

Стимуляция опосредуемого циклооксигеназой окисления ненасыщенных жирных кислот в лейкоцитах кролика ультрафиолетовым излучением

А.К.Аносов, Н.С.Белакина

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра общей и медицинской биофизики медико-биологического факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. А.Н.Осипов)

Исследована стимуляция опосредуемого циклооксигеназой (ЦОГ) окисления полиненасыщенных жирных кислот (ЦОГ-зависимого перекисного окисления липидов) в изолированных лейкоцитах кролика при УФ-облучении в отсутствие ионов Ca^{2+} в среде и последующей инкубации клеток при 37 °С. Установлено, что (1) активация ЦОГ-зависимого окисления ненасыщенных жирных кислот в лейкоцитах кролика в исследованных условиях наиболее выражена при воздействии УФС-излучения в дозе $1,28 \times 10^{-2}$ эйнштейн/м² и последующей инкубации в течение 60 мин при 37 °С; (2) фотоиндуцированная активация ЦОГ-зависимого окисления ненасыщенных жирных кислот в лейкоцитах кролика сопровождается угнетением хемиллюминесцентных ответов этих клеток на стимуляцию форбол-12-мирилат-13-ацетатом.

Ключевые слова: УФ-излучение, лейкоциты, циклооксигеназа, окисление жирных кислот, активация

Stimulation of the Cyclooxygenase-Mediated Unsaturated Fatty Acids Oxidation in the Rabbit Leukocytes by Ultraviolet Irradiation

A.K.Anosov, N.S.Belakina

Pirogov Russian National Research Medical University, Medical-Biological Faculty, Department of the General and Medical Biophysics, Moscow (Head of the Department — Prof. A.N.Osipov)

Therapeutically important cyclooxygenase-mediated unsaturated fatty acids oxidation stimulation in the isolated rabbit leukocytes during and after UV irradiation in the absence of Ca^{2+} in the incubation media was studied. It was shown that (1) photoinduced activation of the cyclooxygenase-dependent unsaturated fatty acids oxidation in the rabbit leukocytes is maximal after irradiation of the cells by UVC radiation in the dose $1,28 \times 10^{-2}$ einstein/m² with following incubation during 60 min at 37 °С; (2) photoinduced activation of the cyclooxygenase-dependent unsaturated fatty acids oxidation in the rabbit leukocytes is accompanied by inhibition of these cells chemiluminescence responses to forbol-12-miristate-13-acetate stimulation.

Key words: UV radiation, leukocytes, cyclooxygenase, fatty acids oxidation, activation

В современной медицине активно развиваются методы терапии, основанные на введении пациенту изолированных клеток [1–4]. В целях замещения поврежденных тканей пациента и восстановления функций пораженных органов чаще всего вводят стволовые клетки [1, 2]. Однако вводимые клетки могут быть и специализированными. В этом случае их применяют как источник биологически

активных соединений, продукция которых в организме пациента, по тем или иным причинам, нарушена. Примерами такого подхода могут служить терапия сахарного диабета путем имплантации больному β -клеток поджелудочной железы [3] и введение клеток надпочечников пациентам с нарушенной функцией этих эндокринных желез [4]. Иногда больному вводят его собственные клетки, предварительно модифицированные вне организма для стимуляции продукции ими необходимых активных веществ. Этот подход используется при терапии с помощью фотофереза и при фотогемотерапии. При фотоферезе из крови больного изолируют лейкоциты, подвергают их *in vitro* ПУФА-воздействию (УФА-облучению в присутствии псораленов) и после этого возвращают в сосудистое русло [5, 6]. Фотогемотерапия состоит во введении пациенту его же крови, подвергнутой УФ-облучению вне организма [7, 8].

Для корреспонденции:

Аносов Александр Константинович, кандидат биологических наук, доцент кафедры общей и медицинской биофизики медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (495) 434-4474

E-mail: aleksandr-anosov54@mail.ru

Статья поступила 11.11.2014, принята к печати 24.12.2014

Хотя эффективность фототерапии не вызывает сомнений [7, 8], причины появления терапевтической активности у крови после УФ-облучения до сих пор изучены недостаточно.

Известно, что УФ-излучение способно стимулировать зависимое от циклооксигеназы (ЦОГ) окисление ненасыщенных жирных кислот в клетках крови [9, 10]. В нашей лаборатории было показано, что терапевтическая активность облученной крови в отношении модельного острого перитонита у крыс исчезает, если кровь облучается в присутствии ингибиторов ЦОГ [11]. Это позволяет предположить, что опосредуемые ЦОГ процессы имеют большое значение в появлении у крови терапевтической активности после УФ-облучения.

Вследствие недостаточной ясности причин появления терапевтической активности у крови после облучения условия проведения фотомодификации крови при применении фототерапии до сих пор часто подбираются эмпирически. В клинике обычно для этого применяется промышленный стандартный аппарат для проведения фототерапии («Изолада») [8]. Однако разработанный и утвержденный для этого устройства регламент проведения лечения также основан на эмпирических данных. В связи с этим значимой научной задачей, с точки зрения авторов, является оптимизация условий воздействия УФ-излучения на клетки крови, обеспечивающих усиление эффективности данного метода лечения.

Цель исследования состояла в определении условий УФ-облучения клеток крови (лейкоцитов), при которых воздействие излучения вызывало бы в клетках крови наибольшую стимуляцию значимого для проявления терапевтического действия окисления полиненасыщенных жирных кислот, катализируемого ЦОГ. Для этого исследовали характер определяемого активностью ЦОГ пострадиационного образования в лейкоцитах продуктов окисления жирных кислот при разных дозах облучения, разных спектральных диапазонах действующего УФ-излучения и разной продолжительности инкубации клеток после облучения. Было также изучено влияние зависимого от ЦОГ образования в лейкоцитах продуктов окисления жирных кислот на хемилуминесцентные ответы этих клеток при их стимуляции форбол-12-мириостат-13-ацетатом (ФМА).

Материалы и методы

Работу проводили на общей фракции лейкоцитов периферической крови беспородных кроликов-самцов массой 2–3 кг. Лейкоциты выделяли из стабилизированной трехзамещенным цитратом натрия крови («чда», «Реахим», Россия, 5% водный раствор, pH 7,4, вводился в кровь в объемном соотношении 1:10) методом дифференциального центрифугирования после осаждения эритроцитов с помощью 6% раствора декстрана с молекулярной массой 500 000 («Sigma», США) [12]. Конечную концентрацию лейкоцитов в рабочей суспензии доводили до 2×10^6 клеток/мл. В качестве среды инкубации клеток использовали либо трис-НСI буфер (136 ммоль/л NaCl, 2,7 ммоль/л KCl, 10 ммоль/л трис, pH 7,4), либо фосфатный буфер (140 ммоль/л NaCl, 8 ммоль/л Na_2HPO_4 , 2 ммоль/л KH_2PO_4 ,

pH 7,4), приготовленные на бидистиллированной воде. Фосфатный буфер использовали также при измерении кинетики хемилуминесценции. Рабочую суспензию лейкоцитов во всех случаях хранили на льду при 2–4 °С.

Облучение суспензий лейкоцитов осуществляли в пластиковых открытых кюветах, сверху, при непрерывном перемешивании с помощью магнитной мешалки. Толщина облучаемого слоя клеточной суспензии составляла около 1 см. Для облучения применяли ртутно-кварцевую лампу БУВ-30П, 78% УФ-излучения которой приходилось на длину волны 253,8 нм (УФС-диапазон). Для УФВ-облучения использовали ртутно-кварцевую лампу высокого давления ДРК-120 с жидкостным светофильтром, выделявшим из спектра испускания источника участок 270–370 нм (максимум интенсивности — при 313 нм, УФВ-диапазон).

Интенсивности облучения образцов, измеренные методом ферриоксалатной актинометрии [13], составляли $4,27 \times 10^{-5}$ и $3,27 \times 10^{-5}$ эйнштейн/($\text{м}^2 \times \text{с}$) (~30 и ~23 Вт/м²) для УФВ- и УФС-облучателей соответственно. Дозу облучения меняли за счет варьирования длительности воздействия излучения.

Выраженность перекисного окисления липидов (ПОЛ) в образцах оценивали по содержанию продуктов этого процесса, вступающих в реакцию с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активных продуктов, ТБК-АП) [14]. Содержание ТБК-активных продуктов оценивалось в следующих образцах лейкоцитарных суспензий:

1. Необлученные клетки, подвергнутые инкубации в присутствии 0,098% этанола при 37 °С (контроль, этанол вводился в образцы в связи с применением в опытах этанольного раствора ацетилсалициловой кислоты, см. ниже).
2. Клетки, подвергнутые инкубации при 37 °С после перемешивания в течение времени, соответствующего продолжительности УФ-облучения в присутствии этанола (контроль на неспецифическое воздействие во время облучения).
3. Клетки, подвергнутые инкубации при 37 °С после УФ-облучения в разных дозах в присутствии этанола.
4. Необлученные клетки, подвергнутые инкубации при 37 °С в присутствии 10^{-4} моль/л ацетилсалициловой кислоты (аспирина) (см. ниже).
5. Клетки, подвергнутые инкубации при 37 °С после перемешивания в течение времени, соответствующего продолжительности УФ-облучения в присутствии аспирина.
6. Клетки, подвергнутые инкубации при 37 °С после УФ-облучения в разных дозах в присутствии аспирина.

Разница в содержании ТБК-активных продуктов ПОЛ в образцах клеток 3 и 1 или 2 далее будет обозначаться как общее накопление данных продуктов при соответствующей дозе облучения.

Вклад в общее накопление ТБК-активных продуктов ПОЛ в образцах клеток катализируемого ЦОГ окисления ненасыщенных жирных кислот (ЦОГ-зависимого ПОЛ) оценивали по ослаблению этого накопления необратимым ингибитором ЦОГ ацетилсалициловой кислотой (аспирином). Собственно величина опосредуемого ЦОГ накопления анализируемых продуктов (величина ЦОГ-зависимого ПОЛ, ЦОГ-ПОЛ) рассчитывалась как разница в содержании ТБК-активных продуктов ПОЛ в образцах, подвергав-

шихся воздействию в присутствии этанола (1–3) и аспирина (4–6). Поскольку величина фонового ЦОГ-зависимого ПОЛ (разница в содержании ТБК-активных продуктов ПОЛ между образцами 1 и 4, см. выше) достаточно сильно варьировала от серии к серии, в качестве контролей всегда использовались только значения этого показателя у применяемого в данный день препарата лейкоцитов. Следует также отметить, что в выбранной нами концентрации (10^{-4} моль/л) аспирин обладает только специфическим действием [15]. Аспирин («Sigma», США) вводили в исследуемые образцы в виде этанольного раствора, медленно, при непрерывном перемешивании и комнатной температуре, за 15 мин до начала облучения. В контрольные образцы аналогичным образом вводили чистый этанол.

Кинетики активированной люминолом спонтанной и стимулированной хемилюминесценции лейкоцитов регистрировали на люмиагрегометре фирмы «Chronolog Corporation» (США). В работе использовали коммерческий препарат люминола («Serva», США). Конечная концентрация люминола в кювете для измерений составляла 20 мкмоль/л. Все измерения хемилюминесценции клеток проводили при температуре 37 °С в течение 20 мин.

В этой серии экспериментов инкубация клеток после облучения (или просто перемешивания в течение соответствующего времени) при 37 °С не проводилась. Это было связано с тем, что сама по себе длительная инкубация существенно ослабляла хемилюминесцентные ответы лейкоцитов. Впрочем, как нами было показано ранее, ЦОГ-ПОЛ инициируется в лейкоцитах и непосредственно во время УФ-облучения [10], хотя и в других условиях (в присутствии ионов Ca^{2+} в среде).

Достоверность различий во всех сериях экспериментов оценивалась с использованием критерия Стьюдента при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Судя по имеющимся в литературе данным [16], между стимуляцией клеток и началом опосредуемой ЦОГ продукции простагландинов (которая сопровождается форми-

рованием регистрируемых нами ТБК-активных продуктов ПОЛ) может наблюдаться латентный период, величина которого зависит от природы стимула. Однако имеется ли подобный латентный период при активации накопления продуктов ЦОГ-зависимого ПОЛ в лейкоцитах УФ-излучением, неизвестно. В связи с этим на первом этапе работы было исследовано влияние на зависимое от ЦОГ фотостимулированное накопление продуктов ПОЛ в суспензиях лейкоцитов времени инкубации клеток при 37 °С после УФС-облучения.

Оказалось, что при инкубации подвернутых облучению лейкоцитов в течение 15 мин регистрируемого увеличения определяемого ЦОГ накопления ТБК-активных продуктов ПОЛ в лейкоцитах УФС-излучение не вызывает. Это может быть проиллюстрировано следующим (выражено в процентах к контролю): максимальная величина ЦОГ-зависимого ПОЛ в исследованных клетках при облучении в дозе $3,84 \times 10^{-2}$ эйнштейн/м² и последующей инкубации составила (нормировано к контролю) $97 \pm 22\%$, а в необлученных клетках, инкубируемых в тех же условиях после простого перемешивания в кювете для облучения, — $100 \pm 16\%$.

В то же время увеличение продолжительности инкубации лейкоцитов при 37 °С после облучения до 60 мин привело к появлению достоверных различий в величинах ЦОГ-зависимого ПОЛ между облученными и необлученными образцами (табл. 1). Это иллюстрируется следующим. Если принять величину ЦОГ-ПОЛ в контроле, после перемешивания и инкубации, за 100%, то величина максимального ЦОГ-зависимого ПОЛ в облученных в дозе $3,84 \times 10^{-2}$ эйнштейн/м² клетках составит $262,5 \pm 75\%$.

Таким образом, можно полагать, что (1) зависимое от ЦОГ окисление жирных кислот при его стимуляции в лейкоцитах УФС-излучением в отсутствие ионов Ca^{2+} характеризуется наличием латентного периода между фотостимуляцией клеток и началом накопления в их суспензии определяемых ЦОГ ТБК-активных продуктов окисления и (2) величина этого латентного периода при инкубации лейкоцитов после УФС-облучения при 37 °С в исследованном диапазоне доз составляет более 15, но менее 60 мин.

Таблица 1. Содержание ТБК-АП ПОЛ в образцах суммарной фракции лейкоцитов кролика, подвергнутых коротковолновому УФ-облучению в различных дозах с последующей инкубацией (60 мин при 37 °С) в среде без ионов Ca^{2+}

Контроль (перемешивание)			Опыт (УФ-облучение)			
Добавка	ТБК-АП, % по отношению к контролю	ЦОГ-ПОЛ	Доза, эйнштейн/м ²	Добавка	ТБК-АП, % по отношению к контролю	ЦОГ-ПОЛ
Этанол	100 ± 6	21 ± 18,5	0	Этанол	100 ± 6	21 ± 18,5
Аспирин	79 ± 12,5		0	Аспирин	79 ± 12,5	
Этанол	92 ± 17	20 ± 25	0,0128	Этанол	175 ± 21	96 ± 29*
Аспирин	79 ± 8		0,0128	Аспирин	79 ± 8	
Этанол	108 ± 17	25 ± 34	0,0256	Этанол	179 ± 12,5	75 ± 25
Аспирин	83 ± 17		0,0256	Аспирин	104 ± 12,5	
Этанол	150 ± 21	33 ± 35,5	0,0384	Этанол	225 ± 8	87,5 ± 25
Аспирин	117 ± 14,5		0,0384	Аспирин	137,5 ± 17	

* — различия с соответствующим контролем достоверны при $p < 0,05$

Таблица 2. Содержание ТБК-АП ПОЛ в образцах суммарной фракции лейкоцитов кролика, подвергнутых коротковолновому (УФС) и средневолновому (УФВ) ультрафиолетовому облучению с последующей инкубацией (60 мин при 37°C) в среде без ионов Ca²⁺

УФС-облучение (доза — 1,28×10 ⁻² эйнштейн/м ²)						УФВ-облучение (доза — 1,57×10 ⁻² эйнштейн/м ²)					
Контроль (перемешивание)			Опыт			Контроль (перемешивание)			Опыт		
Добавка	ТБК-АП, % по отношению к контролю	ЦОГ-ПОЛ	Добавка	ТБК-АП, % по отношению к контролю	ЦОГ-ПОЛ	Добавка	ТБК-АП, % по отношению к контролю	ЦОГ-ПОЛ	Добавка	ТБК-АП, % по отношению к контролю	ЦОГ-ПОЛ
Этанол	100 ± 10	-5 ± 18	Этанол	221 ± 26	100 ± 31*	Этанол	100 ± 6	31 ± 14	Этанол	134 ± 6	43 ± 12
Аспирин	105 ± 8		Аспирин	121 ± 5		Аспирин	69 ± 8		Аспирин	91 ± 6	

* — различия с соответствующим контролем достоверны при $p < 0,05$

Продолжительный латентный период между облучением лейкоцитов и началом накопления в образцах облученных клеток продуктов ЦОГ-зависимого окисления ненасыщенных жирных кислот позволяет предположить, что УФ-излучение стимулирует это окисление не прямо, за счет фотомодификации ЦОГ, а косвенным путем, включающим в себя процессы, для осуществления которых требуется определенное время. Например, ранее подобный латентный период наблюдали в препаратах макрофагов мыши при их стимуляции экзогенной арахидоновой кислотой [16]. Очевидно, что при такой стимуляции требуется время для встраивания арахидоната в мембраны клеток и его диффузии в места локализации ЦОГ, что, скорее всего, и является причиной появления латентного периода между такой стимуляцией клеток и началом продукции ими простагландинов. Возможно, нечто подобное происходит и в лейкоцитах после УФ-облучения.

Из данных, представленных в табл. 1, вытекает также, что степень фотоиндуцированной активации ЦОГ-зависимого ПОЛ в лейкоцитах зависит от дозы УФС-облучения клеток перед инкубацией: максимальная активация наблюдается при облучении в дозе 1,28×10⁻² эйнштейн/м². В этом случае ЦОГ-зависимое ПОЛ в клетках определяло в среднем 55% общего накопления ТБК-активных продуктов ПОЛ. С ростом дозы вклад ЦОГ-зависимого ПОЛ в общее накопление ТБК-активных продуктов падал, и в лейкоцитах, облученных в дозе 3,84×10⁻² эйнштейн/м², ЦОГ определяла только 39% общего накопления этих продуктов в образцах.

Причин такой зависимости выраженности опосредуемого ЦОГ окисления жирных кислот в лейкоцитах от дозы облучения клеток может быть две. Во-первых, возможно, что при больших дозах наблюдается частичная прямая фотоинактивация конститутивной циклооксигеназы в исследуемых клетках УФ-излучением. Во-вторых, возможно, что наблюдаемая нами при небольших (до 1,28×10⁻² эйнштейн/м²) дозах облучения активация в лейкоцитах опосредуемого ЦОГ окисления жирных кислот связана с подготовкой этих клеток к фотоиндуцированному апоптозу [17]. С ростом же дозы облучения все более значительная часть лейкоцитов из-за сильного необратимого фотоповреждения функционально значимых компонентов клеток погибает вследствие некроза (или некроптоза). Поскольку при некрозе конститутивная ЦОГ клеток быстро инактивируется, выраженность стимуляции излучением опосредуемого этим ферментом окисления жирных кислот снижается.

На следующем этапе работы была сопоставлена эффективность стимуляции ЦОГ-зависимого ПОЛ в лейкоцитах средне- (УФВ) и коротковолновым (УФС) ультрафиолетовым излучением. Для этого была подобрана такая доза средневолнового УФ-излучения, которая вызывала за время облучения и последующей инкубации накопление в лейкоцитарной суспензии такого же количества ТБК-активных продуктов ПОЛ, что и та доза коротковолнового УФ-облучения, при которой аспирин был наиболее эффективен (1,28×10⁻² эйнштейн/м²). В наших условиях эта доза средневолнового УФ-излучения оказалась равной 1,57×10⁻² эйнштейн/м². Величины содержания ТБК-активных продуктов ПОЛ в образцах лейкоцитов представлены в табл. 2. Из этих данных следует, что фотостимуляция ЦОГ-зависимого ПОЛ в лейкоцитах в отсутствие ионов Ca²⁺ в среде средневолновым (УФВ) излучением, в отличие от коротковолнового (УФС), слаба и статистически недостоверна. Это позволяет предположить, что в изученных условиях средневолновое УФ-излучение является менее эффективным активатором зависимого от ЦОГ окисления жирных кислот в лейкоцитах кролика, чем коротковолновое. Правда, следует обратить внимание на следующий факт: уровень ЦОГ-зависимого ПОЛ в лейкоцитах в серии экспериментов по средневолновому УФ-облучению этих клеток был достаточно высок уже на момент начала облучения и превышал аналогичный показатель в 10 раз в сравнении с серией с коротковолновым облучением. Вместе с тем величина максимального прироста содержания продуктов ЦОГ-зависимого ПОЛ в клетках конечна и определяется максимально возможной активностью конститутивной циклооксигеназы. Поэтому не исключено, что полученный результат связан с тем, что исходный уровень ЦОГ-зависимого ПОЛ в исследованных препаратах лейкоцитов в данной серии был уже близок к максимальному, и средневолновое УФ-излучение не могло вызвать его дополнительного прироста.

Интересно, что активация ЦОГ-зависимого ПОЛ в изолированных лейкоцитах кролика после коротковолнового УФ-облучения сопровождается утратой данными клетками способности к другим проявлениям функциональной активности. Например, после УФС-облучения лейкоцитов в дозе 1,28×10⁻² эйнштейн/м² эти клетки утрачивали способность к спонтанному и стимулированному ФМА люминол-активированному хемилюминесцентному ответу (табл. 3). Если же клетки облучались дозой УФС-излучения, при которой активации ЦОГ-зависимого ПОЛ в них не на-

Таблица 3. Величины спонтанного и стимулированного ФМА хемилюминесцентного ответа образцов суммарной фракции лейкоцитов кролика, подвергнутых коротковолновому УФ-облучению в различных дозах

Тип хемилюминесценции	Максимальная интенсивность хемилюминесценции лейкоцитов, усл. ед., в скобках — % по отношению к контролю			
	Контроль (перемешивание)	УФ-облучение (1,28×10 ⁻² эйнштейн/м ²)	Контроль (перемешивание)	УФ-облучение (2,56×10 ⁻³ эйнштейн/м ²)
Спонтанная	169 (100)	7 (4)	162 (100)	128 (79)
Стимулированная ФМА	1150 (100)	17,5 (1,5)	416 (100)	418 (100)

Представлены средние максимальные значения интенсивности хемилюминесценции образцов клеток по данным не менее чем 5 независимых опытов. Отклонения величин от средней не превышали 5%.

блюдалось (2,56×10⁻³ эйнштейн/м²), то хемилюминесцентный ответ (стимулированный ФМА и спонтанный) у лейкоцитов сохранялся. Таким образом, коротковолновое УФ-излучение в дозах, стимулирующих ЦОГ-зависимое окисление ненасыщенных жирных кислот, подавляет хемилюминесцентные ответы лейкоцитов.

Выводы

1. Активация терапевтически значимого ЦОГ-зависимого окисления ненасыщенных жирных кислот в лейкоцитах кролика в исследованных условиях наиболее выражена при УФС-облучении клеток в дозе 1,28×10⁻² эйнштейн/м² и последующей инкубации в течение 60 мин при 37 °С.

2. Фотоиндуцированная активация ЦОГ-зависимого окисления ненасыщенных жирных кислот в лейкоцитах кролика сопровождается угнетением хемилюминесцентных ответов этих клеток на стимуляцию форбол-12-мириостат-13-ацетатом.

Авторы выражают глубокую благодарность профессору кафедры общей и медицинской биофизики медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова Дмитрию Ивановичу Рошупкину за ценные советы и замечания, высказанные им в ходе работы и подготовки данного материала к публикации.

Литература

- Halberstadt C., Emerich D.F., Gonsalves K. Combining cell therapy and nanotechnology // *Expert Opin Biol Ther.* 2006. V.6 (10). P.971–981.
- Talebi S., Aleyasin A., Soleimani M., Massumi M. // Derivation of islet-like cells from mesenchymal stem cells using PDX1-transducing lentiviruses // *Biotechnol Appl Biochem.* 2012. V.59 (3). P.205–212.
- Bertuzzi F., Marzorati S., Secchi A. Islet cell transplantation // *Curr Mol Med.* 2006. V.6 (4). P.369–374.
- Zhou H., Aziza J., Sol J.C. et al. Cell therapy of pain: Characterization of human fetal chromaffin cells at early adrenal medulla development // *Exp Neurol.* 2006. V.198 (2). P.370–381.

- Scarbrick J. Extracorporeal photopheresis: what is it and when should it be used? // *Clin Exp Dermatol.* 2009. V.34 (7). P.757–760.
- Maeda A. Extracorporeal photochemotherapy // *J Dermatol Sci.* 2009. V.54 (3). P.150–156.
- Knott E.K. Development of ultraviolet blood irradiation // *Am J Surg.* 1948. V.76 (2). P.165–171.
- Аполлонова Л.А., Лебкова Н.П., Степанова Е.Н., Тугуши О.А. Терапевтическое действие ультрафиолетового облучения аутологичной крови в раннем периоде острой лучевой болезни // *Радиационная биология. Радиоэкол.* 1999. Т.39. №2–3. С.287–292.
- Горюнов А.В., Рошупкин Д.И. Перекисное окисление липидов в тромбоцитах, индуцированное УФ-излучением // *Биол. мембраны.* 1989. Т.6. №5. С.551–554.
- Рошупкин Д.И., Мурина М.А. Свободнорадикальное и циклооксигеназное окисление липидов в мембранах клеток при УФ-облучении // *Биол. мембраны.* 1998. №2. С.221–226.
- Соколов А.Ю., Аносов А.К., Рошупкин Д.И. Роль фотомодификаций, предотвращаемых ингибиторами перекисидации липидов, в лечебном действии УФ-облученной крови при перитоните у крыс // *Биофизика.* 1993. Т.38. №4. С.703–707.
- Физиология лейкоцитов человека / Под ред. В.А.Алмазова. Л.: Наука, 1979. С.110–115.
- Экспериментальные методы химической кинетики / Под ред. Н.М.Эммануэля и Г.Б.Сергеева. М.: Высшая школа, 1980. С.146–148.
- Asakawa T., Matsushita S. Coloring conditions of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides // *Lipids.* 1980. V.15 (3). P.137–140.
- Vargaftig B.B., Chingard M., Benveniste J. Present concepts on the mechanisms of platelet aggregation // *Biochem Pharmacol.* 1983. V.30 (2). P.263–271.
- Gonchar M., Sergeeva M., Mevkh A, Varfolomeyev S. Kinetics of prostanoid synthesis by macrophages is regulated by arachidonic acid sources // *Eur J Biochem.* 1999. V.265 (2). P.779–787.
- Davidovich P., Keamey C.J., Martin S.J. Inflammatory outcomes of apoptosis, necrosis and necroptosis // *Biol. Chem.* 2014. V.395 (10). P.1163–1171.

Информация об авторе:

Белакина Наталья Сергеевна, аспирант кафедры общей и медицинской биофизики медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
 Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
 Телефон: (495) 434-4474
 E-mail: aleksandranosov54@mail.ru