

Липидтранспортная система, заболеваемость с временной утратой трудоспособности и противовирусный иммунитет

Г.И. Юпатов

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Республика Беларусь

Lipid transport system, morbidity due to acute respiratory diseases and anti-viral immunity

H.J. Yupatau

Vitebsk Medical University, Vitebsk, Belarus

Аннотация

Изучено влияние состояния ЛТС на заболеваемость с временной утратой трудоспособности по поводу острых респираторных вирусных инфекций и состояние противовирусного иммунитета у лиц с различным уровнем общего холестерина. Определено, что при увеличении уровня общего холестерина сыворотки крови происходит статистически достоверное снижение сроков временной нетрудоспособности. Выявлена связь роста уровня некоторых противовирусных антител с увеличением общего холестерина сыворотки крови, который может свидетельствовать об определенном иммуномодулирующем действии последнего.

Ключевые слова

Холестерин, противовирусный иммунитет, заболеваемость.

Появляется все больше сообщений об определенной взаимосвязи и влиянии друг на друга двух фундаментальных систем организма – липидтранспортной (ЛТС) и системы иммунитета (СИ). Липопротеинам приписывают широкий спектр регуляторных эффектов в иммунном ответе, метаболизме клеток системы иммунитета и антигеннезависимой устойчивости к патогенам, обусловленной лимфоидной и ретикулоэндотелиальной системами [1]. В тоже время, характер взаимных влияний двух систем неясен. Одни авторы ассоциируют гипохолестеринемию со снижением функции иммунной системы [2, 3, 4], что проявляется уменьшением уровня субпопу-

Summary

LTS influence on morbidity due to acute respiratory diseases and anti-viral immunity in patients with different cholesterol level was investigated. It was revealed that morbidity of patients with increased serum cholesterol level was diminished. There were correlation between serum cholesterol raise and several antibodies levels. These findings may illustrate an immunomodulatory cholesterol action.

Key words

Cholesterol, anti-viral immunity, morbidity.

ляций Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8). Другие не находят такой зависимости, отмечая, что у пациентов на фоне гиполипидемической терапии не происходит изменений показателей иммунной системы [5, 6].

Целью работы явилось изучение связи состояния ЛТС на заболеваемость с временной утратой трудоспособности по поводу острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), состояния противовирусного иммунитета у лиц с различным уровнем общего холестерина (ОХ).

Материал и методы

Под наблюдением в стационаре и поликлинике на станции Витебск находилось 239 паци-

ентов с различной соматической патологией, у которых проведен анализ состояния ЛТС – ОХ, холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ), индекс атерогенности (ИА). Исследование липидтранспортной системы проводили с использованием диагностических наборов фирмы Cormay Diana (Польша). Нарушения липидного обмена классифицировали в соответствии с рекомендациями Европейского Атеросклеротического общества [7]. У части больных исследовали состояние противовирусного иммунитета, определяя антитела: класса IgG к вирусам герпеса I/II типа, класса IgM к антигенам цитомегаловируса, класса IgG к вирусам краснухи, кори, паротита методом иммуноферментного анализа (оптическая плотность – оп - образца пропорциональна количеству антител к вирусным антигенам). Используются иммуноферментные тест-системы ЗАО «Биотехнологическая компания Биосервис» (Россия) и Roche (Швейцария).

Также оценивали заболеваемость и длительность временной нетрудоспособности (ВН), связанной с (ОРВИ). Критериями ОРВИ считали наличие в амбулаторной карте указаний на: 1) острое начало заболевания; 2) лихорадку; 3) катаральные явления; 4) симптомы интоксикации; 5) симптомы ринита, фарингита [8]. Статистический анализ состояния липидтранспортной системы проводили с использованием критерия Стьюдента. Использовали пакет статистического анализа Statgrafics Plus for Windows 2.1 [9, 10].

Результаты и обсуждение

Нормальный уровень общего холестерина определялся у 40,2% обследованных, лица с гипохолестеринемией составили 3,1%. Легкое повышение холестерина выявлено у 43,0%, умеренное - у 8,9%, гиперхолестеринемия высокой степени - у 4,8% пациентов. Нормальный уровень холестерина ЛПНП определялся у 24,1% пациентов, легкое повышение ХС ЛПНП выявлено у 31,0%, умеренное - у 40,4%, высокое - у 4,5% обследованных. Нормальный уровень триглицеридов выявлен у 64,5% обследованных, гипертриглицеридемия легкой степени определена у 11,1%, умеренной у 22,6%, высокой у 1,8% пациентов.

При комплексном анализе липидтранспортной системы смешанная гиперлипидемия выявлена у 235 человек (26,3%), нор-

мальные её параметры определены у 90 обследованных или у 10,1%.

В таблице 1 представлены данные анализа средней длительности временной нетрудоспособности в зависимости от уровня общего холестерина (ОХ) сыворотки крови у всех обследованных пациентов. Нами выделено пять следующих групп: первая группа – уровень ОХ до 4,0 ммоль/л (средний уровень - $3,6 \pm 0,08$ ммоль/л, средняя длительность временной нетрудоспособности - $16,1 \pm 4,35$ дней). Вторая группа - уровень ОХ от 4,0 до 5,2 ммоль/л (средний уровень - $4,7 \pm 0,04$ ммоль/л, средняя длительность временной нетрудоспособности - $6,7 \pm 0,97$ дней). Третья группа - уровень ОХ от 5,2 до 6,5 ммоль/л (средний уровень - $5,8 \pm 0,04$ ммоль/л, средняя длительность временной нетрудоспособности - $5,0 \pm 0,63$ дней). Четвертая группа - уровень ОХ от 6,5 до 7,3 ммоль/л (средний уровень - $6,9 \pm 0,04$ ммоль/л, средняя длительность временной нетрудоспособности - $4,2 \pm 1,12$ дня). Пятая группа - уровень ОХ более 7,3 ммоль/л (средний уровень - $8,3 \pm 0,21$ ммоль/л, средняя длительность временной нетрудоспособности - $1,7 \pm 0,81$ дня).

Обращает на себя внимание, что с увеличением уровня общего холестерина сыворотки крови происходит статистически достоверное снижение сроков временной нетрудоспособности: пациенты с гиперхолестеринемией высокой степени ОРВИ практически не болеют.

Кроме того, можно предположить, что снижение сроков ВН ассоциируется с активацией прямого транспорта холестерина, активность которого связана с ростом содержания ХС ЛПНП. В тоже время, уровень ХС ЛПВП практически не изменяется в выделенных группах.

При корреляционном анализе обнаружена слабая отрицательная корреляционная связь ($r = -0,30$, $P < 0,001$) между содержанием холестерина в сыворотке крови и длительностью заболевания ОРВИ.

При определении состояния противовирусного иммунитета пациенты были разделены на 6 групп в зависимости от уровня общего холестерина сыворотки крови: первая группа – ОХ до 5,2 ммоль/л, вторая – ОХ более 5,2 ммоль/л, третья – ОХ до 6,5 ммоль/л, четвертая – ОХ более 6,5 ммоль/л, пятая – ОХ до 7,3 ммоль/л, шестая – ОХ более 7,3 ммоль/л.

В таблице 2 представлены показатели уровня антител (Ат) к антигенам различных вирусов, что отражает напряженность противоинфекционного иммунитета, в зависимости от

Таблица 1

Средняя длительность временной нетрудоспособности в связи с ОРВИ в зависимости от уровня общего холестерина сыворотки крови

№ группы	ммоль/л (n=239)	Временная нетрудоспособность, дни	ОХ, ммоль/л	ХС ЛПВП, ммоль/л	ХС ЛПНП, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л
1	ОХ<4 (11)	16,1+4,35	3,6+0,08	1,1+0,06	2,9+0,89	1,3+0,35
2	ОХ 4,0-5,2 (84)	6,7+0,97 P<0,002	4,7+0,04	1,3+0,03	2,9+0,07	1,4+0,08
3	ОХ 5,2-6,5 (93)	5,0+0,63 P<0,001	5,8+0,04	1,3+0,04	3,5+0,07	1,9+0,17
4	ОХ 6,5-7,3 (30)	4,2+1,12 P<0,006	6,9+0,04	1,3+0,06	4,6+0,11	2,2+0,21
5	ОХ>7,3 (21)	1,7+0,81 P<0,0001	8,3+0,21	1,4+0,08	5,3+0,19	2,7+0,57

Примечание. P – достоверность различий по сравнению с 1-й группой.

Таблица 2

Зависимость уровня антител к вирусам кори, паротита и краснухи, герпеса I/II типа и антител класса IgM к цитомегаловирусу (оптическая плотность) от уровня общего холестерина сыворотки крови

Группа	ммоль/л (n)	Холестерин ммоль/л	Ат к вирусу кори (оп)	Ат к вирусу паротита (оп)	Ат к вирусу краснухи (оп)	Ат к вирусу герпеса (оп)	Ат к цитомегаловирусу (оп)
1	ОХ<5,2 (24)	4,4+0,13	1,3+0,08	1,1+0,11	0,9+0,16	0,5+0,02	0,1+0,01
2	ОХ>5,2 (67)	7,4+0,24	1,4+0,05	0,9+0,05	0,7+0,08	0,5+0,02	0,1+0,01
3	ОХ<6,5 (55)	5,2+0,12	1,3+0,05	1,0+0,06	0,7+0,11	0,44+0,02	0,13+0,01
4	ОХ>6,5 (36)	8,8+0,28	1,6+0,06 P<0,01	0,9+0,06	1,1+0,09 P<0,01	0,53+0,02 P<0,04	0,11+0,01
5	ОХ<7,3 (60)	5,3+0,12	1,3+0,05	1,0+0,06	0,8+0,10	0,44+0,02	0,13+0,01
6	ОХ>7,3 (31)	9,2+0,27	1,6+0,07 P<0,01	0,9+0,07	1,1+0,08 P<0,05	0,55+0,02 P<0,04	0,12+0,02

Примечания: P – достоверность различий между соответствующими группами с большим и меньшим содержанием ОХ

уровня общего холестерина сыворотки крови у обследованных пациентов.

При анализе уровня антител к вирусу кори обращает на себя внимание его рост с подъемом уровня общего холестерина. Так, в третьей и четвертой группах (средний уровень ОХ 5,2+0,12 и 8,8+0,28 ммоль/л соответственно) определяется достоверное увеличение ($p<0,01$)

количества антител к данному вирусу (1,3+0,05 и 1,6+0,06). В пятой и шестой группах (средний уровень ОХ 5,3+0,12 и 9,2+0,27 ммоль/л соответственно) получены аналогичные результаты (1,3+0,05 и 1,6+0,07 соответственно).

При анализе уровня антител к вирусу паротита такая тенденция не прослеживается. Это вероятно связано с тем, что пос-

ле перенесенной паротитной инфекции иммунитет непродолжительный, а так же со сниженным иммунным ответом при непосредственно паротитной инфекции.

При анализе уровня антител к вирусу краснухи так же выявлено их увеличение с подъемом уровня общего холестерина. В третьей и четвертой группах определяется достоверное увеличение ($p < 0,04$) количества антител к данному вирусу ($0,7 \pm 0,11$ и $1,1 \pm 0,09$ соответственно). В пятой и шестой группах так же определено достоверное увеличение ($p < 0,04$) уровня краснушных антител ($0,8 \pm 0,10$ и $1,1 \pm 0,08$ соответственно).

При изучении авидности краснушных антител выявлено достоверное ее увеличение ($p < 0,05$) в третьей и четвертой группах ($780,8 \pm 263,11$ и $243,1 \pm 118,52$ соответственно), а так же в пятой и шестой группах ($758,6 \pm 241,14$ и $212,1 \pm 123,3$ соответственно).

Во второй группе определена положительная корреляция между уровнем краснушных антител и уровнем общего холестерина $r = +0,39$ ($p < 0,006$) и уровнем ХС ЛПНП $r = +0,42$ ($p < 0,003$).

При росте уровня общего холестерина обнаружено достоверное повышение ($p < 0,004$) уровней антител к вирусу герпеса в третьей и четвертой группах ($0,44 \pm 0,02$ и $0,53 \pm 0,02$ соответственно) и в пятой и шестой группах ($0,44 \pm 0,02$ и $0,55 \pm 0,02$ соответственно). Уровень антител к цитомегаловирусу не изменялся в зависимости от уровня общего холестерина сыворотки крови.

Таким образом, выявлена определенная взаимосвязь между состоянием липидтранспортной системы и противовирусным иммунитетом. Рост уровня некоторых противовирусных антител с одновременным увеличением общего холестерина сыворотки крови может свидетельствовать об определенном иммуномодулирующем действии последнего. Ранее нами получены данные о связи уровня общего холестерина с некоторыми неспецифическими показателями системы иммунитета: повышение числа Т-лимфоцитов общих, Т-хелперов, IgG, IgM с ростом уровня общего холестерина, числа В-лимфоцитов у пациентов с умеренной гиперхолестеринемией ($6,5-7,3$ ммоль/л) [11]. Мы полагаем, что этот феномен может лежать в основе приведенных в данной статье результатов. Отсутствие эффекта в отношении некоторых вирусов (паротита, цитомегаловируса) может быть связано с особенностями их персистенции

в организме (выраженностью антигенной стимуляции). Выявленный феномен открывает на наш взгляд перспективу создания нового класса иммуномодуляторов, основанных на повышении уровня общего холестерина сыворотки крови.

Вместе с тем, следует отметить крайнюю противоречивость данных о связи уровня холестерина крови и активности иммунной системы. С одной стороны, показано, что при вторичном иммунодефиците у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом обнаруживается ранняя гипохолестеринемия и более поздняя гипертриглицеридемия [4]. По данным G.Shor-Posner и соавт. [12], гипохолестеринемия (менее 150 мг/дл) характерна для 40% лиц, инфицированных вирусом ВИЧ-1; у них же наблюдается снижение содержания общего ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП. Показано, что при ингибировании эндогенного синтеза холестерина фтормевалонатом митогенстимулированная пролиферация клеток в отсутствие экзогенных липопротеинов также полностью блокировалась. Добавление ЛПНП восстанавливало ответ до нормального [13]. По другим данным при ингибировании эндогенного синтеза холестерина, пролиферация митогенстимулированных лимфоцитов значительно снижалась, несмотря на наличие внешнего источника холестерина [14, 15]. Указанные факты подтверждаются при исследовании иммунной системы у мышей, дефицитных по апоЕ, у которых на этом фоне имеет место супрессия митогениндуцированной пролиферации. В тоже время, не выявлено различий в количественных показателях популяций тимоцитов, спленоцитов и лимфоцитов костномозгового происхождения [16]. Возможно, противоречивые данные связаны с выраженной дозозависимостью эффектов, на что указывают J.A.Cuthbert и P.E.Lipsky [17, 18], обнаружившие, что только низкие концентрации ЛПНП вызывают усиление пролиферации лимфоцитов периферической крови здоровых лиц.

У лиц с низким содержанием холестерина достоверно ниже содержание пула лимфоцитов периферической крови, общих Т-лимфоцитов и CD8+ -клеток. У них же наблюдалась отчетливая тенденция к снижению количества CD4+ лимфоцитов и уменьшению продукции ИЛ-2 при стимуляции лимфоцитов ФГА. Не было отличий по количеству В-лимфоцитов, NK-клеток и степени цитотоксичности натуральных киллеров [19]. Сходные результаты получены при обследовании детей, получавших гипохоле-

стериновую диету в течении 6 месяцев: достоверное уменьшение содержания общего холестерина сыворотки крови и снижение ($p < 0,01$) уровня субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8) на фоне нормального количества лимфоцитов [2]; показано также, что гипохолестеринемия, индуцированная диетой, связана с повышенным риском суицида [20].

Многие авторы отмечают, что экспериментальные данные вступают в определенное противоречие с клиническими [21]. Так, при проведении плацебо-контролируемого двойного слепого исследования больных с первичной гиперхолестеринемией не выявлено различий в содержании NK-клеток, ИЛ-2-индуцированной цитотоксичности, ФГА-стимулированной пролиферации, содержания CD3+ и CD19+-клеток, иммуноглобулинов через 4-8 недель и 6 месяцев приема плацебо и ловастатина [5, 6]. У больных раком всех локализаций выявлено достоверное снижение CD3+ и CD4+-лимфоцитов и повышение CD8+-лимфоцитов [22]. В тоже время средний уровень триглицеридов и общего холестерина у женщин, больных раком молочной железы был достоверно выше, чем у здоровых и больных раком шейки матки. В последнем случае все показатели ЛТС были достоверно ниже, чем у здоровых. В.С.Жданов и соавт. [23], оценившие выраженность атеросклероза морфологическим методом у умерших от злокачественных новообразований и случайно погибших, обнаружили несколько более выраженный атеросклеротический процесс у первых. В тоже время, авторы отмечают, что по данным литературы «... у лиц со злокачественными опухолями выраженность атеросклероза не отличалась или была несколько меньше, чем в контрольной группе». При анализе опубликованных результатов 40 исследований различного дизайна, M.R.Law и соавт. [24] проанализировали связь низкой концентрации холестерина сыворотки крови и смертности от причин, не связанных с ишемической болезнью сердца. Удалось установить, что у лиц с низким холестерином имел место повышенный риск геморрагического инсульта (относительный риск 1,9, доверительный интервал 1,4-2,5); в остальных случаях гипохолестеринемия не была связана с повышенным риском смерти от несосудистых причин. Интересно, однако, что в когортных исследованиях, в которых принимали участие здоровые лица, связь гипохолестеринемии с несосудистыми причинами смерти отсутствовала; если же в когортных исследованиях участвовали лица, име-

ющие болезнь, то гипохолестеринемия ассоциировалась с раком легких, гемопоэтическим раком, суицидами, хроническим бронхитом, хроническими заболеваниями печени и кишечника. Авторы делают вывод о том, однако, что риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при гиперхолестеринемии перевешивает риск развития несосудистых заболеваний при гипохолестеринемии. По данным G.Wannamethee и соавт. [25], у лиц с уровнем общего холестерина менее 4,8 ммоль/л имеет место повышенный риск смерти от «несосудистых» причин. В представленных нами материалах связь содержания холестерина сыворотки крови с состоянием иммунной системы носит либо характер тенденций, либо статистически достоверна на пороге мощности статистических критериев.

Если исходить из современных представлений о том, что заболеваемость и течение острых респираторных вирусных инфекций определяется как вирулентностью микроорганизма, так и свойствами иммунной системы макроорганизма [8, 26, 27], то полученные нами данные о том, что лица с повышенным содержанием холестерина болеют ОРВИ меньше и течение болезни более благоприятное, подтверждают концепцию «повышение холестерина → повышение активности иммунной системы». Можно попытаться выстроить цепочку: повышение уровня холестерина → повышение активности иммунной системы (противоинфекционного иммунитета?) → более благоприятное течение острой респираторной вирусной инфекции.

Существует множество иммунорегуляторных систем «нехолестериновой» природы, что не позволяет провести «чистый» эксперимент для оценки иммуномодулирующих свойств холестерина. Поэтому, на наш взгляд, экспериментальные результаты могут не адекватно отражать клинический процесс. Необходимо проведение клинического анализа, с обозначением твердых клинических точек и включением в исследование большого числа наблюдений. Не исключена возможность того, что повышенный уровень ХС является не «эндогенным иммуномодулятором», а лишь «свидетелем» (маркером) повышенной активности иммунной системы.

Таким образом, если повышенный уровень холестерина с точки зрения кардиолога – фактор риска развития ИБС, то с точки зрения клинического иммунолога может быть положительным фактором. Мы полагаем, что истина находится между этими крайними точками

зрения. И отношение к уровню холестерина у конкретного больного определяется конкретной клинической ситуацией. Мы обязаны проводить гиполипидемическую терапию у больных с высоким риском сердечно-сосудистых катастроф, но имеет ли смысл снижать холестерин у лиц с легкой гиперхолестеринемией?

Сегодня нам ближе точка зрения кардиолога, которая подтверждена фактами, полученными с помощью технологий доказательной медицины: гиполипидемическое лечение снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний. У иммунолога пока нет убедительных данных о рисках заболеваний, связанных с функциони-

рованием иммунной системы. Когда они появятся, то врач, оценив: 1) состояние липидтранспортной системы; 2) риск развития сердечно-сосудистых заболеваний; 3) риск, связанный с состоянием иммунной системы, сможет принять более обоснованное решение о проведении гиполипидемической терапии. Не исключена возможность рекомендовать определять уровень общего холестерина, как показатель состояния иммунного статуса. В качестве рабочей гипотезы мы предполагаем, что для оптимального функционирования иммунной системы уровень общего холестерина должен быть в пределах 6,0-6,5 ммоль/л.

Литература

- Edgington T.S., Curtiss L.K. Plasma lipoproteins with bioregulatory properties including the capacity to regulate lymphocyte function and the immune response. *Cancer Res* 1981; 41: 9: Pt 2: 3786-8.
- Moreno L.A., Sarría A., Lazaro A. et al. Lymphocyte T subset counts in children with hypercholesterolemia receiving dietary therapy. *Ann.Nutr.Metab.* 1998; 42: 5: 261-5.
- Ducobu J., Payen M.C. Lipids and AIDS. *Rev.Med.Brux.* 2000; 21:11-7.
- Fernandez-Miranda C., Pulido F., Carrillo J.L. et al. Lipoprotein alterations in patients with HIV infection: relation with cellular and humoral immune markers. *Clin.Chim.Acta.* 1998; 274: 1: 63-70.
- Muldoon M.F., Flory J.D., Marsland A. et al. Effects of lovastatin on the immune system. *Am. J. Cardiol.* 1997; 15:1391-4.
- McPherson R., Tsoukas C., Baines M.G. et al. Effects of lovastatin on natural killer cell function and other immunological parameters in man. *J. Clin. Immunol.* 1993; 6: 439-44.
- Чиркин А.А., Доценко Э.А., Юпатов Г.И. Карманный справочник врача по липидам.- Витебск:Изд.Б.И.Чернин, 2001.
- Острые негриппозные респираторные инфекции / под ред. Г.И.Карлухина.-С.-Петербург: Гиппократ.- 1996.
- Дюк В. Обработка данных на ПК в примерах. – С.-Пб: Питер, 1997.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика.-М.:Практика, 1999.-460с.
- Юпатов Г.И., Доценко Э.А., Путилина Т.А., Окулич В.К., Булавкин В.П. Взаимосвязь иммунной и липидтранспортной систем организма. *Имунопатология, аллергология, инфектология.* 1999; 1: 38-42.
- Shor-Posner G., Basit A., Lu Y., Cabrejos C., Chang J., Fletcher M., Mantero-Atienza E., Baum M.K. Hypocholesterolemia is associated with immune dysfunction in early human immunodeficiency virus-1 infection. *Am. J. Med.* 1993; 94: 5: 515-9.
- Cuthbert J.A., Lipsky P.E. Inhibition by 6-fluoromevalonate demonstrates that mevalonate or one of the mevalonate phosphates is necessary for lymphocyte proliferation. *J.Biol.Chem.*,1990; 25: 30: 18568-71.
- Карпов Р.С., Gansfer Н.В., Осипов С.Г. Роль иммунной системы в развитии гиперлипидемий. Томск: Изд. Томского университета, 1990.
- Cuthbert J.A., Lipsky P.E. Low-density lipoprotein (LDL) and lymphocyte responses: direct suppression by native LDL and indirect inhibition from zinc chelation by contaminating EDTA. *Biochim.Biophys.Acta*, 1986; 15; 2: 210-9.
- Laskowitz D.T., Lee D.M., Schmechel D., Staats H.F. Altered immune responses in apolipoprotein E-deficient mice. *J. Lipid. Res.*, 2000; 41; 4: 613-20.
- Cuthbert J.A., Lipsky P.E. Modulation of human lymphocyte responses by low density lipoproteins (LDL): enhancement but not immunosuppression is mediated by LDL receptors. *Proc.Nat.Acad.Sci.USA*, 1984; 81; 14: 4539-43.
- Cuthbert J.A., Lipsky P.E. Immunoregulation by low density lipoproteins in man. Inhibition of mitogen-induced T lymphocyte proliferation by interference with ransferring metabolism. *J.Clin.Invest.*, 1984; 73; 4: 992-1003.
- Muldoon M.F., Marsland A., Flory J.D. et al. Immune system differences in men with hypo- or hypercholesterolemia. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1997; 84; .2: 145-9.
- Muldoon M.F., Manuck S.B., Mendelsohn A.B., Kaplan J.R., Belle S.H. Cholesterol reduction and non-illness mortality: meta-analysis of randomised clinical trials. *B.M.J.*, 2001; 322: 11-5.
- Verschuren W. M. M., Kromhout D. Total cholesterol concentration and mortality at a relatively young age: Do men and women differ? *B.M.J*, 1995;311: 779-83.
- Ray A, Sharma B.K., Bahadur A.K., Pasha S.T., Bhadola P., Murthy N.S. Serum lipid profile and its relationship with host immunity in carcinomas of the breast and uterine cervix. *Tumori.*, 1997; 83; 6: 943-7.
- Жданов В.С., Стернби Н.Г., Душкова Я., Дробкова И.П. Атеросклероз при злокачественных новообразованиях. *Кардиология*, 2002; 1: 22-6.
- Law M. R., Thompson S. G., Wald N. J. Assessing possible hazards of reducing serum cholesterol. *B.M.J.*, 1994; 308: 373-9.
- Wannamethee G., Shaper A.G., Whincup P.H., Walker M. Low serum total cholesterol concentrations and mortality in middle aged British men. *B.M.J.*, 1995; 311: 409-13.
- Острые респираторные вирусные инфекции. Тер. архив, 1989; 3: 8-13.
- Богомолов Б.П. Клиническая диагностика острых респираторных заболеваний и гриппа. *Клин.мед.* 1990; 4: 35-9.