

УДК 612.017.1.062:612.014.41.067

О.К.Реджебова

Влияние гипоксической гипоксии на иммунологическую реактивность и некоторые факторы неспецифической резистентности организма человека и животных

Критично розглянуті наявні у вітчизняній та зарубіжній літературі відомості про вплив нормобаричної гіпоксії, адаптації до умов гірського клімату та тренувань у барокамері на клітинні та гуморальні показники імунітету. Розглянуті також дані про вплив постійного проживання в гірських умовах на рівень захворюваності населення, біоенергетичні показники та активність опіатної системи мозку. Результати аналізу даних свідчать про доцільність використання нормобаричної гіпоксичної гіпоксії для впливів на стан імунної системи організму.

Введение

Гипоксическая гипоксия (ГГ) вызывает в организме человека и животных сложную интегральную реакцию, определенная роль в которой принадлежит системе иммуногенеза. Анализ литературы, посвященной воздействию ГГ на иммунологическую реактивность и неспецифическую резистентность организма, затруднен из-за больших различий данных, представленных разными авторами, и из-за различий методических приемов, с помощью которых эти результаты были получены.

При сопоставлении данных иммунологических исследований, полученных при разных гипоксических условиях, нужно учитывать, что в условиях горного климата на живые организмы помимо пониженного парциального давления кислорода действует комплекс других факторов (пониженное атмосферное давление, пониженная температура, измененная влажность воздуха, высокая интенсивность солнечной радиации, повышенная ионизация воздуха и др. [9, 26]), которые обуславливают меньшую загрязненность горного воздуха микрофлорой, а также аллергенами и антигенами неинфекционного происхождения, что само по себе оказывает влияние на иммунную систему. Действие указанных факторов может быть причиной существенного отличия данных, полученных разными исследователями в условиях естественной (высокогорье) и искусственной (барокамера) гипоксии при одинаковой схеме постановки опытов по адаптации к ГГ. Показано, что высокогорье и барокамера по-разному влияют на антителогенез и на активность системы мононуклеарных фагоцитов.

Характер и глубина иммунологических сдвигов, возникающих в организме человека и животных в условиях действия ГГ, зависят, с одной стороны, от степени гипоксии, скорости ее нарастания и продолжительности воздействия, а с другой, — от генетических и фенотипических особенностей самого организма, а именно — от исходной устойчивости к гипоксии и исходных иммунологических показателей [61]. Так, животные с высокими исходными значениями показателей иммуноло-

гической реактивности отвечают на ГГ иными изменениями в иммунной системе, чем животные с низкими. Исходная устойчивость к гипоксии также влияет на результаты исследования иммунной системы при адаптации к ГГ. У высокоустойчивых к гипоксии животных иммунизация вызывает более слабый иммунный ответ, чем у низкоустойчивых, что, возможно, связано с особенностями окислительных реакций в их организме [60]. Однако определяющим фактором все же является характер самого гипоксического воздействия.

Острая гипоксическая гипоксия

Большинство авторов отмечает, что острая гипоксия (ОГ) оказывает угнетающее действие на иммунную систему, проявляющееся в уменьшении числа иммунокомпетентных клеток, угнетении их функциональной активности, подавлении гуморального иммунного ответа. Изучая иммунологические сдвиги при острой горной болезни, Китаев и соавт. [29] выявили угнетение иммунологической реактивности, что выражалось Т- и В-лимфопенией, снижением активности бласттрансформации лимфоцитов под действием ФГА и Кон А, уменьшением числа T_H -клеток и увеличением числа T_{γ} - и нулевых клеток. Эти сдвиги сохранялись по отдельным показателям в течение 5-месячного периода наблюдения. Подавление функциональной активности Т- и В-систем иммунитета в экстремальных условиях высокогорья отмечали Исабаева и соавт. [23]. Признаки иммунодепрессии наблюдаются и после кратковременного пребывания в барокамере. Обследование 10 практически здоровых добровольцев до и после 5-часового пребывания их на «высоте» 5 100 м выявило снижение функциональной активности Т-лимфоцитов и уменьшение естественных факторов резистентности. Эти изменения наиболее четко проявлялись в отдаленные сроки после разового гипоксического воздействия. Однако число Т- и В-лимфоцитов непосредственно после пребывания в барокамере несколько увеличивалось [86].

Угнетение иммунологической реактивности при ОГ большинство авторов объясняют стрессом. Это подтверждают исследования морфологических изменений лимфоидных органов. ОГ вызывает полнокровие лимфатических узлов, кровоизлияния в них, особенно в мозговом слое [18]; отмечается усиленное разрушение клеточных элементов лимфоидных органов малых и средних лимфоцитов, при параллельной активации бластов, макрофагов и плазматических клеток [59]; сужается корковое вещество тимуса, уменьшается число лимфоцитов в тимусе, увеличивается время митотического цикла [24, 41]; подавляется биосинтез ДНК в клетках тимуса [39]; происходит перераспределение лимфоцитов в лимфоидные органы [8]. Все указанные изменения укладываются в комплекс морфологических признаков «острого стресса» и носят преходящий характер.

Депрессию иммунного ответа под действием острой высокогорной и барокамерной гипоксии наблюдали многие исследователи [4, 8, 15, 32, 72, 84, 89]. При этом нужно учитывать, что определяющим фактором является степень гипоксического воздействия. Выраженное угнетение антителообразования у мышей, помещенных в барокамеру, давление в которой соответствовало высоте 8 000 м, наблюдал Сиротинин [72]. Однако этому автору не удалось выявить снижение титра антител у мышей и кроликов после пребывания их на высоте 3 700—4 000 и 5 000 м. Иммунодепрессивный эффект острой гипоксии может быть связан с действием ряда факторов: с перераспределением пластических ресурсов организма в пользу систем, обеспечивающих его приспособление к дефициту энергии, развивающимся при этом кислородным голоданием лимфоидно-макрофагальных элементов, которые весьма чувствительны к дефициту кислорода [98], со стрессорной активацией глюкокортикоидных гормонов, с активизацией Т-клеток-супрессоров и снижением активности Т-клеток-хелперов, нарушением кооперации иммунокомпетентных клеток, появлением супрессорных клеток нелимфоидной эритроидной природы — Эр-супрессоров.

Сарыбаева и соавт. [67] наблюдали активизацию неспецифических Т-клеток-супрессоров у мышей в условиях 3-суточной барокамерной гипоксии, что явилось одной из причин снижения иммунного ответа. Активность этих клеток сохранялась в организме мышей на 2-е и 3-и сутки после окончания действия гипоксии. Ис-

пользование анти-Т-супрессорной сыворотки частично отменяло эффект супрессии в культуре лимфоидных клеток. Повышение функциональной активности Т-супрессоров в условиях действия ГГ обнаружено Меньшовой [54].

Иммунодепрессивный эффект ОГ частично связан с уменьшением миграции В-клеток из костного мозга как результат возросшей дифференцировки полипотентной стволовой кроветворной клетки в сторону эритропоэза в ущерб липопоэзу, так как активация эритропоэза является основным механизмом адаптации кислородтранспортной функции крови.

Кроме того, по данным Козлова и соавт. [31], Чегляковой и соавт. [91], стимуляция эритропоэза при ОГ сопровождается появлением клеток-супрессоров эритроидной природы — Эр-супрессоров, причем зрелые эритроциты воздействуют на продуктивную фазу антителогенеза, а незрелые эритроидные предшественники — на ранние этапы индукции гуморального иммунного ответа. Параллельно этому в селезенке мышей накапливаются клетки прилипающей фракции (макрофаги) с противоположным, стимулирующим антителогенез, эффектом. Показано, что стимулирующий эффект макрофагов опосредуется выработкой ими простагландина E_2 .

Не все фазы иммунного ответа одинаково чувствительны к гипоксии. Наблюдается различная сила иммунного ответа в зависимости от сроков гипоксического воздействия и введения антигена, хотя данные, полученные разными авторами, не позволяют сделать однозначного вывода. При воздействии дозированной гипоксией за 3 ч до иммунизации Коляда и соавт. [35] наблюдали стимуляцию иммуногенеза; то же воздействие через 3 ч после иммунизации существенно не влияло на иммунный ответ по В-системе.

Стимуляцию иммунного ответа при одновременном воздействии на организм гипоксического и антигенного стимулов наблюдали Tenderdy и соавт. [119]. По их данным иммунизация кроликов растворимым или корпускулярным антигеном одновременно с гипоксией или вскоре после помещения животных в барокамеру («высота» 6 000 м) стимулирует образование антител и антителообразующих клеток, в то время как у адаптированных в течение 82 ч к «высоте» животных синтез антител почти не изменялся.

Оригинальное исследование влияния дозированной гипоксии на первичный тимусзависимый ответ по В-системе проведено Кашлаковой [27]. Иммунизацию мышей осуществляли взвесью эритроцитов барана. Камерную гипоксию («высота» 7 000 м, продолжительность 1 ч) применяли однократно в 16 вариантах. Выявлено, что воздействие гипоксией до иммунизации на титр антител существенно не влияет. Исключение составляет «подъем» непосредственно перед иммунизацией, приводящий к снижению титра антител в два раза. Индуктивная фаза иммуногенеза относительно чувствительности к гипоксии неоднозначна и может быть разделена на следующие этапы: 1-й — ранний, охватывающий минуты после иммунизации, когда воздействие гипоксией приводит к угнетению иммунного ответа; 2-й — охватывающий интервал от 30 до 12 ч — рефрактерный к гипоксии период; 3-й — повторно чувствительный, ориентировочно совпадающий с серединой первых суток после иммунизации, когда гипоксия вызывает тормозящий эффект; 4-й — совпадающий с концом первых суток рефрактерный период; 5-й — период, ориентировочно приходящийся на конец индуктивной фазы, когда воздействие гипоксией приводит к высокодостоверной стимуляции антителообразования.

Хроническая гипоксическая гипоксия

Значительно больший практический интерес представляет изучение механизмов адаптации иммунной системы к действию хронической гипоксии (ХГ). Адаптация к ХГ состоит из нескольких следующих стадий: I — мгновенная адаптация (острый период); II — переход мгновенной адаптации в долговременную; III — сформировавшаяся долговременная адаптация к гипоксии [56]. В острый период симптомы кислородного голодания проявляются достаточно ярко и имеют определенное сходство с симптомами ОГ. Выраженная фазность сдвигов характера для гипоксии высокой степени и в случае мгновенной (экспресс) адаптации к гипоксии. Для средней и незначительной степени гипоксического воздействия и при ступенчатой

адаптации к гипоксии изменения в организме носят плавный характер. Менее выражен или отсутствует острый период [48, 56].

Аналогичные фазные сдвиги происходят и в иммунной системе. При мгновенной адаптации к ХГ в первые дни, как и к ОГ, наблюдается иммунодепрессия, в последующем (к 3—4-й неделе) организм адаптируется к новым условиям и появляются признаки восстановления функции иммунной системы — увеличивается число и повышается функциональная активность лимфоцитов, усиливается синтез специфических антител. При поэтапной ступенчатой адаптации иммунодепрессивная фаза отсутствует, изменения в иммунной системе развиваются постепенно [56, 77]. В условиях продолжительного действия гипоксии в лимфоидных органах увеличивается число лимфоцитов, повышается их митотическая активность [41, 58]; активизация восстановительных процессов сопровождается выраженной активацией биосинтеза ДНК и РНК в лимфатических клетках [58].

Адаптация к условиям горного климата

Фазные сдвиги в иммунной системе наблюдаются как при адаптации к высокогорью, так и в условиях барокамерного эксперимента [4]. По данным Китаева и соавт. [29], Мирахимова и соавт. [55], в первые дни пребывания в условиях высокогорья (2 020 м н.у.м., 3 600 м н.у.м.) наблюдалась стрессовая реакция, которая выражалась снижением числа розеткообразующих клеток, угнетением реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) с ФГА, угнетением активности Т-клеток-хелперов и активизацией Т-клеток-супрессоров. Снижались также число ЕАС—РОК и количество основных классов иммуноглобулинов. Нормализация показателей Т-клеточного иммунитета происходила в течение 3—4 нед пребывания в горах. К 90-м суткам адаптации при абсолютно высоком содержании в крови ЕАС—РОК происходило переключение синтеза иммуноглобулинов с IgM на IgA и IgG. К 270-м суткам адаптации все исследуемые показатели В-звена иммунитета у населения других географических ландшафтов и уроженцев высокогорья находились на одном уровне.

При изучении иммунологических сдвигов у свиней породы минисибс выявлено снижение числа Т-лимфоцитов в первые 3 сут адаптации к условиям высокогорья, затем число Т-лимфоцитов повышалось [3]. Число В-лимфоцитов постепенно увеличивалось весь период наблюдения. Большинство факторов неспецифической защиты сначала угнеталось, а затем активизировалось. Фазные, но качественно иные изменения в иммунном статусе морских свинок при адаптации к условиям высокогорья (высота 3 375 м н.у.м.) отмечены другими авторами [14]. В начальную фазу на 3-и сутки происходили уменьшение числа В-лимфоцитов и снижение фагоцитарной активности нейтрофилов. Содержание Т-лимфоцитов не изменялось. К 24-м суткам адаптации число Т-лимфоцитов снижалось, число В-лимфоцитов оставалось низким, но увеличивались значения всех показателей фагоцитоза.

Фаза сформировавшейся долговременной адаптации к ХГ характеризуется, как свидетельствуют данные, представленные большинством авторов, усилением гуморального иммунного ответа. При этом формируется определенная рефрактерность иммунной системы, вследствие чего иммунный ответ реализуется с некоторым опозданием [46, 47, 78, 87].

В опытах на иммунизированных кроликах и морских свинках, более 30 сут находившихся в горах на высоте 3 000 и 4 300 м н.у.м., установлено, что титры специфических антител у них значительно выше, чем у контрольных животных, содержащихся у подножия гор [97, 120]. Аналогичные результаты получены Altland и соавт. [93]. Происходит избирательная стимуляция выработки антител одного класса иммуноглобулинов при параллельном угнетении продукции антител другого класса, например, стимуляция IgM-антителообразования и угнетение синтеза гомоцитотропных IgE-антител [34].

Иммуностимуляционный эффект ХГ может быть обусловлен увеличением миграции В-лимфоцитов из костного мозга в селезенку, что является следствием повышенной дифференцировки при ХГ полипотентной стволовой кроветворной клетки костного мозга в сторону лимфопоэза в связи с сокращением ее дифферен-

цировки в эритроидном направлении [31]. Кроме того, подавление эритропоэза при ХГ сопровождается снижением числа Эр-супрессоров [33].

Однако не все исследователи наблюдали стимуляцию гуморального иммунитета при адаптации к гипоксическому фактору. Опубликованы данные [43], указывающие на снижение уровня специфических антител к чужеродным антигенам (вирусу гриппа А2 и В) при ступенчатой адаптации к условиям Приэльбрусья и барокамеры («высота» 4 200 и 5 200 м, 10 подъемов по 60 мин). Тренировка на «высоте» 2 000 м не сказывалась на иммунологическом ответе, а при гипоксии высокой степени снижалась продукция антител у иммунизированных животных, уменьшалось содержание гликогена в нейтрофилах [25].

Адаптация к ХГ сопровождается некоторым ослаблением клеточного иммунитета, что проявляется в изменении соотношения Т- и В-лимфоцитов в пользу преобладания В-лимфоцитов, ослаблением РБТЛ с ФГА, подавлении аллергических реакций замедленного типа, торможении развития адьювантного артрита [50, 74, 87, 101, 102, 112]. Супрессия Т-клеточного иммунитета наблюдается при адаптации к среднегорью Северного Кавказа [16].

Специалисты США и Канады провели уникальный 40-суточный барокамерный эксперимент «Операция Эверест 11», включавший 35 различных направлений исследований, в том числе и исследование иммунной системы. Показано, что адаптация к гипобарической ГГ не влияет на число Т- и В-клеток, но вызывает ослабление функциональной активности Т-лимфоцитов. Уровень IgA и IgM в сыворотке крови был повышен, хотя *in vitro* синтез иммуноглобулинов не изменялся. Не выявлено изменений и со стороны показателей местного иммунитета (секреторный IgA, лизоцим в назальном секрете). Исследования проводили при разрежении атмосферы в барокамере, соответствующей высоте 2 600 и 7 000 м [111, 112].

Единичные исследования посвящены изучению естественных киллеров при действии гипоксического фактора. Адаптация к ХГ статистически достоверно не влияет на активность этих клеток [78, 112], однако предотвращает снижение их активности в результате стрессорного воздействия [78]. Малочисленны и противоречивы данные литературы относительно влияния адаптации к ГГ на аутоиммунные механизмы. Одни авторы наблюдали повышение титра аутоантител к тканям сердца, тимуса и печени во время тренировки к гипоксии [44, 45, 68, 69], что объясняют изменением антигенного состава тканей в условиях гипоксии [92]. Другие авторы, напротив, отмечают снижение титра антикардиальных антител и аутоантител к щитовидной железе при адаптации к гипобарической гипоксии [5, 52, 53].

Неспецифическая резистентность

С механизмами специфической иммунологической реактивности тесно связана неспецифическая резистентность организма. Филогенетически наиболее древней формой неспецифической защитной реакции организма является фагоцитоз, который осуществляется нейтрофильными гранулоцитами и макрофагами. Макрофаги (моноциты) играют также одну из главных ролей в иммунологических реакциях. Установлено, что кратковременная умеренная гипоксия в эксперименте стимулирует фагоцитарные реакции, а глубокая и продолжительная гипоксия приводит к их угнетению [9]. Однако данные литературы о влиянии острой и хронической гипоксии на фагоцитарную активность клеток и другие показатели неспецифической резистентности противоречивы.

Установлено [19], что пребывание мышей в течение суток в барокамере («высота» 5 500 м, 7 500 м) приводит к нарушению углеводного обмена в нейтрофилах, что сопровождается снижением фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН). Аналогичные результаты получены Зейналовой и соавт. [21], которые обнаружили снижение ФАН и НСТ-теста у мышей после двукратных «подъемов» по 12 ч каждый на «высоту» 3 400 м. Угнетение фагоцитоза может наблюдаться и после кратковременного, в течение нескольких часов, пребывания в среде с пониженным парциальным давлением кислорода. Так, Тулебеков и соавт. [86] выявили значительное уменьшение ФАН у здоровых добровольцев после 5-часового пребывания

их в барокамере («высота» 5 100 м). При этом фагоцитарный индекс снижается сразу после гипоксического воздействия, а фагоцитарное число несколько позднее — на 7-е сутки. В то же время, Сиротинин [72] не обнаруживал (или отмечал лишь незначительное) снижения ФАН у людей и мышей после пребывания их в течение 5 сут в горах на высоте 4 250 м.

Существует мнение, что неспецифическая защитная реакция организма на кратковременное гипоксическое воздействие развивается на основе компенсаторных механизмов, преимущественно регулирующих пул фагоцитирующих клеток [1]. После пребывания лабораторных животных в течение 1 ч в барокамере («высота» 7 000 м) повышается число сегментоядерных нейтрофилов [1, 36], активизируется их поглотительная функция [36]. Это приводит к повышению суммарного эффекта поглощения в расчете на единицу крови, несмотря на снижение преобладающей способности нейтрофилов [36].

Фагоцитоз

Однократное воздействие барокамерной гипоксией (разрежение 0,42 атм, 1 ч) приводит к развитию фазной реакции мононуклеарных фагоцитов [11]. В первые часы после воздействия наблюдается усиление распластывания, нарастания числа лизосом, сочетающееся со снижением индекса Гамбургера в отношении эритроцитов барана, и уменьшение активности в НСТ-тесте. К 4-м суткам происходят уменьшение индексов Гамбургера и Райта в отношении эритроцитов барана и уменьшение числа лизосом.

В отличие от реакции на ОГ, когда, по-видимому, снижение функциональной активности фагоцитирующих клеток в какой-то мере компенсируется увеличением их числа, адаптация к ХГ способствует переходу микро- и макрофагов на новый, более высокий уровень функционирования, при котором повышение фагоцитоза достигается за счет улучшения качественных показателей при неизменном или уменьшенном числе клеточных элементов. По данным Березовского и Дейнеги [9], под влиянием ХГ происходит неспецифическая стимуляция альвеолярных макрофагов. Авторы исследовали альвеолярный фагоцитоз до и после 20-суточной тренировки в барокамере на «высоте» 2,2 тыс. м и выявили некоторое уменьшение числа альвеолярных макрофагов, в то время как значение показателя эффективности фагоцитарного процесса — завершенность фагоцитоза — достоверно увеличилось; наблюдалась тенденция к повышению жизнеспособности макрофагов, что указывает на улучшение их метаболизма. Сходные данные приводит Cherdungsi [99], который отмечал усиление фагоцитарной активности ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) при акклиматизации к высоте за счет повышения активности ткани РЭС на единицу массы, а не за счет гипертрофии тканей.

Уменьшение числа фагоцитирующих клеток во время адаптации к ХГ наблюдали и другие авторы. При адаптации практически здоровых людей к условиям высокогорья в первые сутки после подъема отмечалось увеличение абсолютного и относительного содержания моноцитов, которое резко снижалось к 25—30-м суткам адаптации [28]; снижалось число моноцитов, образующих Fc- и C₃-розетки [30, 54], однако при этом наблюдалось не повышение, а снижение фагоцитарной активности моноцитов [30]. Снижение ФАН при адаптации к среднегорью обнаружено также Горошковой [16]. Ряд авторов описывают фазные изменения фагоцитарной активности клеток при адаптации к ХГ. Галиев и соавт. [14] выявили снижение ФАН на 3-и сутки адаптации к высокогорью (3 375 м н.у.м.), но к 24-м суткам значения всех показателей фагоцитоза увеличивались. Сходные данные получены Дурновой и Капланским [19], которые наблюдали снижение ФАН у мышей в первые сутки их пребывания в барокамере («высота» 5 500 м) и частичную нормализацию ФАН к 20—25-м суткам адаптации. Повышение фагоцитарной активности в результате адаптации к ГГ обнаружено Крупиной и соавт. [43, 44], Зейналиевой и соавт. [21], Прасоловой и Вымятниной [64]. Некоторые исследователи не обнаружили существенных изменений фагоцитарной активности клеток при дробной адаптации животных к высоте [88].

Трудно поддаются обобщению также данные о влиянии ГГ на гуморальные факторы неспецифической резистентности.

Фазные изменения комплементарной активности сыворотки крови при адаптации к высокогорью обнаружены некоторыми исследователями [3, 73, 82]. В первые дни пребывания в горах на высоте 2 100, 3—4 тыс. м н.у.м. наблюдалось снижение титра комплемента, в последующем (на 8—20-е сутки) титр комплемента восстанавливался и даже превышал исходные значения [73]. Повышение активности комплемента при адаптации к ГГ выявлено и другими авторами, как при долговременной адаптации к высокогорью [2], так и при экспресс-адаптации в условиях барокамерного эксперимента [64]. В других же исследованиях активность системы комплемента не изменилась ни после 3-суточного пребывания в горах на высоте 3 000 м н.у.м. [13], ни в результате долговременной адаптации к прерывистой барокамерной гипоксии [49], хотя в период деадаптации активность комплемента на 7-е сутки повышалась, достигала максимума на 10-е сутки и к концу 2-й недели деадаптации снижалась [49]. Значительное снижение комплементарной активности крови у здоровых добровольцев наблюдали Тулебеков и соавт. [86]. Снижение наблюдалось на 7-е сутки после однократного кратковременного гипоксического воздействия (пребывания в течение 5 ч в барокамере, разрежение воздуха в которой соответствовало высоте 5 100 м н.у.м.).

Единичные данные литературы содержат информацию о влиянии ГГ на лизоцим, β -лизины, естественные антитела, пропердин, бактерицидную активность сыворотки крови. Большинство авторов обнаружили, что активность лизоцима при адаптации к высокогорной или барокамерной гипоксии повышается [43, 49, 57, 64]. В то время как в других исследованиях активность лизоцима в горах не изменялась [13] или вначале повышалась, а затем снижалась [3]. Активность β -лизинов при адаптации к высокогорью повышалась [57], а при адаптации к нормобарической гипоксии — снижалась [4, 68].

Снижение титров естественных антител (антистрептококковых, антистафилококковых) наблюдалось в первые дни пребывания в горах [85], т.е. в начальный период адаптации, а также при адаптации к нормобарической гипоксии (к бактериям кишечной группы [45]). Кратковременное гипоксическое воздействие (5 ч, «высота» 5 100 м) не повлияло на титры нормальных антител к стафилококкам и стрептококкам [86]. Мгновенная адаптация к условиям высокогорья вызывала первоначальное понижение, а затем восстановление активности пропердина и бактерицидной активности сыворотки крови [3].

Эпидемиология

Результаты исследований иммунологической реактивности и неспецифической резистентности в условиях действия ГГ во многом противоречивы. Это объясняется не только недостаточной изученностью данного вопроса, но также, по-видимому, многообразием возможных реакций организма на гипоксию. Косвенными свидетельствами состояния реактивности и резистентности организма являются данные эпидемиологических наблюдений, проводимых среди коренных жителей гор и населения других географических ландшафтов. По наблюдениям Сиротинина [70, 71], у жителей высокогорья снижена устойчивость к инфекционным заболеваниям. Повышенная смертность среди новорожденных у коренных жителей гор от заболеваний дыхательных путей [101], по-видимому, также свидетельствует об этом. Вероятно, это объясняется снижением специфических и неспецифических защитных механизмов у аборигенов горных районов.

Исследования, проведенные в горах Тянь-Шаня и Восточного Памира (1 700—1 800, 2 020, 3 600 м н.у.м.) выявили, что для постоянных жителей высокогорья характерно снижение содержания в крови Т-лимфоцитов и их функциональной активности в ФГА-тесте соответственно высоте местности проживания, снижение бактерицидной активности сыворотки крови, активности комплемента, лизоцима, β -лизинов, угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов [29, 75]. Эти изменения, по мнению авторов, свидетельствуют о генетических меха-

низмах адаптации, о своеобразной перестройке иммунитета соответственно экологическим особенностям высокогорной местности.

Экспериментальные данные о влиянии адаптации к ГГ на устойчивость к инфекционным агентам противоречивы. В одних случаях авторы отмечали повышение устойчивости организма к заражению вирулентными микробами туберкулеза [17], нейровирусу клещевого энцефалита [66], вирусной инфекции [96] и некоторым другим инфекциям [109]. В других случаях исследователи обнаружили снижение устойчивости к некоторым бактериальным и протозойным инфекциям после барокамерной тренировки к гипобарической гипоксии [6]. Гипоксия оказывала отрицательное влияние на течение уже развившихся инфекций. Так, катар верхних дыхательных путей и пневмония у мышей, помещенных на 24 ч в атмосферу, разрежение воздуха в которой соответствовало высоте 3 000—5 000 м н.у.м., протекали тяжелее, чем у животных, находившихся в среде с нормальным содержанием кислорода [71]. Ранее аналогичные результаты получены Сиротининым при заражении мышей возбудителем газовой гангрены [70]. Полученные данные, по-видимому, можно объяснить иммунодепрессивным эффектом ОГ.

Острая горная болезнь также сопровождается угнетением иммунологических механизмов [29] и снижением сопротивляемости к инфекциям [114]. В то же время ступенчатая адаптация к высокогорью или постепенная адаптация к барокамерной гипоксии благотворно влияют на течение бронхиальной астмы, хронических бронхитов, болезней крови, аутоиммунных заболеваний, воспалительных гинекологических заболеваний, повышает устойчивость к острым респираторным заболеваниям. Данные литературы о влиянии адаптации к ГГ на иммунную систему при заболеваниях весьма малочисленны, однако свидетельствуют о положительной динамике иммунологических показателей, наступающей параллельно клиническому улучшению.

У больных бронхиальной астмой, хроническим бронхитом, поллинозом во время пребывания в условиях высокогорья (2 100, 3 200 и 3 375 м н.у.м.) на 20—30-е сутки увеличивалось число Е-РОК и наблюдалось повышение функциональной активности тимусзависимой системы [20, 21]. По данным Березовского и Дейнеги [9], для людей с начальными стадиями пылевых заболеваний легкого типично низкое содержание Т-лимфоцитов и повышенное — В- и О-лимфоцитов. При адаптации, на 10—20-е сутки пребывания в горах, резко (более, чем в 1,5 раза) активизируется Т-система, в то время как функциональная активность В-лимфоцитов и О-клеток снижается.

При адаптации к прерывистой барокамерной гипоксии у больных атипической бронхиальной астмой, аллергодерматозами, аутоиммунным тиреоидитом наблюдалось снижение содержания циркулирующих иммунных комплексов в крови, уменьшение уровня IgE, нормализация количества сывороточных иммуноглобулинов, уменьшение количества аутоантител к щитовидной железе [52, 53]. После проведения курса прерывистой нормобарической гипоксии у женщин, страдающих хроническим сальпингоофоритом, отмечалось перераспределение субпопуляций Т-лимфоцитов, а именно — увеличение активности Т-хелперов и снижение активности Т-супрессоров, что, по мнению авторов, способствует нормализации кооперативных взаимодействий лимфоцитов [26].

Практически не изучены механизмы долговременной иммунологической адаптации к гипоксии. На основании имеющихся в настоящее время данных можно предположить, что определяющими факторами являются изменения энергетического обмена клеток и сдвиги в нейрогуморальном балансе организма. Для каждой конкретной ситуации взаимодействия организма и среды характерен определенный гормональный баланс. Острая гипоксия оказывает на организм стрессорное воздействие, на которое он отвечает комплексной стандартной реакцией, выражающейся повышением содержания глюкокортикоидов, катехоламинов и других гормонов [10, 12, 48]. Определенные сдвиги в функциональном состоянии симпато-адреналовой, гипофизарно-надпочечниковой систем наблюдаются и при сформировавшейся адаптации к гипоксии [10, 48], хотя, по данным Васильева и соавт. [10], при ХГ на первый план выдвигаются гормоны тех желез, деятельность которых имеет прямое отношение к потреблению кислорода — гормоны щитовидной и половых желез.

При гипоксической гипоксии наблюдается возрастание активности эндогенной опиоидной системы [22]. Поскольку известно, что клетки иммунной системы снабжены рецепторами практически ко всем гуморальным компонентам стрессорного синдрома [40], а также высоко чувствительны к опиоидам, действие которых на лимфоциты проявляется при очень низких концентрациях [113], любые сдвиги в содержании этих, а также других гуморальных факторов повлекут за собой изменения в системе иммуногенеза.

В последние годы развито представление о зависимости результата действия стрессорных агентов на иммунную систему от баланса положительно и отрицательно действующих гуморальных компонентов. Согласно этому представлению, тормозящий и стимулирующий результаты действия стресса зависят от соотношения гормонов и нейропептидов. При этом энкефалины рассматриваются как важнейшие стимулирующие агенты, противодействующие тормозящему влиянию глюкокортикоидных гормонов и промежуточных продуктов процессинга пептидов-предшественников [40, 62, 94, 105]. По всей видимости, аналогичные противодействующие гуморальные факторы играют немаловажную роль и при ХГ.

Выявлены многочисленные связи показателей иммунитета и неспецифической резистентности человека с содержанием гормонов в крови и моче на фоне действия дозированной гипоксии. В результате гипоксического воздействия структура связей усложнялась, одни связи исчезали, другие появлялись, наблюдалось изменение их знака [38].

Биоэнергетические механизмы

В проблеме влияния условий высокогорья на неспецифическую резистентность и иммунологическую реактивность организма большое значение придается биоэнергетическим механизмам. Продолжительная адаптация к условиям высокогорья существенно ослабляет нарушения энергетического обмена, возникающие в результате стрессорного воздействия: за счет резкого снижения активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) значительно ослабевают изменения в системе окислительного фосфорилирования, повышается активность биоантиоксидантных систем [77]. Предполагается, что при адаптации к гипоксии эффекторы иммунной системы взаимодействуют с продуктами микросомального окисления ксенобиотиков и неферментативного ПОЛ. Аматыни и соавт. [2] выявили определенную взаимосвязь сывороточных иммуноглобулинов и эндогенных антиоксидантов в формировании структурного следа адаптации к высотной гипоксии. Взаимосвязь кинетики ПОЛ и кинетики иммунного ответа выявлена и другими авторами [7].

Заключение

Изучение иммуномодулирующих свойств гипоксического воздействия только начато. В зависимости от степени и продолжительности гипоксии она может оказывать как положительный, так и отрицательный эффекты на специфическую реактивность и неспецифическую резистентность организма человека и животных. Накопленный многими исследователями опыт свидетельствует, что наиболее благоприятным является режим постепенной ступенчатой адаптации к ГГ. При этом необходимо также учитывать индивидуальные особенности реактивности самого организма, которые также накладывают свой отпечаток на конечный результат гипоксического воздействия на иммунную систему. Расширение использования саногенного эффекта гипо- и нормобарической гипоксии в различных областях медицины ставит также вопрос о разработке конкретных схем гипокситерапии в зависимости от этиопатогенетических механизмов различных групп заболеваний, от характера и выраженности иммунологических нарушений. Несмотря на то, что все эти проблемы безусловно требуют дальнейшего углубленного изучения, уже в настоящее время можно сказать, что адаптация к гипоксической гипоксии является перспективным методом воздействия на иммунологическую реактивность и неспецифическую резистентность организма

EFFECT OF HYPOXIC HYPOXIA
ON IMMUNOLOGIC REACTIVITY AND SOME FACTORS
OF NONSPECIFIC RESISTANCE OF HUMAN
AND ANIMAL ORGANISM

Evidences available in home and foreign literature concerning the effect of normobaric hypoxia, adaptation to mountain climate conditions and trainings in barochamber on cellular and humoral indices of immunity have been critically considered. The data on the influence of permanent residence under mountain conditions on the level of sickness rate of population, bioenergy indices, and activity of the opiate brain system have been studied as well. The analyzed data indicate that it is expedient to use normobaric hypoxia for effects on the state of immunic organism system.

Centre of Preventive Hypoxia,
Ministry of Public Health of Russian
Federation, Moscow

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абзаева Л. Н., Васильева М. А. Динамика щелочной фосфатазы нейтрофилов крыс на фоне воздействия гипоксии / К механизму влияния гипоксии на фагоцитарную активность микрофагов // Медико-биологические препараты и иммунологическая реактивность организма.— Томск, 1985.— С. 96—98.
2. Амамуни В. Г., Нариманов М. З., Погосян Е. Ш. и др. Взаимосвязь иммунологических сдвигов и перекисного окисления липидов при кратковременной адаптации человека к высокогорью // Журн. эксперим. и клинич. медицины.— 1989.— № 2.— С. 111—117.
3. Анисимова Н. В., Нещеретова Е. А., Зейналиева Э. Н. Иммунобиохимические механизмы адаптации организма миниатюрных свиней породы минисибс к условиям высокогорной гипоксии // Современные вопросы охраны здоровья человека: Материалы респ. науч. конф. молодых ученых.— Душанбе, 1984.— С. 9—10.
4. Антоненко В. Т., Меньшова М. А. Влияние гипоксии на иммунологическую активность организма // Адаптация и резистентность организма в условиях гор.— Киев: Наук. думка, 1986.— С. 3—10.
5. Антоненко В. Т. Патологическая физиология иммунных повреждений сердца.— Киев: Наук. думка, 1978.— 260 с.
6. Бабчинский Ф. В. (1968) Цит. по Караш Ю. М., Стрелков Р. Б., Чижев А. Я. Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации.— М.: Медицина, 1988.— С. 42.
7. Барабой В. А., Гриневич Ю. А., Малышев В. А. и др. Взаимосвязь кинетики перекисного окисления липидов сыворотки крови лабораторных животных и кинетики иммунного ответа на введение эритроцитов барана // Докл. АН УССР. Сер. биол., геол. и химич. науки.— 1989.— № 7.— С. 57—59.
8. Барашкин М. В. Изменения в иммунной системе организма в процессе адаптации к высотной гипоксии // Иммунология и аллергия.— Киев, 1986.— Вып. 20.— С. 100—102.
9. Березовский В. А., Дейнега В. Г. Физиологические механизмы саногенных эффектов горного климата // Киев: Наук. думка, 1988.— 223 с.
10. Васильев Г. А., Медведев Ю. А., Хмельницкий О. К. Эндокринная система при кислородном голодании.— Л.: Наука, 1974.— 168 с.
11. Васильев Н. В., Подпорина А. Т., Козлова Ю. Г. и др. Влияние дозированной гипоксии на функциональную активность макрофагов и клеточный состав кроветворных органов // Бюл. СО АМН СССР.— № 5, 6.— С. 84—87.
12. Ван Лир Э., Стикней К. Гипоксия.— Пер. с англ.— М.: Медицина, 1967.— 368 с.
13. Вязицкий П. О., Товкань В. К., Литвиненко Г. В. и др. Влияние горных условий на иммунологическую резистентность организма лиц молодого возраста // Военно-медицинский журн.— № 9.— С. 31—33.
14. Галиев Р. С., Джумаев И. Д., Мехробишоева З. С. Изменения в иммунном статусе морских свинок в ходе адаптации к условиям высокогорья // Тез. докл. науч. конф.— Душанбе, 1989.— С. 31—33.
15. Глузман Ф. А., Тычин В. А., Хатунцев В. В. Влияние гипоксии на иммуногенез // Гипоксия.— Киев: Изд-во АН УССР, 1949.— С. 128—134.
16. Горошкова Н. А. Иммунологическая реактивность человека в среднегорье Северного Кавказа и влияние систематических подъемов и спусков на адаптацию к этим факторам // Реактивность и резистентность: фундаментальные и прикладные вопросы: Тез. докл. Всесоюз. науч. конф.— Киев, 1987.— С. 176—179.
17. Давыдова В. М. Течение экспериментального туберкулеза у животных, предварительно адаптированных к гипоксии // Бюл. эксперим. биологии.— 1963.— № 10.— С. 35—40.
18. Дурмишидзе Н. С. Влияние гипоксии на клеточный состав лимфатических узлов крыс // Изв. АН ГССР, Сер. биол.— 1984.— № 2.— С. 117—120.
19. Дурнова Г. Н., Капланский А. С. Цитохимическое исследование углеводного обмена фагоцитов при гипоксии // Цитология.— 1968.— № 2.— С. 192—197.
20. Дюговская Л. А., Заболотный Д. И., Кравчук Г. П. и др. Клинико-иммунологическое обоснование лечения больных с недостаточностью тимусзависимой системы иммунитета в условиях горных высот // Актуал. пробл. аллергол. и иммунол.: Тез. докл. IV конф. аллергол. и иммунол. респ. Ср. Азии и Казахстана.— Душанбе: Б.И., 1983.— С. 81—82.

21. Зейналиева Э. Н., Бобоходжаев О. И., Галиев Р. С. и др. Иммуномоделирующий эффект гипоксии // Достижения мед. науки в Таджикистане: Тез. науч. конф.— Душанбе, 1989.— С. 69—72.
22. Золоев Г. К. Функция эндогенной опиоидной системы при гипоксической гипоксии // Физиол. журн. СССР им. Сеченова.— 1989.— 75, № 4.— С. 575—578.
23. Исабаева В. А., Пономарева Т. А., Тулебеков Б. Т. Роль тимуса в регуляции иммунного ответа и коагуляционного гомеостаза в условиях высокогорья // Системная микроциркуляция и гемокоррекция в экстремальных условиях.— Фрунзе: Б.и., 1981.— С. 70—72.
24. Карась А. Ф., Красюк А. Н. Особенности адаптационного перераспределения и восстановительного накопления лимфоидных клеток при гипоксической гипоксии // Стресс и иммунитет: Тез. докл. Всесоюз. конф.— Л., 1989.— С. 18—19.
25. Капланский А. С. Иммуноморфологическое и цитохимическое исследование защитных систем организма при гипоксии и гипероксии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1974.— 28 с.
26. Караш Ю. М., Стрелков Р. Б., Чижов А. Я. Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации.— М.: Медицина, 1988.— 258 с.
27. Кашлакова Н. В. Влияние дозированной гипоксии на первичный тимус-зависимый ответ по В-системе // Микробиол. препараты и иммунол. реактивность организма: Материалы науч. конф.— Томск, 1985.— С. 95—96.
28. Китаев М. И., Гончаров А. Г. Мононуклеарные фагоциты при адаптации практически здоровых людей к условиям высокогорья // Косм. биология и авиакосм. медицина.— 1987.— 21, № 4.— С. 80—82.
29. Китаев М. И., Тохтабаев А. Г., Гончаров А. Г. Экологическая иммунология в высокогорье (достижения и перспективы исследований) // Вopr. экологической кардиологии в Киргизии.— Фрунзе, 1988.— С. 57—68.
30. Китаев М. И., Тохтабаев А. Г., Гончаров А. Г. Состояние иммунной системы при стресс-реакции на высокогорную адаптацию и деадаптацию // Стресс и иммунитет: Тез. докл. Всесоюз. конф.— Л., 1989.— С. 22.
31. Козлов В. А., Журавкин И. Н., Цырлова И. Г. Стволовая кроветворная клетка и иммунный ответ.— Новосибирск, 1982.— 220 с.
32. Козлов В. А., Цырлова И. Г., Чеглякова В. В. Клеточные механизмы влияния острой гипоксии на антителогенез // Иммунология.— 1984.— № 3.— С. 75—77.
33. Козлов В. А., Цырлова И. Г., Чеглякова В. В. Иммунорегуляторные клетки нелимфоидной природы — Эр-супрессоры // Докл. АН СССР.— 275, № 1.— С. 247—249.
34. Колесникова Н. В., Ханферян Р. А. Иммунологические аспекты адаптации лабораторных животных к условиям высотной гипоксии // Стресс и иммунитет: Тез. докл. Всесоюз. конф.— Л., 1989.— С. 25—26.
35. Коляда Т. И., Васильев Н. В., Подпорина А. Т. Влияние дозированной гипоксии на число КОЕ костного мозга и эндогенных селезеночных КОЕ в условиях иммунизации // Бюл. СО АМН СССР.— 1985.— № 4.— С. 83—89.
36. Коляда Т. И., Абзаева Л. Н. Динамика фагоцитарной активности нейтрофилов крови крыс на фоне воздействия гипоксией Медико-биол. препараты и иммунол. реактивность организма: Материалы науч. конф.— Томск, 1985.— С. 93—94.
37. Коляда Т. И., Абзаева Л. Н., Бабошко Ю. А. и др. Влияние воздействия физической нагрузки, гипоксии и гипертермии на факторы клеточной противомикробной защиты организма // Журн. микробиол., эпидем. и иммунобиол.— 1988.— № 2.— С. 76—79.
38. Коляда Т. И., Хорева С. А., Ершов А. Ф. и др. Связь показателей иммунитета и неспецифической резистентности человека с содержанием гормонов в крови и моче на фоне воздействия дозированной гипоксии // Стресс и иммунитет: Тез. докл. Всесоюз. конф.— Л., 1989.— С. 124—125.
39. Комолова Г. С., Егоров И. А., Бесова Р. В. Реакция тимоцитов на гипоксический стресс // Изв. АН СССР. Сер. биол.— 1980.— № 2.— С. 180—184.
40. Корнева Е. А., Шхinek Э. К. Стресс и функции иммунной системы // Усп. физиол. наук.— 1989.— 20, № 3.— С. 3—20.
41. Красовская Н. С., Наливайко А. И., Рагольская Ф. С. Состояние лимфоидных органов в условиях острой и хронической гипоксии // Патология экстремальных состояний: Тез. докл.— Уфа, 1982.— С. 68—69.
42. Кроткова М. Р. Об иммунологической реактивности организма при пониженном атмосферном давлении в барокамере // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.— 1966.— № 8.— С. 151.
43. Крупина Т. Н., Коротаев М. М., Пухова Я. И. и др. Особенности иммунологического состояния человека при гипоксической гипоксии // Косм. биология и авиакосм. медицина.— 1974.— 8, № 3.— С. 56—60.
44. Крупина Т. Н., Коротаев М. М., Пухова Я. И. и др. Сравнительная оценка исследований действия различного уровня гипоксией на иммунобиологический статус человека // Косм. биология и авиакосм. медицина.— 1977.— 11, № 1.— С. 38—43.
45. Лосев Н. И., Синельникова Т. Г. Состояние механизмов иммунитета при адаптации и деадаптации к энергетическим состояниям // Аллергия и иммунопатология в клинике и эксперименте: Сб. науч. тр.— М., 1988.— С. 98—102.
46. Меерсон Ф. З., Евсеев В. А., Давыдова Т. В. и др. Влияние адаптации к высотной гипоксии на показатели неспецифической резистентности, продукцию гематоглининов и развитие адьювантного артрита у крыс // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1980.— 89, № 1.— С. 12—14.
47. Меерсон Ф. З., Сухих Г. Т., Фролов Б. А. Влияние адаптации к периодическому действию гипоксии на показатели иммунологической реактивности // Иммунология.— 1981.— № 3.— С. 34—38.
48. Меерсон Ф. З. Адаптация, стресс и профилактика.— М.: Наука, 1981.— 278 с.
49. Меерсон Ф. З., Сухих Г. Т., Фролов Б. А. Факторы естественной резистентности и БТЛ в процессе деадаптации после воздействия прерывистой высотной гипоксии // Адаптация человека в различ-

- ных климато-географических и производственных условиях: Тез. докл.— Новосибирск, 1981.— Т. 2.— С. 72—73.
50. Меерсон Ф. З., Фролов Б. А., Афонина С. Н. и др. Механизм защитного действия адаптации к гипоксии на развитие аллергического артрита // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1985.— 100, № 10.— С. 403—405.
 51. Меерсон Ф. З., Фролов Б. А., Смолягин А. И. и др. Влияние адаптации к гипоксии на аллергические реакции немедленного и замедленного типов // Адаптация и резистентность организма в условиях гор.— Киев: Наук. думка, 1986.— С. 58—65.
 52. Меерсон Ф. З., Твердохлеб В. Г., Боев В. М. и др. Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике.— М.: Наука.— 69 с.
 53. Меерсон Ф. З., Фролов Б. А., Воляник М. Н. и др. Влияние адаптации к периодическому действию гипоксии на показатели системы иммунитета и течение некоторых аллергических заболеваний // Патол. физиология и эксперим. терапия.— 1990.— № 3.— С. 16—21.
 54. Мендшова М. А. Особенности формирования иммунного ответа в условиях воздействия гипоксической гипоксии // Актуальн. пробл. соврем. физиологии.— Киев: Наук. думка, 1986.— С. 200—201.
 55. Миррахимов М. М., Китаев М. И., Тохтабаев А. Г. Иммунотропная система человека при адаптации к высокогорной гипоксии // Физиология человека.— 1987.— 13, № 2.— С. 265—269.
 56. Миррахимов М. М. К вопросу о фазности процесса адаптации к условиям высокогорья и ее устойчивость // Физиологические механизмы адаптации человека к природным факторам среды.— Новосибирск, 1967.— С. 102—105.
 57. Молдобашев Б., Данияров С. Б., Мустафина Ф. С. Состояние некоторых гуморальных факторов неспецифического иммунитета в условиях высокогорья и действия ионизирующей радиации // Здравоохранение Киргизии.— 1982.— № 2.— С. 12—15.
 58. Наливайко А. М. Морфологическая и цитохимическая характеристика лимфоидных органов при гипоксии и гипербарической оксигенации (Эксперим. исследование): / Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Новосибирск, 1985.— 16.
 59. Ниязова Ф. Р., Тарарак Т. Я. Динамика перестройки структуры иммунотропных органов при адаптации к высокогорью // Иммунный гомеостаз в норме и патологии: Тез. докл.— Фрунзе, 1989.— С. 56—57.
 60. Орестенко Ю. Н., Лесничая А. Н., Абрамов А. В. и др. Значение исходной резистентности организма к гипоксии для развития иммунного ответа // Стресс и иммунитет: Тез. докл. Всесоюз. конф.— Л., 1989.— С. 135.
 61. Пастушенков В. Л. Иммунологическая неоднородность популяций в аспекте адаптации к гипоксии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1988.— 24 с.
 62. Порядин Г. В., Салмаси Ж. М. Влияние преднизолона на функциональную активность различных суточных популяций лимфоцитов // Иммунология.— 1985.— № 1.— С. 64—67.
 63. Потапов Г. В., Мордовин В. Ф., Васильев Н. В. и др. Влияние экспериментальной гипоксии на клеточный состав селезенки, тимуса и лимфатических узлов у белых крыс // Физиологические и клинические проблемы адаптации к гипоксии, гиподинамии и гипертермии: Тез. Всесоюз. симп.— М., 1981.— Т. 2.— С. 94.
 64. Прасолова М. М., Вымятина З. К. Неспецифические факторы иммунитета при кратковременной адаптации к гипоксии // Изв. АН ТССР.— 1989.— № 4.— С. 73—76.
 65. Приходько З. Н. Гипоксия и ионизирующее излучение.— Воронеж, 1966.— 44 с.
 66. Ройхель В. М., Фокина Г. И., Погодина В. В. Влияние гипоксии на неспецифическую резистентность к экспериментальной инфекции, вызванной вирусом клещевого энцефалита // Использование газовых гипоксических смесей для оптимизации лучевой терапии злокачественных новообразований.— Обнинск, 1984.— С. 48—50.
 67. Сарыбаева Д. В., Захарова Л. А., Михайлова А. А. Активация неспецифических Т-клеток-супрессоров в условиях барокамерной гипоксии // Иммунология.— 1990.— № 1.— С. 66—68.
 68. Синельникова Т. Г. Состояние иммунной реактивности и неспецифической резистентности у крыс при адаптации и деадаптации к энергодифицитным состояниям: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1984.— 20 с.
 69. Синельникова Т. Г. Аутоиммунные реакции при действии на организм экзогенной гипоксии: Тез. докл. респ. науч. конф.— Тбилиси, 1985.— С. 231—231а.
 70. Сиротинин Н. Н. Влияние гипер- и гипоксии на резистентность организма к Clostridium // Арх. патологии.— 1947.— 3, № 1.— С. 44—47.
 71. Сиротинин Н. Н. О влиянии разреженного атмосферного воздуха на течение инфекций // Врачеб. дело.— 1951.— № 12.— С. 1107—1112.
 72. Сиротинин Н. Н. Влияние гипоксии на иммунитет // Кислородная терапия и кислородная недостаточность.— Киев: Изд-во АН УССР, 1952.— С. 98—101.
 73. Сиротинин Н. Н., Антоненко В. Т., Романова А. Ф. и др. Влияние высокогорья на гематологические показатели больных хроническим лейкозом // Врачеб. дело.— 1973.— № 7.— С. 40—42.
 74. Смолягин А. И., Филиппов В. К., Капустянский И. Н. Влияние адаптации к периодическому действию гипоксии на иммунный ответ и резистентность организма к сальмонеллезной инфекции // Реактивность и резистентность: фундаментальные и прикладные вопросы: Тез. докл. Всесоюз. науч. конф.— Киев, 1987.— С. 364—366.
 75. Собуров К. А. Неспецифические факторы защиты организма при адаптации к условиям высокогорья и деадаптации: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.— Ашхабад, 1986.— 26 с.
 76. Суркова Е. А., Федорова Н. А. Изменения антигенных свойств хроматина мозга крыс при адаптации к гипоксии // Первая система.— Вып. 25.— Л., 1986.— С. 155—162.
 77. Сутовой Д. А., Барабой В. А. Неспецифическая резистентность организма и влияние условий высокогорья // Адаптация и резистентность организма в условиях гор.— Киев: Наук. думка, 1986.— С. 96—104.

78. Сухих Г. Т., Фролов Б. А., Меерсон Ф. З. Влияние адаптации к периодическому действию гипоксии на постстрессорную активацию первичного иммунного ответа // Патол. физиология и эксперим. терапия.— 1981.— Вып. 4.— С. 73—77.
79. Сухих Г. Т., Меерсон Ф. З. Предупреждение депрессии активности нормальных киллеров при стрессе с помощью адаптации к периодическому действию гипоксии // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1985.— 99, № 4.— С. 458—459.
80. Тохтабаев А. В. Т- и В-звенья иммунитета у здоровых людей в экстремальных природных условиях высокогорья: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Алма-Ата, 1985.— 24 с.
81. Тулебеков Б. Т., Собуров К. А., Амантурова К. А. Об особенностях иммунологической реактивности в условиях центрального Тянь-Шаня и Памира // Здравоохранение.— 1977.— № 3.— С. 24—30.
82. Тулебеков Б. Т., Собуров К. А., Саманчина Б. Т. Неспецифические факторы иммунитета при кратковременной адаптации человека к высокогорному климату // Здравоохранение Киргизии.— 1977.— № 6.— С. 16—19.
83. Тулебеков Б. Т., Норимов А. Ш. Стволовые клетки, Т- и В-лимфоциты при острой гипоксии // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1980.— 90, № 8.— С. 215—217.
84. Тулебеков Б. Т., Норимов А. Ш. Влияние острой гипоксии на антителогенез, взаимодействие Т- и В-клеток и функциональную активность т-клеток-супрессоров // Иммунология.— 1980.— № 1.— С. 61—64.
85. Тулебеков Б. Т. Механизмы регуляции иммунного гомеостаза в условиях высокогорья // Регуляция иммунного гомеостаза.— Л., 1982.— С. 279—280.
86. Тулебеков Б. Т., Пономарева Т. А., Воробьев Г. Ф. и др. Влияние острой гипоксической гипоксии на иммунную систему, гомеостаз и кислотно-щелочное состояние крови // Физиология человека.— 1988. 14, № 1.— С. 115—122.
87. Фролов Б. А., Воронцов В. А., Афонина С. Н. и др. Некоторые изменения иммунореактивности организма при адаптации к прерывистой гипоксии // Физиол. журн.— 1985.— 31, № 6.— С. 646—650.
88. Филатова Л. Г. Исследования по физиологии высотной акклиматизации животных и человека.— Фрунзе: Илим, 1961.— 117 с.
89. Чеглякова В. В., Цырлова И. Г., Козлов В. А. К механизму иммуномоделирующего эффекта гипоксии. Клетки-супрессоры эритроидного ряда // Актуальн. пробл. аллергологии и иммунол.— Душанбе, 1983.— С. 115—117.
90. Чеглякова В. В., Цырлова И. Г. Изучение возможных механизмов регуляции иммунного ответа при острой и хронической гипоксии // Теоретич. и практич. вопр. профил. и леч. наиболее распростран. заболеваний Сибири и Д. Востока.— Новосибирск, 1983.— С. 166—167.
91. Чеглякова В. В., Цырлова И. Г., Козлов В. А. и др. Механизмы иммуномоделирующего действия гипоксии // Бюл. СО АМН СССР.— 1987.— № 2.— С. 26—29.
92. Шубик В. М. Проблемы экологической иммунологии.— М.: Медицина, 1976.— 280 с.
93. Altland P. D., Highman P., Smith F. Immune response in Rabbits exposed to High Altitude // I. Infect. Diseases.— 1963.— 113, N 2.— P. 228—232.
94. Amkraut A., Solomon G. F. Stress and murine sarcoma virus (Moloney)-induced tumor // Cancer Res.— 1972.— 32, N 7.— P. 1428.
95. Baker P. Т. Биология жителей высокогорья.— Пер. с англ.— М.: Мир, 1981.— 392 с.
96. Berry L. J., Mitchell R. B., Rubinstein D. Effect of acclimatization to altitude on susceptibility of mice to influence of virus infection // Proc. Soc. exp. Biol (N 7).— 1955.— 88.— P. 543—548.
97. Berry L. J. Summary of medical experience in the Apollo 7 through 11 manned spaceflights // Aerospace Med.— 1970.— 41, N 5.— P. 500—502.
98. (Burnet F. M.) — Клеточная иммунология.— Пер. с англ.— М., 1971.— 542 с.
99. Cherdrunsi P. Reticuloendothelial phagocytic activity in high altitude acclimatized rats // Aviat. Space Environ. Med.— 1989.— 60, N 4.— P. 329—331.
100. Chohan J. S., Singh J., Balakrishnan K. et al. Immune Response in Human subjects at high altitude // Int. J. Biometeorol.— 1975.— 19, N 3.— P. 137—143.
101. Chohan J. S., Singh J., Balakrishnan K. Blood coagulation and immunological changes associated with frostbite: at high altitude // Ibid. 1975.— 19, N 3.— P. 147—154.
102. Chohan J. S., Singh J. Cell Mediated Immunity at high altitude // Ibid.— 1979.— 23, N 1.— P. 21—30.
103. Davies C. L. Changes in antigen expression human FME melanoma cells after exposure to hypoxia and acidic pH, alone or in combination // Int. J. Cancer.— 1989.— 43, N 2.— P. 350—355.
104. Ferencikova V. J., Kolesar J. Einfluss von kurzfristiger Hypoxie auf einige Faktoren der natürlichen Resistenz von Gesunden und Asthmatikern // Z. eitsch. fur Physiother.— 1977. 29, N 6.— P. 425—429.
105. Haynes B. F., Fanci A. S. Mechanisms of corticosteroid action on lymphocyte subpopulations. IV. Effects of in vitro hydrocortisone on naturally occurring and mitogen-induced suppressor cells in man // Cell. Immunol.— 1979.— 44, N 1.— P. 157.
106. Highman P. D. Immunity and resistance to pathogenic bacteria at high altitude. The physiological effect of high altitude // Proc. Symp. held of Interlaken.— Oxford etc., 1963.— P. 177—180.
107. Keck G., Buchmeiser R. Existence and growth of bacteria at high altitude // The physiological effects of high Altitude / Ed. by N. Wehe.
108. Klein K. E., Bruner H., Lovy D. Influence of acclimatization to high altitude on the physiological response to stress // Industr. Med. Scand.— 1963.— 32.— P. 75—80.
109. Loewy A. Physiologie des Hokenklimas.— Berlin, 1932.— 338 p.
110. Macario E. C., Macario A. H. Immunosuppression associated with erythropoiesis in genetic low responder mice // Ann. Immunol.— 1980.— 15.— P. 397—404.
111. Meehan R. T. Immune suppression at high altitude // Ann. Emerg. Med.— 1987. 16.— P. 974—979.
112. Meehan R., Duncan U., Neale L. et al. Operation Everest II — alteration in the immune system at high altitudes // J. Clin. Immunol.— 1988.— 8, N 5.— P. 397—406.

113. *Palmblad E. W.* Stress and human immunologic competence // Neural modulation of immunity / Eds Guillemin R., Cohn M.— New York: Raven press, 1985.— P. 45.
114. *Singh I., Chohan J. S., Lae M. et al.* Effect of high common diseases in man // Int. J. Biometeorol.— 1977.— 21.— P. 93—122.
115. *Smith F., Altland P. D., Highman B.* Effect of Altitude Acclimatization on Formation of sheep Erythrocyte Hemolysin in Rats // J. Infect. Diseases.— 1961.— 108, N 3.— P. 311—314.
116. *Stein M., Keller S. E., Shleifer S. J.* Stress and immunomodulation, the role of depression and neuroendocrine function // J. Immunol.— 1985.— 135.— P. 827s—833s.
117. *Sundstroem E., Michaels G.* The adrenal cortex in adaptation to altitude // Climat and Cancer.— San-Francisco; Univ. California Press, 1942.— 409 p.
118. *Taylor G. T., Dardano J. R.* Human cellular immune responsiveness following space flight // Aviat. Space Environ Med.— 1983.— 54, N 12S.— P. 55—59.
119. *Tenderdy R. P., Kramer T. R.* Immune Response of Rabbits during short Term Exposure to high altitude // Nature.— 1968.— 217, N 5126.— P. 367—369.
120. *Trapani J. L., Jordan R. T.* Antibody formation in rabbits adapted to high altitude // Fed. Proc.— 1962.— 21, N 1.— P. 25.
121. *Trapani J.* Altitude temperature and Immune response // Fed. Proc.— 1966. 25, N 4.— P. 1254—1263.
122. *Ward M.* Mountain medicine.— London: Crosby Lockwood Staples, 1975.— 376 p.
123. *Weihe W. H., Hurni H.* The resistance of three inbred strains of immunized and nonimmunized mice to E. coli infection at low and high altitude // Цит. по В.А. Березовский, В.Г. Дейнега. Физиологические механизмы саногенных эффектов горного климата.— Киев: Наук. думка, 1988.— 223 с.
124. *West J. B.* High living: lesson from extreme altitude the 1984 // Amer. Rev. resp. Dis.— 1984.— 130, N 5.— P. 917—923.
125. *Wybran J.* Enkephalins as molecules of lymphocyte activation and modifiers of the biological response // Enkephalins and endorphins: stress and immune system / Eds. Plotnikoff N. P. et al. New York, London: Plenum Press, 1986.— P. 253

Центр профилакт. гипоксии
М-ва здравоохранения Российской
Федерации, Москва

Материал поступил
в редакцию 17.06.92