. 25(8). – P. 1998.

361. Pepys, M.B. C-reactive protein: a critical update / M.B. Pepys, G.M. Hirschfield // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 111, № 12. – P. 1805-1812.

362. Perez, L. Acute phase protein response to viral infection and vaccination. / L. Perez // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2019. – Vol. 671 – P. 196-202.

363. Peters, B.M. Antimicrobial peptides: primeval molecules or future drugs? / B.M. Peters, M.E. Shirtliff, M.A. Jabra-Rizk // *PLoS Pathog.* – 2010. – Vol. 6, № 10. – P. e1001067.

364. Phoenix, D.A. Antimicrobial Peptides. Antimicrobial peptides: their history, evolution, and functional promiscuity / D.A. Phoenix, S.R. Dennison, F. Harris. – Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2013. – P. 1-38.

365. Pilely, K. C-reactive protein binds to cholesterol crystals and co-localizes with the terminal complement complex in human atherosclerotic plaques / K. Pilely, S. Fumagalli, A. Rosbjerg, N. Genster, M.O. Skjoedt, C. Perego, A.M.R. Ferrante, M.G. De Simoni, P. Garred // *Front Immunol.* – 2017. – Vol. 8. – P.1040.

366. Pinheiro da Silva, F. The dual role of cathelicidins in systemic inflammation / F. Pinheiro da Silva, M.C. Machado // *Immunol. Lett.* – 2017. – Vol. 182. – P. 57-60.

367. Plein, L.M. Opioids and the immune system - friend or foe / L.M. Plein, H.L. Rittner // *Br. J. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 175(14). – P. 2717-2725.

368. Pujol-Lereis, L.M. Interrelation between oxidative stress and complement activation in models of age-related macular degeneration / L.M. Pujol-Lereis, N. Schäfer, L.B. Kuhn, B. Rohrer, D. Pauly // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2016. – Vol. 854. – P. 87-93.

369. Raffaelli, W. Pain as a disease: an overview / W. Raffaelli, E. Arnaudo // *Journal of Pain Research.* – 2017. – Vol. 10. – P. 2003–2008.

370. Ragland, S.A. From bacterial killing to immune modulation: Recent insights into the functions of lysozyme. / S.A. Ragland, A.K. Criss // *PLoS Pathog.* – 2017. – Vol. 13(9). – P. e1006512.

371. Reddaway, J. Enduring neuroimmunological consequences of developmental experiences: From vulnerability to resilience. / J. Reddaway, N.M. Brydges // *Mol. Cell. Neurosci.* – 2020. – Vol. 109. – P. 103567.

372. Regmi, B. Possible implications of animal models for the assessment of visceral pain / B. Regmi, M.K. Shah // *Animal Model Exp. Med.* – 2020. – Vol. 3(3). – P. 215-228.

373. Relland, L.M. Behavioral and physiological signs for pain assessment in preterm and term neonates during a nociception-specific response: a systematic review / L.M. Relland, A. Gehred, N.L. Maitre // *Pediatr Neurol.* – 2019. – Vol. 90. – P.13-23.

374. Revel, M. Complement system: promoter or suppressor of cancer progression? / M. Revel, M.V. Daugan, C. Sautés-Fridman, W.H. Fridman, L.T. Roumenina // *Antibodies (Basel).* – 2020. – Vol. 9(4). – P. 57.

375. Richter, K. C-reactive protein stimulates nicotinic acetylcholine receptors to control ATP-mediated monocytic inflammasome activation / K. Richter, S. Sagawe, A. Hecker, M. Küllmar, I. Askevold, J. Damm, S. Heldmann, M. Pöhlmann, S. Ruhrmann, M. Sander, K.D. Schlüter, S. Wilker, I.R. König, W. Kummer, W. Padberg, A.J. Hone, J.M. McIntosh, A.T. Zakrzewicz, C. Koch, V. Grau // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P.1604.

376. Ricklin, D. Complement component C3 - The "Swiss Army Knife" of innate immunity and host defense / D. Ricklin, E.S. Reis, D.C. Mastellos, P. Gros, J.D. Lambris // *Immunol. Rev.* – 2016. – Vol. 274 (1). – P. 33-58.

377. Ricklin, D. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. / D. Ricklin, G. Hajishengallis, K. Yang, J.D. Lambris // *Nature immunology.* – 2010. – Vol. 11. – P. 785–797.

378. Ruhrmann, S. Trauma-induced long-term alterations of human T cells and monocytes-results of an explorative, cross-sectional study / S. Ruhrmann, E. Schneck, M. Markmann, J. Zink, T.S. Zajonz, C. Arens, F. Uhle, M. Sander, C. Koch // *Shock.* – 2020. – Vol. 53(1). – P. 35-42.

379. Saint-Pastou Terrier, C., Bone responses in health and infectious diseases: A focus on osteoblasts. / C. Saint-Pastou Terrier, P. Gasque // *J. Infect.* – 2017. – Vol. 75(4) – P. 281-292.

380. Sanapalli, B.K.R. Human beta defensins may be a multifactorial modulator in the management of diabetic wound / B.K.R. Sanapalli, V. Yele, R.S.R. Kalidhindi, S.K. Singh, M. Gulati, V.V.S.R. Karri // *Wound Repair Regen.* – 2020. – Vol. 28(3). – P. 416-421.

381. Scanzano, A. Adrenergic regulation of innate immunity: a review / A. Scanzano, M. Cosentino // *Front. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 171.

382. Scarnes, R.C. Antimicrobial factors of normal tissues and fluids. / R.C. Scarnes, D.W. Watson // *Bacteriol. Rev.* – 1957. – Vol. 21(4). – P. 273-294.

383. Scudiero, O. Human defensins: a novel approach in the fight against skin colonizing staphylococcus aureus. / O. Scudiero, M. Brancaccio, C. Mennitti, S. Laneri, B. Lombardo, M.G. De Biasi, E. De Gregorio, C. Pagliuca, R. Colicchio, P. Salvatore, R. Pero // *Antibiotics (Basel)*. – 2020. – Vol. 9(4). – P. 198.

384. Scudiero, O. Human defensins: a novel approach in the fight against skin colonizing staphylococcus aureus / O. Scudiero, M. Brancaccio, C. Mennitti, S. Laneri, B. Lombardo, M.G. De Biasi, E. De Gregorio, C. Pagliuca, R. Colicchio, P. Salvatore, R. Pero // *Antibiotics (Basel)*. – 2020. – Vol. 9(4). – P. 198.

385. Seringec Akkececi, N. The C-reactive protein/albumin ratio and complete blood count parameters as indicators of disease activity in patients with takayasu arteritis / N. Seringec Akkececi, G. Yildirim Cetin, H. Gogebakan, C. Acipayam // *Med. Sci. Monit.* – 2019. – Vol. 25. – P. 1401-1409.

386. Shah, R. Small Wonders: Peptides for Disease Control. / R. Shah, T.L. Chang // *American Chemical Society*. – 2012. – Vol. 1095. – *Defensins in Viral Infection*. – P. 137–171.

387. Shamova, O. Study of the toxic action of a proline-rich antimicrobial peptide ChBac3.4 on mammalian cells / O. Shamova, D. Orlov, T. Pazina, V. Kokryakov // *Abstracts of “New Antimicrobials Project 2nd Workshop: New Compounds & New Strategies for Antimicrobials”*, 25-26 May Trieste, Italy, 2012. – P. 44.

388. Sherrington, Ch.Sc. *The Integrative Action of the Nervous System: Mammalian Physiology* / Ch.Sc. Sherrington // Camb., 1916, в рус. пер. *Интегративная деятельность нервной системы*, Л., 1969.

389. Shilov, Ju.I. Role of adrenergic mechanisms in regulation of phagocytic cell functions in acute stress response / Ju.I. Shilov, E.G. Orlova // *Immunol. Lett.* – 2003. – Vol. 86. – P. 229-233.

390. Shimba, A. Control of immunity by glucocorticoids in health and disease / A. Shimba, K. Ikuta // *Semin. Immunopathol.* – 2020. – Vol. 42(6) – P. 669-680.

391. Shivshankar, P. Circadian Clock and Complement Immune System-Complementary Control of Physiology and Pathology? / P. Shivshankar, B. Fekry, K. Eckel-Mahan, R.A. Wetsel // *Front. Cell Infect. Microbiol.* – 2020. – № 10. – P. 418.

392. Singh, S.K. Functionality of C-reactive protein for atheroprotection. / S.K. Singh, A. Agrawal // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1655.

393. Solomon, J.B. Immunological milestones in the ontogeny / J.B. Solomon // *Developmental & Comparative Immunology* 2. – 1978. – Vol. 2, № 3. – P. 409-424.

394. Steinstraesser, L. Host defense peptides and their antimicrobial-immunomodulatory duality / L. Steinstraesser // *Immunobiology.* – 2010 – № 3. – P. 12.

395. Steinstraesser, L. Host defense peptides and then antimicrobial-immunomodulatory duality / L. Steinstraesser, U. Kraneburg, F. Jacobsen, S. Al-Benna // *Immunobiology.* – 2011. – Vol. 216, iss. 3. – P. 322-323.

396. Suarez, E.C. The cortisol: C-reactive protein ratio and negative affect reactivity in depressed adults / E.C. Suarez, J.S. Sundry // *Health Psychol.* – 2017. – Vol. 36(9). – P. 852-862.

397. Taub, A. Multi-center, double-blind, vehicle-controlled clinical trial of an alpha and beta defensin-containing anti-aging skin care regimen with clinical, histopathologic, immunohistochemical, photographic, and ultrasound evaluation. / A. Taub, V. Bucay, G. Keller, J. Williams, D. Mehregan // *J. Drugs Dermatol.* – 2018. – Vol. 17(4). – P. 426-441.

398. Tehrani, F.A. Induction of antimicrobial peptides secretion by IL-1 β enhances human amniotic membrane for regenerative medicine / F.A. Tehrani, K. Modaresifar, S. Azizian, H. Niknejad // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7(1). – P. 17022.

399. Teng, T.S. Neutrophils and immunity: from bactericidal action to being conquered / T.S. Teng, A.L. Ji, X.Y. Ji, Y.Z. Li // *J. Immunol. Res.* – 2017. – Vol. 3. – P. 4-11.

400. Tillett, W.S. Serological reaction in pneumonia with a non -protein somatic fraction of pneumococcus / W.S. Tillett, T. Fransic // *J. Exp. Med.* – 1930. – Vol. 52, № 4. – P. 561-571.

401. Tornesello, A.L. Antimicrobial peptides as anticancer agents: functional properties and biological activities / A.L. Tornesello, A. Borrelli, L. Buonaguro, F.M. Buonaguro, M.L. Tornesello // *Molecules.* – 2020. – Vol. 25(12). – P. 2850.

402. Ullah, N. Monomeric C-reactive protein regulates fibronectin mediated monocyte adhesion / N. Ullah, F.R. Ma, J. Han, X.L. Liu, Y. Fu, Y.T. Liu, Y.L. Liang, H. Ouyang, H.Y. Li // *Mol. Immunol.* – 2020. – Vol. 117. – P. 122-130.

403. Unruh, A.M. Gender variations in clinical pain experience (review) // *Pain.* – 1996. – Vol. 65, № 2-3. – P. 123-167.

404. Valle-Jiménez, X. Human platelets and megakaryocytes express defensin alpha 1. / X. Valle-Jiménez, A. Ramírez-Cosmes, A.S. Aquino-Domínguez, F. Sánchez-Peña, J. Bustos-Arriaga, M.L.Á. Romero-Tlalolini, H. Torres-Aguilar, J. Serafin-López, S.R. Aguilar Ruíz // *Platelets.* – 2020. – Vol. 31(3) – P. 344-354.

405. Vandendriessche, S. Complement receptors and their role in leukocyte recruitment and phagocytosis / S. Vandendriessche, S. Cambier, P. Proost, P.E. Marques // *Front. Cell Dev. Biol.* – 2021. – Vol. 9. – P. 624025.

406. Vasconcelos, E.S. Role of interleukin-6 and interleukin-15 in exercise / E.S. Vasconcelos, R.F. Salla // *MOJ Immunology.* – 2018. – Vol. 6(1). – P. 17-19.

407. Volanakis, J.E. Human C-reactive protein: Expression, structure, and function / J.E. Volanakis // *Mol. Immunol.* – 2001. – Vol. 38. – P. 189-197.

408. Wang G. Human antimicrobial peptides and proteins / G. Wang // *Pharmaceuticals*. – 2014. – Vol. 7, №5. – P. 545-594.

409. Wetterö, J. Pronounced diurnal pattern of salivary C-reactive protein (CRP) with modest associations to circulating CRP levels / J. Wetterö, von S. Löhneysen, F. Cobar, M. Kristenson, P. Garvin, C. Sjöwall // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 11 – P. 607166.

410. Wilson, S.S. Antiviral mechanisms of human defensins / S.S. Wilson, M.E. Wiens, J.G. Smith // *Journal of molecular biology*. – 2013. – Vol. 425, № 24. – P. 4965-4980.

411. Winter, J. Oncogenic relevant defensins: expression pattern and proliferation characteristics of human tumor cell lines / J. Winter, D. Kraus, J. Reckenbeil, R. Probstmeier // *Tumour Biol.* – 2016. – Vol. 37(6). – P.7959-7966.

412. Xu, D. Defensins: a double-edged sword in host immunity / D. Xu, W. Lu // *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 764.

413. Xu, M. Pain and the immune system: emerging concepts of IgG-mediated autoimmune pain and immunotherapies. / M. Xu, D.L.H. Bennett, L.A. Querol, L.J. Wu, S.R. Irani, J.C. Watson, S.J. Pittock, C.J. Klein // *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*. – 2020. – Vol. 91(2). – P. 177-188.

414. Yamaguchi, Y. Antimicrobial peptide defensin: Identification of novel isoforms and the characterization of their physiological roles and their significance in the pathogenesis of diseases / Y. Yamaguchi, Y. Ouchi // *Proc. Japan Acad. Ser. B*. – 2012. – Vol. 88. – P. 152-166.

415. Yamamotová, A. Endogenous antinociceptive system and potential ways to influence it. / A. Yamamotová // *Physiol Res*. – 2019. – Vol. 68, Suppl. 3. – P. 195-205.

416. Yasuda, G. Analysis of α -defensin 5 secretion in differentiated caco-2 cells: comparison of cell bank origin / G. Yasuda, M. Kobayashi, A. Kubota, K. Narumi, A. Furugen, Y. Saito, T. Satoh, N. Suzuki, K. Iseki // *Biol. Pharm. Bull.* – 2021. – Vol. 44(2). – P. 275-278.

417. Yockey, L.J. Interferons and proinflammatory cytokines in pregnancy and fetal development / L.J. Yockey, A. Iwasaki // *Immunity*. – 2018. – Vol. 49(3). – P. 397-412.

418. Yu, H.R. Roles of microRNA in the immature immune system of neonates. / H.R. Yu, L.H. Huang, S.C. Li // *Cancer Lett.* – 2018. – Vol. 433. – P.99-106.

419. Yu, J.C. Innate immunity of neonates and infants / J.C. Yu, H. Khodadadi, A. Malik, B. Davidson, ÉDSL Salles, J. Bhatia, V.L. Hale, B. Baban // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 30. – P. 1759.

420. Zhang, C. Complement C3a signaling facilitates skeletal muscle regeneration by regulating monocyte function and trafficking / C. Zhang, C. Wang, Y. Li, T. Miwa, C. Liu, W. Cui, W.C. Song, J. Du // *Nat. Commun.* – 2017. – Vol. 8(1). – P. 2078.

421. Zhao, X. LAMP: Database Linking Antimicrobial Peptides / X. Zhao, H. Wu, H. Lu, G. Li, Q. Huang // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, №6. – P. 1-6.

422. Zheng, J. Dual effects of human neutrophil peptides in a mouse model of pneumonia and ventilator-induced lung injury / J. Zheng, Y. Huang, D. Islam, X.Y. Wen, S. Wu, C. Streutker, A. Luo, M. Li, J. Khang, B. Han, N. Zhong, Y. Li, K. Yu, H. Zhang // *Respir. Res.* – 2018. – Vol. 19(1). – P. 190.

423. Zieliński, J. Pain assessment and management in children in the postoperative period: A review of the most commonly used postoperative pain assessment tools, new diagnostic methods and the latest guidelines for postoperative pain therapy in children / J. Zieliński, M. Morawska-Kochman, T. Zatoński // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2020. – Vol. 29(3). – P. 365-374.

424. Zilbauer, M. Expression of human beta-defensins in children with chronic inflammatory bowel disease. / M. Zilbauer, A. Jenke, G. Wenzel, J. Postberg, A. Heusch, A.D. Phillips, G. Noble-Jamieson, F. Torrente, C. Salvestrini, R. Heuschkel, S. Wirth // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5(10). – P. e15389-10.

ПРИЛОЖЕНИЯ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2529793

СПОСОБ ОЦЕНКИ ОСТРОЙ СОМАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

Патентообладатель(ли): *Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Ростовский Государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России) (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № **2012134766**

Приоритет изобретения **14 августа 2012 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **06 августа 2014 г.**

Срок действия патента истекает **14 августа 2032 г.**

*Врио руководителя Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Л.Л. Кирий



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2730944

**СПОСОБ МОДЕЛИРОВАНИЯ БОЛИ ПРИ РОДАХ НА
КРЫСАХ**Патентообладатель: *Алексеев Владимир Вячеславович (RU)*Авторы: *Алексеев Владимир Вячеславович (RU), Овсянников
Виктор Григорьевич (RU), Алексеева Наталья Сергеевна
(RU), Алексеева Наталья Алексеевна (RU), Абрамова Марина
Владимировна (RU), Лихачева Юлия Евгеньевна (RU),
Бойченко Александр Евгеньевич (RU)*

Заявка № 2019119132

Приоритет изобретения 19 июня 2019 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 26 августа 2020 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 19 июня 2039 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев



УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной и
воспитательной работе
ФГБОУ ВО КубГМУ

Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор

Т.В. Гайворонская

«10» _____ 2021 г.



АКТ

об использовании предложения в учебном процессе

1. Наименование предложения:

Комплексная оценка динамики реакции ряда факторов врожденного иммунитета в ответ на острую соматическую боль в онтогенезе.

2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: в рамках докторской диссертации «Развитие реакции гуморальных и клеточных факторов врожденного иммунитета на острую соматическую боль в онтогенезе у крыс»

3. Научные консультанты: профессор А.Х. Каде; профессор И.М. Быков

4. Исполнитель: доцент В.В. Алексеев.

5. Дата использования предложения: с апреля 2021 года.

6. Основные результаты использования и их практическая значимость:

Схема активации факторов врожденного иммунитета в ответ на острую соматическую боль у разных возрастных групп используется при чтении лекций и проведении практических занятий на кафедре общей и клинической патологической физиологии, а также расширяет знания обучающихся о влиянии боли на показатели врожденного иммунитета в онтогенезе.

Заведующий кафедрой
общей и клинической патологической физиологии
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

А.Х. Каде

Автор предложения

В.В. Алексеев

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной и
воспитательной работе
ФГБОУ ВО КубГМУ

Минздрава России

доктор медицинских наук,
профессор


Т.В. Гайворонская
« 12 » 2021 г.



АКТ

об использовании предложения в учебном процессе

1. Наименование предложения:

Комплексная оценка динамики реакции ряда факторов врожденного иммунитета в ответ на острую соматическую боль в онтогенезе.

2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: в рамках докторской диссертации «Развитие реакции гуморальных и клеточных факторов врожденного иммунитета на острую соматическую боль в онтогенезе у крыс»

3. Научные консультанты: профессор А.Х. Каде; профессор И.М. Быков

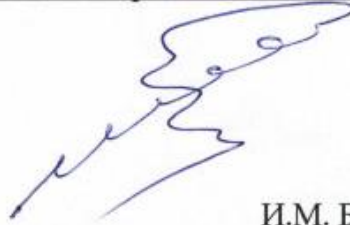
4. Исполнитель: доцент В.В. Алексеев.

5. Дата использования предложения: с апреля 2021 года.

6. Основные результаты использования и их практическая значимость:

Схема активации факторов врожденного иммунитета в ответ на острую соматическую боль у разных возрастных групп используется при чтении лекций и проведении семинарских занятий на кафедре фундаментальной и клинической биохимии, а также расширяет знания обучающихся о влиянии экстремального фактора (боли) на показатели врожденного иммунитета в различные возрастные периоды в рамках дисциплины «Клиническая биохимия».

Заведующий кафедрой
фундаментальной и клинической биохимии
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



И.М. Быков

Автор предложения



В.В. Алексеев

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской работе

ФГБОУ ВО КубГМУ

Минздрава России,

доктор медицинских наук,
профессор

А.Н. Редько

2021 г.



АКТ

об использовании предложения

1. Наименование предложения:

Комплексная оценка динамики реакции ряда факторов врожденного иммунитета в ответ на острую соматическую боль в онтогенезе.

2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: в рамках докторской диссертации «Развитие реакции гуморальных и клеточных факторов врожденного иммунитета на острую соматическую боль в онтогенезе у крыс»

3. Научные консультанты: профессор А.Х. Каде; профессор И.М. Быков

4. Исполнитель: доцент В.В. Алексеев.

5. Дата использования предложения: с апреля 2021 года.

6. Основные результаты использования и их практическая значимость:

Особенности реагирования факторов врожденного иммунитета (лизоцима, СРБ, С3 компонента комплемента, α -дефензинов и метаболической активности нейтрофилов) в ответ на острую соматическую боль позволяют учитывать варианты результатов исследования у разных возрастных групп.

Заведующая Центральной
научно-исследовательской лабораторией
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России,
кандидат медицинских наук, доцент

К.И. Мелконян

Автор предложения

В.В. Алексеев

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной работе
ФГБОУ ВО РостГМУ

Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор

 Н.В. Дроботя
« » 2021 г.



АКТ

об использовании предложения в учебном процессе

1. Наименование предложения:
Комплексная оценка динамики реакции ряда факторов врожденного иммунитета на острую соматическую боль в онтогенезе.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: в рамках докторской диссертации «Развитие реакции гуморальных и клеточных факторов врожденного иммунитета на острую соматическую боль в онтогенезе у крыс».
3. Научные консультанты: профессор А.Х. Каде, профессор И.М. Быков.
4. Исполнитель: доцент В.В. Алексеев.
5. Дата использования предложения: с апреля 2021 года.
6. Основные результаты использования и их практическая значимость:
Сведения о влиянии острой соматической боли на гуморальные и клеточные (нейтрофилы) факторы врожденного иммунитета в различные возрастные периоды используются при чтении лекций и проведении практических занятий на кафедре анестезиологии и реаниматологии, расширяют представления обучающихся и врачей об изменении факторов врожденного иммунитета при остром болевом воздействии в онтогенезе с целью прогнозирования развития патологического процесса.

И.о. зав. кафедрой анестезиологии и
реаниматологии ФГБОУ ВО РостГМУ
Минздрава России,
доктор медицинских наук



Е.А. Лебедева

Автор предложения



В.В. Алексеев

УТВЕРЖДАЮ
 Проректор по учебной работе
 ФГБОУ ВО РостГМУ
 Минздрава России,
 доктор медицинских наук,
 профессор

Н.В. Дроботя
 «2» 2021 г.



АКТ

об использовании предложения в учебном процессе

1. Наименование предложения:
Комплексная оценка динамики реакции ряда факторов врожденного иммунитета в ответ на острую соматическую боль в онтогенезе.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: в рамках докторской диссертации «Развитие реакции гуморальных и клеточных факторов врожденного иммунитета на острую соматическую боль в онтогенезе у крыс»
3. Научные консультанты: профессор А.Х. Каде, профессор И.М. Быков.
4. Исполнитель: доцент В.В. Алексеев.
5. Дата использования предложения: с апреля 2021 года.
6. Основные результаты использования и их практическая значимость:
Сведения о реакции факторов врожденного иммунитета на острую соматическую боль у разных возрастных групп используются при чтении лекций и проведении практических занятий на кафедре микробиологии и вирусологии № 2 и расширяют знания обучающихся о механизмах боли в онтогенезе.

Зав. кафедрой микробиологии и вирусологии №2
 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

 Г.Г. Харсеева

Автор предложения



В.В. Алексеев

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной работе
ФГБОУ ВО РостГМУ
Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор

Н.В. Дроботя
«2» 2021 г.

АКТ

об использовании предложения в учебном процессе

1. Наименование предложения:

Комплексная оценка динамики реакции ряда факторов врожденного иммунитета в ответ на острую соматическую боль в онтогенезе.

2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: в рамках докторской диссертации «Развитие реакции гуморальных и клеточных факторов врожденного иммунитета на острую соматическую боль в онтогенезе у крыс»

3. Научные консультанты: профессор А.Х. Каде; профессор И.М. Быков

4. Исполнитель: доцент В.В. Алексеев.

5. Дата использования предложения: с апреля 2021 года.

6. Основные результаты использования и их практическая значимость:

Схема активации факторов врожденного иммунитета в ответ на острую соматическую боль у разных возрастных групп используется при чтении лекций и проведении практических занятий на кафедре патологической физиологии и расширяет знания обучающихся о влиянии боли на врожденный иммунитет в онтогенезе.

Зав. кафедрой патологической физиологии
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



В.Г. Овсянников

Автор предложения



В.В. Алексеев

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач
НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ
Минздрава России



Ю.А. Порутчикова
2021 г.

АКТ

об использовании предложения в лечебном процессе

1. Наименование предложения:
Комплексная оценка динамики реакции ряда факторов врожденного иммунитета на острую соматическую боль в онтогенезе.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: в рамках докторской диссертации «Развитие реакции гуморальных и клеточных факторов врожденного иммунитета на острую соматическую боль в онтогенезе у крыс».
3. Научные консультанты: профессор А.Х. Каде, профессор И.М. Быков.
4. Исполнитель: доцент В.В. Алексеев.
5. Дата использования предложения: с апреля 2021 года.
6. Основные результаты использования и их практическая значимость:
Результаты исследования внедрены в практику работы врачей-педиатров клиники НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, г. Ростова-на-Дону, при прогнозировании исхода бактериальных осложнений у новорожденных в критическом состоянии. Результаты исследования заслуживают положительной оценки и могут быть исследованы в практике работы врача-педиатра в лечебно-профилактических учреждениях.

Заведующий отделением патологии новорожденных
НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
кандидат медицинских наук

К.И. Лазарева

Автор предложения

В.В. Алексеев

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач

НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ

Минздрава России



Ю.А. Порутчикова

2021 г.

АКТ

об использовании предложения в лечебном процессе

1. Наименование предложения:
Комплексная оценка динамики реакции ряда факторов врожденного иммунитета на острую соматическую боль в онтогенезе.
2. Наименование научно-исследовательской работы, в рамках которой разработано предложение: в рамках докторской диссертации «Развитие реакции гуморальных и клеточных факторов врожденного иммунитета на острую соматическую боль в онтогенезе у крыс».
3. Научные консультанты: профессор А.Х. Каде, профессор И.М. Быков.
4. Исполнитель: доцент В.В. Алексеев.
5. Дата использования предложения: с апреля 2021 года.
6. Основные результаты использования и их практическая значимость:
Результаты исследования внедрены в практику работы врачей-педиатров клиники НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, г. Ростова-на-Дону, при ранней диагностике развития бактериальных осложнений у новорожденных, находящихся в критических состояниях. Результаты исследования заслуживают положительной оценки и могут быть исследованы в практике работы врача-педиатра в лечебно-профилактических учреждениях.

Заведующий отделением патологии новорожденных
НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
кандидат медицинских наук

 К.И. Лазарева

Автор предложения

 В.В. Алексеев