



М.И. Коган¹, З.И. Микашинович², А.В. Шангичев¹,
И.И. Белоусов¹, Е.А. Черногубова²

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ БИОУПРАВЛЯЕМОЙ МАГНИТОЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ АБАКТЕРИАЛЬНОМ ПРОСТАТИТЕ

*Ростовский государственный медицинский университет,
1кафедра урологии ФПК и ППС,
2кафедра общей и клинической биохимии № 1,
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.
E-mail: dept_kogan@mail.ru*

Цель: оценка эффективности стандартной терапии и биоуправляемой МЛТ больных ХАП/СХТБ ША на основе определения активности ККС и НС.

Материалы и методы: оценивали эффективность стандартной (42 пациента – 1 группа) и биоуправляемой МЛТ (32 пациента – 2 группа) больных ХАП/СХТБ ША на основе определения активности ККС и НС.

Результаты: в крови больных 2-й группы на 38,8% снижается активность α_1 -ПИ ($p < 0,001$). В секрете простаты нормализуется активность α_2 -МГ и α_1 -ПИ и на 16,1% ($p < 0,001$) снижается ОАЭА. В эякуляте на фоне МЛТ нормализуется активность α_1 -ПИ и α_2 -МГ и содержание ПК, возрастает ОАЭА на 238,0% ($p < 0,001$). После лечения у пациентов 1-й группы продукция NO iNOS снизилось на 30,85% ($p < 0,001$) только в крови. В секрете простаты и эякуляте у больных 1-й группы сохранилась высокая активность iNOS. Во 2-й группе – содержание NO во всех биологических жидкостях нормализовалось. Положительный клинический эффект от лечения получен у 25 (78,0%) пациентов 2-й группы и у 24 (56,8%) больных 1-й группы ($p < 0,05$).

Заключение: применение биоуправляемой МЛТ позволяет повысить эффективность лечения больных с ХАП/СХТБ ША.

Ключевые слова: хронический абактериальный простатит, калликреин-кининовая система, оксид азота, биоуправляемая магнитолазерная терапия.

M.I. Kogan¹, Z.I. Mikashinovich², A.V. Shangichev¹,
I.I. Belousov¹, E.A. Chernogubova²

CLINIC-BIOCHEMISTRY BASIS APPLICATION OF BIOCONTROL MAGNETICLASER THERAPY OF CHRONIC ABACTERIAL PROSTATITIS

*Rostov State Medical University,
1Urology Department of Professional and Training Development Department,
2Department of General and Clinic Biochemistry № 1,
29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: dept_kogan@mail.ru*

Purpose: Determination of effectivity on the basis of estimation the activity KKS and NS in dynamics standard and biocontrol magneticlaser therapy patients with CAP/CPPS IIIA.

Materials and Methods: 1st group - 42 patients with standard therapy and 2nd group – patients with biocontrol MLT.

Results: In the blood of patients 2nd group the activity of α_1 -PI ($p < 0,001$) decrease on 38,8% with comparing relative parameters before treatment. In secret of prostate the activity of α_2 -MG and α_1 -PI became normal, and about 16,1% ($p < 0,001$) OAEA decreased. In sperm the activity of α_1 -PI and α_2 -MG became normal under MLT influence, and level of PK, the activity of OAEA increased about 238,0% ($p < 0,001$). After treatment in patients of 1st group production of NO iNOS decreased 30,85% ($p < 0,001$) in blood in comparing with relative parameter before treatment. In secret of prostate and sperm of patients 1st group retain high activity iNOS. In 2nd group level of NO in all experimental biological fluids became normal. Positive clinical effect from treatment 25 (78,0%) patients from 2nd group and 24 (56,8%) from 1st group ($p < 0,05$).

Summary: The employment of biocontrol MLT allow to increase effect of treatment patients with CAP/CPPS IIIA.

Keywords: chronic abacterial prostatitis, kallikrein-kinin system, oxide of nitrogen, biocontrol magneticlaser therapy.



Введение

Проблема диагностики и лечения хронического абактериального простатита/синдрома хронической тазовой боли (ХАП/СХТБ) остается неразрешенной, отсутствуют общепринятые критерии диагностики состояния, а существующие способы лечения имеют крайне низкую эффективность [1].

Одним из возможных направлений совершенствования эффективности терапии ХАП/СХТБ является исследование методик немедикаментозной терапии с применением физических факторов воздействия на организм больного, в частности лазеротерапии. Любой вид лазерного излучения оказывает как местное действие (на непосредственно облучаемые органы и ткани), так и генерализованное действие на весь организм в целом, что позволяет назвать его «фотобиоактивацией». Некоторое время тому назад было сделано предположение, что лазерное облучение может вызывать три различные фотохимические реакции: 1) фотоокисление липидов в клеточных мембранах; 2) фотореактивацию фермента супероксиддисмутазы (СОД), 3) фотолиз комплексов окиси азота (NO) [2]. Сочетание инфракрасного лазерного воздействия с магнитным полем, предложенное А.К. Полонским [3], способствовало значительному повышению эффективности лечения многих заболеваний. Хронобиологический подход к магнитолазеротерапии, реализованный в аппарате «РИКТА-05 Био», позволил учесть индивидуальные особенности биоритмов человека, снизив до минимума вероятность развития осложнений [4]. Вместе с тем, по мере развития методик лечения развивались исследования по разработке маркеров течения болезней.

Хорошо известно, что калликреин-кининовая система (ККС) является ключевой протеолитической системой, участвующей в регуляции широкого спектра физиологических функций организма и развитии многих патологических состояний, что предопределяет интерес к структурно-функциональным особенностям и молекулярной биологии отдельных компонентов этой системы, к молекулярным механизмам их взаимодействия и связи с другими системами регуляции, особенно при воспалении [5, 6].

В последние годы было показано, что особая роль в механизмах развития воспаления принадлежит NO [7, 8].

В связи с этим целью данного исследования явилась оценка эффективности биоуправляемой магнитолазеротерапии (БТ) при лечении больных ХАП/СХТБ ША на основе определения активности калликреин-кининовой и нитроксидергических систем.

Материалы и методы

Больные ХАП/СХТБ ША в возрасте от 20 до 58 лет (средний возраст больных составил 32,3±1,52 года) с длительностью заболевания от 5 до 14 лет (в среднем 6,2 года) были разделены на 2 группы. Первую группу (группа сравнения) составили 42 пациента с диагнозом ХАП/СХТБ ША, которым проводилось стандартное лечение, включающее назначение офлоксацина 400 мг 2 раза в день и доксозина 2 мг 2 раза в сутки в течение 1 месяца. Вторая группа (основная) - 32 пациента с теми же симптомами и диагнозом, что и в группе сравнения - получила комплексное лечение с использованием биоуправляемой МЛТ. В качестве контроля использовали лабораторные данные

18 здоровых мужчин. Обе группы были сопоставимы по возрасту и клиническим особенностям заболевания.

До начала лечения всем пациентам проведено комплексное обследование: оценка жалоб, сбор анамнеза, 4-х-пробирочная проба Meares-Stamey, ультразвуковое исследование простаты, для исключения урогенитальной инфекции – полимеразная цепная реакция соскоба из уретры. Проведена оценка симптомов методом анкетирования по шкалам Национального института здравоохранения США (NIH-CPSI) и Международной системы суммарной оценки симптомов нарушенного мочеиспускания (IPSS), по показаниям – комплексное уродинамическое исследование и цистоскопия. С помощью трансректального цветного дуплексного картирования простаты (ТЦДКП) изучена ее внутриорганная гемодинамика.

Из исследования были исключены пациенты с бактериальным простатитом, уретритом, с другими острыми и хроническими воспалительными процессами в тазу, также перенесшие операции на тазовых органах, и пациенты, имеющие неврологическую патологию.

Использовали аппарат «РИКТА-05 Био». Курс лечения включал ежедневные процедуры в течение 10 дней. МЛТ в режиме биоуправления проводили в утренние часы после обследования больных и диагностики их функционального состояния по величине отношения частоты пульса к частоте дыхания. При ишемических поражениях предстательной железы применяли режим 2 с увеличением амплитудной модуляции по пульсу относительно глубины модуляции по дыханию и тремору, а при венозном застое и отеке предстательной железы - в режиме 4 с относительным увеличением глубины амплитудной модуляции по сигналу с датчика дыхания. Зоны воздействия у больных ХАП/СХТБ ША: проекция предстательной железы со стороны лобка и облучение со стороны прямой кишки проекции простаты с помощью внутривагитальной ректальной насадки КОН-1. Длительность облучения зон - 120 сердечных сокращений.

До и через 1 месяц после начала лечения определяли показатели ККС и НС: активность калликреина (К) и содержание прекалликреина (ПК), общую аргинин-эстеразную активность (ОАЭА), α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ) и 2-макроглобулина (α_2 -МГ), продукцию NO макрофагальной NO-синтазой (iNOS) в сыворотке крови, секрете простаты и эякуляте у 74 больных с ХАП/СХТБ ША.

К и ПК отделяли от других сериновых протеиназ с помощью ионообменной хроматографии и определяли активность К и содержание ПК (после активации) и ОАЭА плазмы крови спектрофотометрическим методом по скорости гидролиза N-бензоил-L-аргинин этилового эфира, результаты выражали в миллиединицах (Мед/мл) [9]. Активность α_1 -ПИ и α_2 -МГ оценивали унифицированным спектрофотометрическим методом [10]. Активность ингибиторов выражали в ингибиторных единицах (ИЕ/мл). Компоненты ККС определяли вышеприведенными методами в секрете простаты после его разведения в соотношении 1:9 физиологическим раствором и в эякуляте после отделения сперматозоидов центрифугированием при 6000 оборотов в минуту в течение 15 минут. Продукцию NO мононуклеарными клетками крови оценивали по методике Ю.В. Шебзухова с соавторами [11] и выражали в [нМ/2 10⁵ клеток] 10⁻³.

Результаты лечения оценивали по данным анкетирования (шкала NIH-CPSI), результатам трансректального цветного дуплексного картирования простаты.



Статистический анализ полученных данных проводили с применением двухвыборочного t-критерия Стьюдента с разными дисперсиями в среде «Excel 2003». Статистически достоверными считали отличия, соответствующие оценке ошибки вероятности $p < 0,05$.

Результаты исследования

До начала лечения болевой синдром был у всех пациентов, расстройства мочеиспускания - у 10 (31,3%) пациентов первой и 19 (45,2%) второй групп.

Таблица 1

Влияние терапии ХАП/СХТБ ША на некоторые показатели калликреин-кининовой системы крови

Исследуемые показатели	Контроль (n=18)	До лечения (n=74)	Через 1 месяц после лечения	
			Группа сравнения (n=42)	Основная группа (n=32)
К, Мед/мл	16,64±3,96	26,0±4,47	36,95±3,84a	63,61±6,51авс
ПК, Мед/мл	357,87±9,05	333,16±8,7	318,9±10,94a	355,71±10,58
ОАЭА, Мед/мл	245,17±16,9	182,42±7,3a	216,50±6,14ав	206,85±23,44
α_1	4,12±0,19	3,86±0,28	3,36±0,17a	4,64±0,43
α_2	22,97±1,35	31,08±2,71a	21,64±2,08в	19,02±2,06вс
NO [н/М 2·10 ⁵].10 ⁻³	17,50±0,40	27,0±0,63a	18,67± 0,74в	16,84± 0,46в

Примечание: _a – достоверность различий изучаемых показателей с таковыми в контрольной группе, $p < 0,001$; _в – достоверность различий изучаемых показателей с таковыми до лечения, $p < 0,001$; _с – достоверность различий изучаемых показателей при стандартной терапии (группа сравнения) и при биоуправляемой магнитозеротерапии (основная группа), $p < 0,001$.

Результаты исследования показали, что при ХАП/СХТБ ША (табл. 1) отмечается снижение протеолитического потенциала крови, что определяется уменьшением ОАЭА на 14,22 ($p_a < 0,05$) и увеличением на 19,60% ($p_a < 0,001$) активности α_1 -ПИ, относящегося к поливалентным ингибиторам протеиназ. Обращает на себя внимание увеличение активности К на 84,94% ($p_a < 0,001$), что приводит, по-видимому, к накоплению брадикини-

на - «медиатора» боли и воспаления. Остальные показатели ККС (активность α_2 -МГ, содержание ПК) не отличаются от таковых в контроле. Таким образом, биохимическим маркером ХАП/СХТБ ША является интенсивность кининогенеза в крови, которая определяется активностью К («Способ диагностики хронического абактериального простатита» Патент на изобретение № 2272294).

Таблица 2

Влияние терапии ХАП/СХТБ ША на некоторые показатели ККС и НС в секрете простаты

Исследуемые показатели	Контроль (n=18)	До лечения (n=74)	Через 1 месяц после лечения	
			Группа сравнения (n=42)	Основная группа (n=32)
К, Мед/мл	5,62±1,49	50,16±6,04a	41,72±12,37a	52,48±2,94a
ПК, Мед/мл	273,52± 2,29	212,27±17,05a	194,81±16,7a	266,44±17,26в
ОАЭА, Мед/мл	18,96±3,68	63,17±5,02a	17,43±6,23в	53,0±7,56ас
α_1	0,16±0,05	0,68±0,07a	0,16±0,03в	0,18±0,07в
α_2	2,29±0,61	6,33±1,42a	9,25±1,99a	2,73±0,37вс
NO [н/М 2·10 ⁵].10 ⁻³	19,38 ± 0,46	35,28 ± 0,26a	32,36 ± 0,45a	20,05 ± 0,72вс

Примечание: _a – достоверность различий изучаемых показателей с таковыми в контрольной группе, $p < 0,001$; _в – достоверность различий изучаемых показателей с таковыми до лечения, $p < 0,001$; _с – достоверность различий изучаемых показателей при стандартной терапии (группа сравнения) и при биоуправляемой магнитозеротерапии (основная группа) $p < 0,001$.

О воспалительном поражении простаты при ХАП/СХТБ ША до начала лечения свидетельствует возрастание протеолитического потенциала секрета простаты за счет увеличения активности К и ОАЭА в 8,92 ($p_a < 0,001$) и 3,33 ($p_a < 0,001$) раза соответственно. Это приводит к интенсивному кининообразованию на фоне снижения на

22,39% ($p_a < 0,001$) содержания ПК в секрете простаты, по сравнению с таковым в контроле, и свидетельствует об истощении адаптивно-компенсаторного потенциала ККС при развитии воспаления в предстательной железе (табл. 2). Наиболее значимыми диагностическими маркерами развития воспаления в простате являются увеличение



в ее секрете активности белка острой фазы воспаления - α_1 -ПИ в 4,37 раза ($p_a < 0,001$) и такого высокомолекулярного белка, как α_2 -МГ в 4,25 раза ($p_a < 0,001$), являющегося маркером проницаемости гематопростатического барьера

(«Способ диагностики хронического абактериального простатита», Патент на изобретение № 2269783; «Способ дифференциальной диагностики форм хронического абактериального простатита», Патент на изобретение № 2276359).

Таблица 3

Влияние терапии ХАП/СХТБ ША на некоторые показатели ККС и НС системы в эякуляте

Исследуемые показатели	Контроль (n=18)	До лечения (n=74)	Через 1 месяц после лечения	
			Группа сравнения (n=42)	Основная группа (n=32)
К, Мед/мл	16,68±0,91	25,36±5,31	53,45±7,61ав	70,61±4,00авс
ПК, Мед/мл	262,89±16,5	252,18±9,8	177,52±17,49ав	274,59±14,56
ОАЭА, Мед/мл	30,52±5,07	61,62±1,37	56,41±4,70а	235,50±12,8авс
α_1	0,28±0,04	0,41±0,02	0,35±0,05	0,34±0,24
α_2	10,16±1,08	16,63±1,35	12,66±2,09	9,04±1,05в
NO [нМ $2 \cdot 10^5$]. 10^{-3}	20,60±1,2	31,91±0,80а	29,12±1,22а	19,26±0,84вс

Примечание: a – достоверность различий изучаемых показателей с таковыми в контрольной группе, $p < 0,001$; b – достоверность различий изучаемых показателей с таковыми до лечения, $p < 0,001$; c – достоверность различий изучаемых показателей при стандартной терапии (группа сравнения) и при биоуправляемой магнитозеротерапии (основная группа) $p < 0,001$.

О сбалансированности протеолиза в эякуляте при ХАП/СХТБ ША свидетельствуют сохранение активности К и содержания ПК на уровне контрольных величин (табл. 3). Увеличение ОАЭА на 65,38% ($p_a < 0,001$) в семенной плазме компенсируется увеличением ингибиторного потенциала эякулята (активность α_1 -ПИ и α_2 -МГ на 93,65 ($p_a < 0,001$) и 76,0% ($p_a < 0,001$), соответственно, выше, чем в контроле). Увеличение активности α_2 -МГ при ХАП/СХТБ ША свидетельствует, по-видимому, о нарушении проницаемости гематотестикулярного барьера вследствие чего в спермоплазме увеличивается содержание высокомолекулярных белков.

Таким образом, результаты исследования показали, что состояние протеолиза в эякуляте может служить дополнительным диагностическим критерием тяжести воспалительного процесса и функционального состояния мужской репродуктивной системы при синдроме хронической тазовой боли.

Результаты исследования показали (таблица 1), что в крови больных 2-й группы на фоне МЛТ нормализуются все показатели ККС, за исключением активности К, которая остается увеличенной в 2,1 раза ($p_b < 0,001$) по сравнению с таковой до начала лечения.

Обращает на себя внимание, что в отличие от результатов, полученных после 1 месяца стандартной терапии (1-я группа), в крови на 38,80% ($p_b < 0,001$), по сравнению с таковым до начала лечения, снижается активность белка острой фазы воспаления - α_1 -ПИ, что свидетельствует об уменьшении интенсивности воспалительного процесса.

В секрете простаты (таблица 2) в динамике МЛТ нормализуется активность ингибиторного звена ККС (активность α_2 -МГ и α_1 -ПИ), на 16,10% ($p_c < 0,001$) снижается ОАЭА, что свидетельствует о восстановлении градиентности гематопростатического барьера и снижении интенсивности воспаления в «органе-мишени». Отметим, что стандартная терапия сохранила высокий уровень активности α_1 -ПИ, что отражает интенсивность процессов воспаления в простате.

На фоне МЛТ сохранилась высокая активность К при нормализации активности α_2 -МГ и α_1 -ПИ, что связано, по-видимому, с развитием адаптивно-компенсаторных процессов в простате и оказывает благоприятное воздействие, улучшая кровообращение и обмен веществ.

Подобная динамика показателей ККС под воздействием МЛТ наблюдается и в эякуляте (таблица 3): нормализуется активность α_1 -ПИ и α_2 -МГ, содержание ПК. Возрастает ОАЭА на 238,0% ($p_c < 0,001$) на фоне МЛТ, что отражает снижение вязкости эякулята, которая во многом определяет его качество. Увеличение активности К в 4,2 раза ($p_b < 0,001$), по сравнению с уровнем до лечения, свидетельствует о повышении фертильности эякулята, поскольку в опытах *in vitro* было отмечено положительное влияние К на оплодотворяющую способность спермы: улучшение подвижности сперматозоидов, их метаболизма и пенетрации.

Характерной особенностью влияния МЛТ на протеолитические системы крови, секрета простаты и эякулята является активация калликреиногенеза на фоне нормализации остальных показателей ККС, что свидетельствует о формировании процессов, необходимых для завершения процесса воспаления и восстановления гомеостаза. Стандартная терапия, хотя и приводит (либо сохраняет, как в секрете простаты) к интенсификации процессов кининообразования, сопровождается истощением адаптивно-компенсаторных механизмов ККС в крови и эякуляте больных с воспалительной формой ХАП/СХТБ ША.

Положительное влияние стандартной и МЛТ при ХАП/СХТБ ША связано, по-видимому, с нормализацией активности ингибиторного звена ККС, особенно α_2 -МГ в секрете простаты и эякуляте, что свидетельствует о восстановлении полноценности гематопростатического и гематотестикулярного барьеров.

После лечения у пациентов 1-й группы продукция NO iNOS снизилась на 30,85% ($p_b < 0,001$), по сравнению с таковым до начала лечения, только в крови. В секрете простаты и эякуляте у больных 1-й группы сохранилась



высокая активность iNOS, что характеризует наличие процессов воспаления в простате на фоне стандартной терапии ХАП/СХТБ.

Во 2-й группе содержание NO во всех исследуемых биологических жидкостях нормализовалось, что свидетельствует о выраженном противовоспалительном эффекте МЛТ в комплексной терапии ХАП/СХТБ ПА.

Необходимо отметить, что, будучи включенным в механизмы воспаления, NO выполняет как провоспалительную, так и противовоспалительную функции. Это связано с тем, что развитие воспаления, с одной стороны, детерминировано генерацией оксида азота, синтезируемого при участии iNOS, а с другой, iNOS контролирует биосинтез интерлейкинов ИЛ-4, ИЛ-11, ИЛ-13, которые относятся к ингибиторам воспалительной реакции [7].

Универсальным ответом клеток и тканей на начальной стадии воспаления является усиление протеолитических и нитроксидагических процессов. Резюмируя основные события, происходящие на всех стадиях воспаления, необходимо отметить, что интенсификация протеолиза, обусловленная нарушением сбалансированности протеолитических и антипротеолитических систем крови, вызывает развитие всех признаков воспаления, а на более поздних стадиях воспаления - является сигналом для клеточной пролиферации и апоптоза определенных клеточных клонов, что необходимо для завершения процесса воспаления и восстановления гомеостаза.

Положительный клинический эффект от лечения получен у 25 (78,0%) пациентов 2-й группы и у 24 (56,8%) больных 1-й группы ($p < 0,05$). Во 2-й группе уменьшение интенсивности болевого синдрома отмечено у 5 (15,6%) больных, исчезновение болей - у 20 (62,4%). В 1-й группе уменьшение болей наблюдалось у 11 (26,2%) пациен-

тов, а их исчезновение - у 13 (30,6%). Симптомы нижних мочевых путей исчезли у 10 (23,8%) пациентов первой и у 19 (59,4%) второй групп. Анализ данных трансректального дуплексного картирования демонстрирует улучшение артериального кровотока после лечения в обеих группах, но оно более выражено во 2-й группе.

Функциональная индукция избыточного анаболизма, лежащая в основе лечебного эффекта МЛТ, оказывается возможной только при синхронизации ритмов функциональной нагрузки со всеми основными ритмами клеток, и прежде всего с ритмами микроциркуляции в тканях. Хронобиологический подход позволяет восстановить собственную временную гармонию клеток, тканей и органов, увеличивая эффективность лечения. Благодаря синхронизации с локальным местным кровотоком, биоуправляемая МЛТ обеспечивает стабильное превышение биосинтетических восстановительных процессов над усилением также под влиянием физиотерапевтической нагрузки, деструктивных процессов, стимулируя репаративную регенерацию [4].

Выводы

Таким образом, сбалансированность в системе протеиназы-ингибиторы и нитроксидагических процессов в крови, секрете простаты и эякуляте является биохимическим маркером эффективности лечения, а определение активности калликрейна и активности iNOS в этих анализах позволяет оценить эффективность терапии, прогнозировать развитие воспалительных процессов при ХАП/СХТБ ПА.

Применение биоуправляемой МЛТ позволяет достоверно повысить эффективность лечения больных с ХАП/СХТБ ПА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cornel E.B., van Haarst E.P., Browning-Groote Schaarsberg R.W.M. et al. The effect of biofeedback physical therapy in men with chronic pelvic syndrome type III // *European Urology* / - 2005. - №5(47). - P.609-611.
2. Владимиров Ю.А. Три гипотезы о механизме действия красного (лазерного) света // *Эфферентная медицина* / Ред. С.Я. Чикин. - М.: НИИ физ.-хим. медицины, 1994. - С. 23-35.
3. Полонский А.К. О некоторых основных принципах лазерной и магнито-лазерной терапии // *Лазерная и магнито-лазерная терапия в медицине*. - Тюмень, 1984. - С. 3-6.
4. Загускин С.Л., Загускина С.С. Лазерная и биоуправляемая квантовая терапия. - М.: «Квантовая медицина». 2005. - 220 с.
5. Яровая Г.А. Калликреин-кининовая система: новые факты и концепции (обзор) // *Вопросы медицинской химии*. - 2001. - №47(1). - С. 20-42.
6. Sainz I.M., Pixley R.A., Colman R.W. Fifty years of research on the plasma kallikrein-kinin system: from protein structure and function to cell biology and in-vivo pathophysiology // *Thromb Haemost.* - 2007; Jul. - №98(1). - P. 77-83.
7. Сомова Л.М., Плеханова Н.Г. Оксид азота как медиатор воспаления // *Вестник ДВО РАН*. - 2006. - № 2. - С.77-80.
8. Moncada S. Mechanisms of disease: the L-arginine-nitric oxide pathway / S. Moncada, E.A. Higgs // *New Engl. J. Med.* - 1993. - Vol. 329. - P. 2002-2012.
9. Пасхина Т.С., Кринская А.В. Упрощенный метод определения калликрейногена и калликрейна в сыворотке (плазме) крови человека в норме и при некоторых патологических состояниях // *Вопросы медицинской химии*. - 1974. - №20(6). - С. 660-663.
10. Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. Унифицированный метод определения активности α_2 -макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека // *Вопросы медицинской химии*. - 1979. №25(4). - С.494-502.
11. Шебзухов Ю.В., Вайсбурд М.Ю., Артюшкин К.В., Мысякин Е.Б. Синтез окиси азота перитонеальными макрофагами мыши под действием С-реактивного протеина // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. - 1998. - Т. 125, № 1. - С. 48-50.

ПОСТУПИЛА: 22.09.2009