

5.8. Динамика содержания сывороточных цитокинов при ожоговой травме. В.И.Коненков, О.П.Макарова, Н.П.Бгатова.

Термические ожоги кожи, особенно обширные, независимо от локализации, сопровождаются воспалительным процессом и выраженной наружной лимфореей (плазмореей) с которой, организм покидают жизненно важные элементы - белки, электролиты и т.д [10]. При расстройствах микроциркуляции, приводящих к массивному застою крови в сосудах, имеет место локальное компенсаторное увеличение лимфопродукции. В этот период лимфатическое русло становится одним из главных дренажных звеньев интерстиция. Лимфатическая система играет ключевые роли в поддержании гомеостаза тканевой жидкости, иммунной защиты и метаболизма [3]. Лимфатические сосуды транспортируют лимфу, белки, иммунные клетки и пищевые липиды, позволяя жидкости и белкам вернуться в кровеносное русло, липидам метаболизироваться и антигенам достичь лимфатических узлов. Лимфатический дренаж осуществляется путем ритмических констрикций сосудов и критически модулируется давлением жидкости и воспалительными медиаторами [30]. При термической травме в лимфу поступают повреждающие факторы не только из обожженной кожи, но также из кишечника [16]. Накопление деструктивных агентов в лимфе способно спровоцировать острый респираторный дистресс синдром, при котором погибает от 40 до 60 % больных [28]. В основе патогенеза острого респираторного дистресс синдрома лежит повреждение альвеолярно-капиллярного барьера в результате внутрисосудистой активации нейтрофилов. Экспериментально показано, что у крыс с наложением лигатуры на брыжеечный лимфатический проток значительно слабее развивается липополисахарид (ЛПС)-индуцированное повреждение легких [29], а так же геморрагический шок [31], что свидетельствует о частичном вкладе провоспалительных агентов, попадающих из кишечника в лимфу, в активацию нейтрофилов и сосудистого эндотелия. В исследованиях *in vitro* показано, что брыжеечная лимфа, а не портальная венозная плазма, собранная у больных с не летальным геморрагическим шоком, активирует нейтрофилы, повышает проницаемость монослоя эндотелиальных клеток и может вызвать гибель эндотелиоцитов [14]. В то же время брыжеечная лимфа, собранная от интактных экспериментальных животных обладает противовоспалительными свойствами, обусловленными липопротеинами, и способна снижать экспрессию ICAM-1 человеческими эндотелиальными клетками в ответ на стимуляцию ЛПС [13].

С одной стороны, термическое повреждение кожи часто сопровождается угнетением функций фагоцитарных систем организма, активно участвующих в формировании защитной воспалительной реакции, с другой - именно нейтрофилы, обладая высоким провоспалительным потенциалом, способны спровоцировать развитие системного воспалительного ответа и полиорганную недостаточность при ожоговой травме [7]. Основная роль нейтрофилов в очаге ожогового воспаления сводится к активному удалению погибших клеток и защите от микробного заражения. На функциональную активность нейтрофильных лейкоцитов в крови, поврежденной коже и их готовность к реагированию на бактериальные стимулы, оказывает существенное влияние микроокружение, состав которого определяется состоянием поврежденного органа и его лимфатического аппарата, так как именно через начальные звенья лимфатической системы происходит выведение токсичных продуктов, накапливающихся в интерстиции [3]. При развитии воспалительного процесса на фоне термического ожога нарастает функциональная недостаточность регионарного лимфатического русла, проявляющаяся снижением транспортной функции афферентных лимфатических сосудов, блокадой регионарного лимфатического узла с увеличением его размеров, отеком стромальных элементов, блокированием синусной системы и выраженной

клеточной реакцией в лимфоидных структурах, что может привести к развитию эндогенной интоксикации [1, 2]. Степень эндогенной интоксикации определяется накоплением средних молекул в сосудистом русле [5]. «Средние молекулы» представляют собой гетерогенный континуум веществ в основном пептидной природы, молекулярная масса которых колеблется в диапазоне 300-5000 Да. Кроме того, в состав микроокружения фагоцитирующих клеток, как в сосудистом русле, так и в поврежденной коже помимо токсических продуктов также поступают продуценты активированных иммунных клеток – цитокины, участвующие в формировании функционального статуса фагоцитов [6]. Цитокины играют главную роль в регулировании иммунного ответа, гемопоэза и воспаления [9]. В зависимости от характера воздействия на воспалительный процесс цитокины подразделяются на провоспалительные (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , IFN γ) и противовоспалительные (IL-2, IL-4, IL-10, TGF β) [7, 9]. Согласно последним данным клетки эндотелия лимфатических и кровеносных сосудов активно вовлекаются в защитные механизмы, продуцируя провоспалительные цитокины, контролирующие коагуляционные каскады и движение лейкоцитов [15]. Продукция провоспалительных цитокинов эндотелиоцитами лимфатических сосудов связана с наличием у них толл-подобных рецепторов (TLR1-6 и TLR9) на поверхности, помощью которых они способны распознавать патоген-ассоциированные молекулярные паттерны и запускать продукцию хемокинов и цитокинов [23]. Кроме того, показано, что перевязка лимфатических сосудов, например, лимфатического грудного протока при моделировании воспалительного процесса в кишечнике с помощью ишемии-реперфузии модулирует уровни ИЛ-1 β и ИЛ-10 в сыворотке: без перевязки уровни ИЛ-1 β и ИЛ-10 после ишемии-реперфузии повышаются, а после перевязки уровень ИЛ-1 β снижается, а ИЛ-10 увеличивается [12]. Имеются данные о том, что с помощью дренирования грудного лимфатического протока и удаления порций лимфы у больных острым респираторным дистресс синдромом, осложнившим тяжелый острый панкреатит можно снизить уровни провоспалительных цитокинов – ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 в системной циркуляции [22]. Исследований, посвященных комплексному изучению реактивности нейтрофилов и продукции цитокинов на всем протяжении воспалительного процесса после ожога кожи, в условиях снижения эффективности лимфатического дренажа проведено недостаточно. Хотя современные терапевтические методы лечения ожоговой травмы улучшили прогноз течения заболевания, но осложнения и летальность по-прежнему остаются в центре внимания клиницистов и исследователей. Идентификация механизмов, ответственных за послеожоговую иммунную дисфункцию и увеличенную восприимчивость к раневой инфекции, последующему сепсису и полиорганной недостаточности является крайне необходимой для усовершенствования способов лечения обожженных больных. В связи с этим в нашем исследовании проведено одновременное изучение динамических изменений активности цитокинов - IL-1 β , TNF α , IL-2, IL-4 и функционального состояния нейтрофилов по поглотительной и биоцидной активности, а также по изменению кислородного метаболизма после стимуляции в зависимости от состояния лимфатического дренажа после термического ожога.

Морфологическое исследование показало, что термическое повреждение кожи приводило к развитию коагуляционного некроза эпидермиса и дермы. Через 3-е сут после ожога образовывался плотный ожоговый струп, отмечали отек гиподермы, наличие воспалительной инфильтрации, стаз эритроцитов в кровеносных капиллярах. Структурные признаки состояния тканей кожи свидетельствовали об ожоге 3А степени [1,2]. При исследовании структуры лимфатических капилляров кожи было отмечено, что в условиях нормы они имели небольшие просветы, эндотелиоциты содержали умеренное количество органелл и мелких микропиноцитозных везикул, которые определялись как базальные, люминальные и цитоплазматические (рис. 1а).

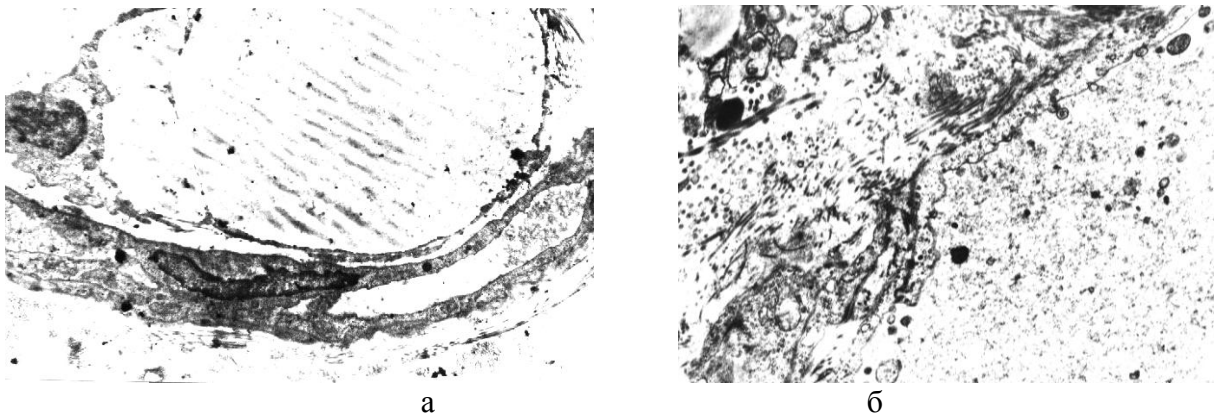


Рис. 1. Ультраструктурная организация эндотелиоцитов лимфатических капилляров кожи в норме и на 3 сут после термического ожога.

а – лимфатический капилляр кожи интактного животного; б – эндотелиоцит лимфатического капилляра кожи через 3 суток после термического ожога. Увеличение 8000.

Выявляли контакты эндотелиоцитов типа интердигитаций, наложений, в том числе типа «конец в конец». При термическом ожоге кожи лимфатические капилляры образовывали петли, их просветы были значительно расширены и заполнены электронноплотным содержимым (рис. 1б). Появились межэндотелиальные контакты открытого типа. Электронная плотность интерстиция была меньшей, чем плотность перикапиллярных пространств и просветов лимфатических капилляров, что, по-видимому, являлось отражением отека тканей и нарушения оттока лимфы. Увеличивается межинтерстициальный отек, ведущий к сдавлению сосудов, что усугубляет нарушение лимфоциркуляции и кровотока, способствуя застою и тромбообразованию.

В структуре фагоцитов отмечали значительное накопление лизосомальных структур (рис. 2).

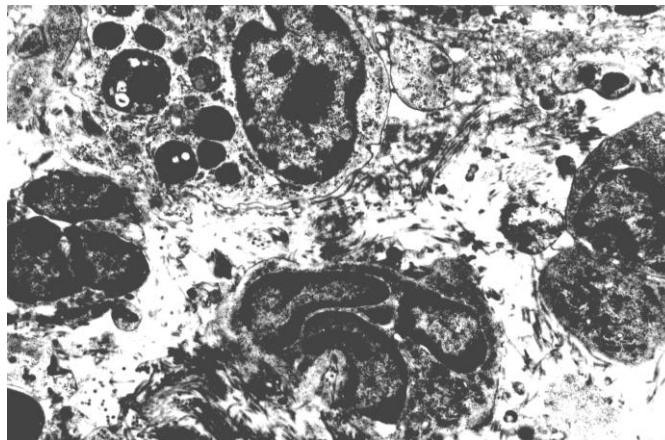


Рис. 2. Ультраструктура фагоцитов, мигрировавших в кожу после термического ожога. Увеличение 6000.

Максимальное развитие воспалительной реакции, определяемое по содержанию воспалительного инфильтрата, определяли на 15 сут после ожога (рис. 4а). Снижение

интенсивности воспалительного процесса и развитие грануляционной ткани у животных развивалось на 20-е сут после ожога, а полная эпителизация раневой поверхности наступала к 42 сут эксперимента [1,2].

Глубокое нарушение структуры кожи после термического ожога приводило к инициации воспаления и к изменению продукции цитокинов, оказывающих плеiotропные биологические эффекты на различные типы клеток и участвующих в формировании и регуляции защитных реакций организма. В норме у крыс Вистар концентрация IL-1 β в сыворотке крови варьировала от 0,41 до 3,03, IL-2 – от 37,68 до 185, 83, IL-4 – от 2,02 до 15,08 и TNF α – от 36,86 до 42,71 пг/мл. Распределение показателей в вариационных рядах для всех типов цитокинов согласно критерию Шапиро-Уилкса было нормальным (IL-1 β - W=0,91; p=0,26; IL-2 W=0,91; p=0,31; IL-4 - W=0,93; p=0,45; W=0,96; p=0,74). Исследование корреляционных взаимосвязей между показателями активности всех типов цитокинов показало, что только для уровней IL-1 β и IL-2 имелась высокая положительная взаимозависимость ($r=0,94$; $p=0,0005$; критерий Спирмэна). О количественном изменении уровня IL-2, по мере изменения концентрации IL-1 β , судили по соответствующему уравнению регрессии $Y=14,10 + 56,10 \times X$, где Y – уровень IL-2, а X – концентрация IL-1 β .

Развитие воспалительного процесса в коже экспериментальных животных после термического ожога сопровождалось изменением концентрации отдельных цитокинов в сыворотке крови и взаимосвязей между их показателями. Трансформация продукции цитокинов в ответ на повреждение влияла также на характер распределения показателей в вариационных рядах. Так, на 3 сут распределение показателей IL-1 β и на 15 сут IL-4, согласно критерию Шапиро-Уилкса становилось ненормальным (W=0,77; p=0,041 и W=0,65; p=0,003, соответственно). Динамика показателей активности IL-1 β носила фазный характер. Концентрация IL-1 β повышалась к 7 сут в 1,6 раза, к 15 сут возвращалась к норме и затем снова повышалась в 2 раза к 30 сут (табл. 1).

Таблица 1.

Изменение концентрации цитокинов в сыворотке животных после термического повреждения кожи при использовании разных способов лечения (M \pm m)

Группы животных	IL-1 β	IL-2	IL-4	TNF α
Контроль (10)	1,66 \pm 0,26	107,2 \pm 14,85	6,83 \pm 1,29	39,81 \pm 0,59
3 сут (5)	1,72 \pm 0,35	87,36 \pm 12,18	3,19 \pm 0,74	37,66 \pm 0,75*
7 сут(5)	2,64 \pm 0,44	150,4 \pm 16,58	15,33 \pm 8,79**	37,50 \pm 0,63* ⁺
15 сут (5)	1,32 \pm 0,27	78,87 \pm 14,93	5,89 \pm 3,25	37,61 \pm 0,88*
30 сут (4)	3,27 \pm 0,65**	125,6 \pm 23,75	4,56 \pm 1,06	38,26 \pm 0,65

Примечание: в скобках указано количество животных в группе; * - $p<0,05$; ** - $p<0,001$ – по сравнению с контролем (критерий Фишера), ⁺ - $p<0,05$ – по сравнению с контролем (критерий Манна-Уитни)

Характер динамики концентрации IL-2 был аналогичным. Высокий уровень положительной корреляционной зависимости между показателями активности IL-1 β и IL-2 отмечали только

на 15 сут исследования ($r=0,90$; $p=0,04$; критерий Спирмэна). Количественный уровень зависимости концентрации ИЛ-2 от концентрации ИЛ-1 β определялся уравнением регрессии $Y=6,78 + 56,10 \times X$, где y – уровень ИЛ-2, а X – концентрация ИЛ-1 β . Через неделю после термического повреждения кожи в сыворотке крови опытных животных наблюдали рост активности ИЛ-4 в 2,2 раза, по сравнению с контролем. При этом между показателями уровня концентраций ИЛ-2 и ИЛ-4 обнаружили высокую положительную взаимозависимость ($r=0,90$; $p=0,374$; критерий Спирмэна). Следует отметить, что в течение 15 сут после термического ожога кожи уровни TNF α в сыворотке крови оказались достоверно ниже по сравнению с контролем. При изучении соотношений провоспалительных цитокинов к ИЛ-4 обнаружено, что на 3 сут показатели соотношений ИЛ-1 β /ИЛ-4 увеличивались почти вдвое (табл. 2).

Таблица 2

Изменение соотношения провоспалительных цитокинов и ИЛ-4 в сыворотке крови животных после термического ожога кожи ($M \pm m$)

Группы животных	ИЛ-1 β /ИЛ-4	ИЛ-2/ИЛ-4	TNF α /ИЛ-4
Контроль (10)	0,30 \pm 0,05	19,5 \pm 3,14	8,34 \pm 1,75
3 сут (5)	0,61 \pm 0,12*	33,6 \pm 7,96	15,1 \pm 3,72
7 сут(5)	0,85 \pm 0,39	39,9 \pm 15,06	12,32 \pm 5,69
15 сут (5)	0,38 \pm 0,11	23,6 \pm 6,54	12,88 \pm 3,64
30 сут (4)	1,21 \pm 0,87	33,3 \pm 9,57	10,2 \pm 2,64

Примечание: в скобках указано количество животных в группе; * - $p<0,05$ – по сравнению с контролем (критерий Манна-Уитни)

Максимальные изменения в концентрациях циркулирующих в сыворотке цитокинов выявлены в конце первой недели после ожога, предшествующей наиболее выраженным проявлениям воспалительных процессов. Именно в этот период отмечалось выраженное преобладание содержания в сыворотке ИЛ-1 β , ИЛ-2 и TNF α над содержанием ИЛ-4. В этот же период нарастало количество нейтрофилов, и повышалась их биоцидная активность. То есть имело место явное преобладание активности провоспалительных цитокинов в этот период. Резкое увеличение концентрации сывороточного ИЛ-4 к концу 2-й недели после ожога, вероятно, отражало переключение иммунного ответа к некротизированным тканям в очаге поражения на Th2 тип, что и приводило к ингибции защитных функций нейтрофилов. Восстановление сниженного уровня TNF α через месяц после термической травмы способствовало активной пролиферации фибробластов, рост которых стимулировался активностью этого фактора. Выявленное преобладание его концентрации над уровнем сывороточного ИЛ-4 с противовоспалительной активностью начинало возрастать уже на 3-й день наблюдения и сохранялось в течение всего месяца проведения исследования. Этот низкомолекулярный фактор является выраженным индуктором не только местного, но системного воспаления, вызывая увеличение синтеза ИЛ-1 β , усугубляющего повреждение тканей, тромбоз сосудов микроциркуляторного русла и задержку эвакуации тканевой жидкости в капиллярное русло [27].

В системной циркуляции после ожоговой травмы повышались концентрации не только биологически активных цитокинов, но и продуктов протеолиза поврежденных тканей,

представленных молекулами средней массы. Чаще всего среднемолекулярные пептиды характеризуются высоким содержанием дикарбоновых аминокислот, лизина и глицина при сравнительно низком содержании ароматических аминокислот. «СМ» образуются в поврежденных тканях в процессе протеолиза, а также в самой плазме при выходе в кровь протеолитических ферментов. Определение концентрации молекул средней массы проводили по методу, предложенному Габриелян И.И. с соавт. [1]. На 7-е сут после ожога у животных этот показатель возрастал на 40% (табл. 3).

Таблица 3

Концентрация средних молекул (D_{254}) в крови крыс с термическим повреждением кожи ($M \pm m$)

Группы животных		3 сут (4)	7 сут (5)	15 сут (5)	30 сут (4)
Контроль(5)	0,24±0,02				
Ожог		0,21±0,004	0,34±0,02 ^{**}	0,21±0,004	0,22±0,004

Примечание: в скобках указано количество животных в группе; ^{**} - $P < 0,01$ по сравнению с контролем.

Накопление токсических продуктов и цитокинов в крови животных после термического ожога сопровождалось изменением функционального состояния нейтрофильных лейкоцитов. Оценку кислородзависимой биоцидности нейтрофилов и способности их к фагоцитозу выполняли по методам, описанным Маянским Д.Н. с соавт. [5]. Кислородзависимую биоцидность нейтрофилов крови определяли в НСТ-тесте в спонтанном и индуцированном вариантах. В качестве стимуляторов применяли продигиозан - липополисахаридный комплекс, выделенный из непатогенного микроорганизма *Vac. Prodigiosum* ("Мосхимфармпрепараты", Россия), и убитые бактерии *St. aureus* (Харьковское предприятие по производству бактериальных препаратов, Украина). Фагоцитарную активность нейтрофилов оценивали по способности поглощать убитые бактерии *St. aureus*. На 3 и 7 сут после повреждения кожи наблюдали снижение в 1,4 раза фагоцитарной активности популяции нейтрофильных лейкоцитов крови по сравнению с контролем (рис. 3).

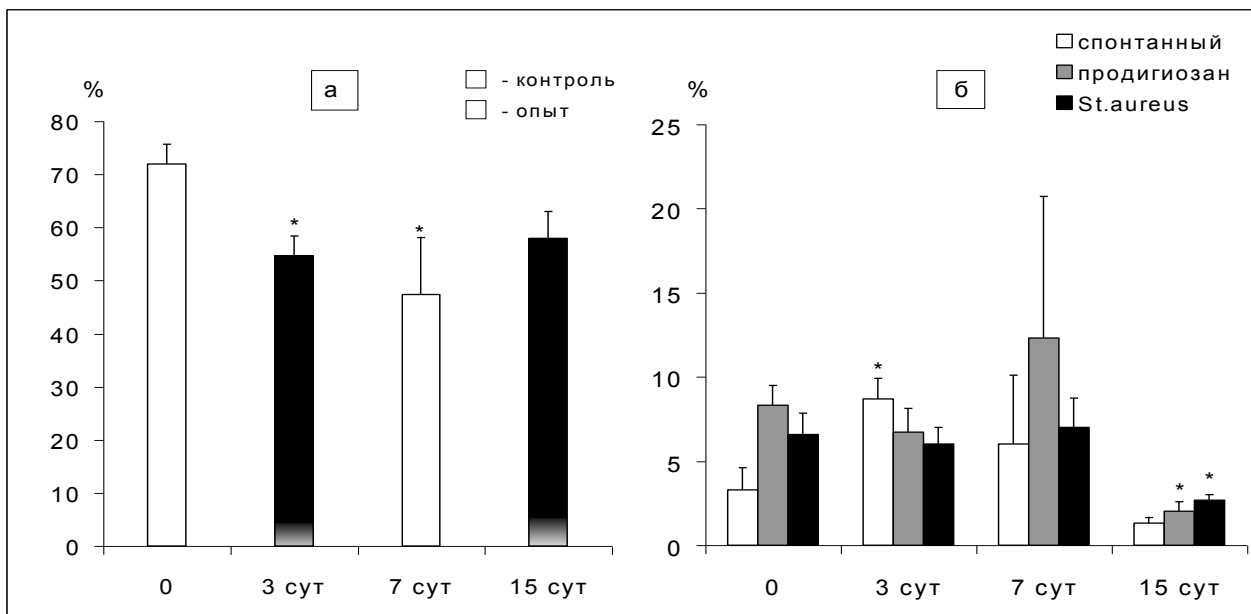


Рис. 3. Изменение функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов в крови после термического ожога кожи.

а - % нейтрофилов, фагоцитирующих *St. aureus*; б - % нейтрофилов, восстанавливающих НСТ до и после стимуляции. * - $P < 0,05$ по сравнению с интактным контролем

Восстановление этой функции фагоцитов происходило к 15 сут. Спонтанная биоцидная активность нейтрофилов в НСТ-тесте к 3 сут напротив увеличивалась вдвое и постепенно снижалась к 15 сут. Реактивность нейтрофилов крови, оцениваемая в индуцированном НСТ-тесте по ответу на золотистый стафилококк или продигиозан, оставалась стабильной в течение недели после термического повреждения кожи, не отличаясь от показателей интактного контроля, и резко снижалась к 15 сут исследования (рис. 3). Следует отметить, что при развитии острой воспалительной реакции после термического ожога менялись не только качественные характеристики популяции нейтрофильных лейкоцитов крови, но и количественные параметры. На 3 сут более чем вдвое возрастал процент (интактные - $9,8 \pm 1,6$; ожог - $22,2 \pm 3,25$; $P < 0,05$) и абсолютное количество (интактные - $1,4 \pm 0,36$; ожог - $2,5 \pm 0,5$) нейтрофилов. Нейтрофилез в крови наблюдали до конца исследования.

Анализ результатов наших исследований показал, что при развитии нарушения лимфатического дренажа в ранний период развития воспалительной реакции в коже после ожоговой травмы наблюдалась несостоятельность факторов неспецифической резистентности, что, по-видимому, приводило к возникновению инфекционного процесса, в ходе которого формировалась вторая линия защиты организма - приобретенный иммунитет. В течение 7 сут отмечали снижение способности нейтрофилов к фагоцитозу, а рост окислительного метаболизма этих клеток наблюдали только на 3 сут. Ультраструктурный анализ нейтрофилов раневой поверхности кожи показал незавершенность фагоцитоза, что проявлялось в значительном накоплении лизосомальных структур в этих клетках. В этот же период в крови происходило накопление в крови молекул средней массы, обладающих токсичностью. Под действием молекул средней массы могла снижаться фагоцитарная активность лейкоцитов [5]. В это же время в сыворотке крови было обнаружено отсутствие значимого роста активности цитокинов - $IL-1\beta$, $IL-2$ и $TNF\alpha$, что могло также отчасти объясняться увеличением активности протеолитических процессов. Активация протеолиза способна приводить к слущиванию рецепторов к цитокинам с поверхности клеток, их последующему связыванию с цитокинами и как следствие к инактивации последних [14].

Имеются данные, свидетельствующие о способности продуктов протеолиза - среднемолекулярных пептидов подавлять индуцированную эндотоксином секрецию IL-1 β [19] и TNF α [11] мононуклеарными клетками крови, продукцию IL-2 лимфоцитами [26]. Кроме того, отсутствие значимого роста активности цитокинов могло быть связано со стимуляцией процессов тромбогенеза, за счет усиления продукции тромбоксанов и простагландинов E, ингибирующих продукцию IL-1 β , TNF α [13] и IL-2 [20]. Наряду с торможением роста активности провоспалительных цитокинов к 7 сут наблюдения в сыворотке крови отмечали выраженное увеличение концентрации IL-4, что свидетельствовало об активации гуморального иммунитета. Известно, что IL-4 вызывает пролиферацию и дифференцировку активированных В-лимфоцитов, возрастание экспрессии МНС антигенов 2 класса и низкоафинных IgE рецепторов на мембранах покоящихся В-лимфоцитов, стимулирует синтез IgG1 и IgE ингибирует синтез IgM, IgG3, IgG2a и IgG2b в активированных В-лимфоцитах [9]. Гуморальный тип иммунного ответа наиболее важен в отношении внеклеточно расположенных микробов, поскольку антитела усиливают их поглощение и переваривание фагоцитами. Рост активности IL-4 в крови не влиял на способность нейтрофилов к продукции кислородных радикалов и на чувствительность к дополнительным бактериальным стимулам. Наши данные согласуются с результатами исследований *in vitro*, в которых продемонстрировано, что IL-4 не влиял на окислительный метаболизм нейтрофилов и их готовность к реализации «респираторного взрыва» после дополнительной стимуляции [24]. Рост активности IL-4 на 7 сут, видимо, способствовал защите обожженной кожи от избыточного притока нейтрофилов, обладающих высоким провоспалительным потенциалом. Показано, что эндогенное повышение уровня IL-4 тормозит инфлюкс нейтрофилов и ограничивает повреждение ткани при гломерулонефрите [25]. При исследовании динамики изменений концентрации TNF α в сыворотке крови животных, было обнаружено достоверное снижение его содержания на 7 сут после ожога. В этот период, очевидно, происходила активная перестройка цитокиновой сети, что проявлялось в одновременном повышении концентрации IL-4 и противофазном снижении уровня TNF α и отражало конкурентные отношения между этими цитокинами. В течение второй недели происходило восстановление фагоцитарной и снижение биоцидной функции нейтрофилов. Падение биоцидной активности лейкоцитов сочеталось со снижением общей реактивности этих клеток. Эта фаза реакции нейтрофилов, вероятно, была связана с феноменом деактивации. Деактивацию этих клеток зарегистрировали, изучая влияние рестимулирующих воздействий (*S. aureus*, *S. epidermidis* и др.) на образование радикалов кислорода [7]. К этому времени из крови опытных животных удалялись продукты протеолиза, и показатели концентрации молекул средней массы возвращались к норме. Вслед за снижением уровня интоксикации к 30 сут наблюдали повышение активности провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF α . Учитывая биологические активности IL-1 β и TNF α , это могло свидетельствовать о стимуляции процессов регенерации за счет активации функций фибробластов и эндотелиоцитов, восстановления активационной способности по отношению к клеткам Лангерганса. Таким образом, нарушение дренажной функции лимфатического аппарата кожи ведет к накоплению токсических продуктов, снижению неспецифической резистентности и к инфицированию ожоговой раны, что обусловило двухфазное изменение уровней цитокинов с различной биологической активностью. В конце первой недели после термической травмы отмечалось нарастание концентрации IL-4, продуцируемого Th2 лимфоцитами и стимулирующего клеточные реакции распознавания антигенов инфекционных агентов и поврежденных тканей. В конце первого месяца после ожога продукция мононуклеарными фагоцитами IL-1 β нарастала, что приводило к активации фибробластов, кератиноцитов, эндотелиальных клеток и усилению регенерации и

восстановления тканевого дефекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бгатова Н. П., Паничев А. М., Кокшарова В. П. и др. Структура эндотелиоцитов лимфатических капилляров кожи в условиях коррекции раневого процесса при термическом ожоге // Хирург. - 2006. - № 4 . - С. 40-44.
2. Бгатова Н. П., Бородин Ю. И., Павленко О. Ю. и др. Роль лимфатической системы в регуляции интракорпорального кругооборота воды при ожоговой травме// Бюллетень Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук - 2007. - № 2 . - С. 107-113.
3. Бородин Ю.И. Регионарный лимфатический дренаж и лимфодетоксикация // Морфология. - 2005. - Том 127, № 4 . - С. 25-28
4. Габриелян И.И., Левицкий Э.Р., Дмитриев Н.Л. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: метод. рекоменд. - М., 1985.-С.20.
5. Карякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) // Клин. лаб. диагн. – 2004.- № 3.-С. 3-8.
6. Коненков В.И., Ракова И.Г., Авдошина В.В., Гельфгат Е.Л. Комплексная оценка уровня спонтанной продукции цитокинов в культуре мононуклеарных клеток периферической крови здорового человека // Цитокины и воспаление. 2005. - Т. 4, № 2. - С. 33-37.
7. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге.- Новосибирск: Наука, 1989.- 256 с.
8. Маянский Д.Н., Цырендоржиев Д.Д., Макарова О.П. и др. Диагностическая ценность лейкоцитарных тестов. II. Определение биоцидности лейкоцитов.-Новосибирск, 1996.- С.32.
9. Михайленко А.А., Коненков В.И., Базанов Г.А., Покровский В.И. Руководство по клинической иммунологии, аллергологии, иммуногенетике и иммунофармакологии. В 2 т. – Москва: Триада, 2005.- 1072 с.
10. Парамонов Б.А. Ожоги. Руководство для врачей. - Санкт-Петербург: Специальная литература, 2003.- 480 с.
11. Autore G., Marzocco S., Sorrentino R. et al. In vitro and vivo TNF alpha synthesis modulation by methylguanidine, an uremic catabolyte // Life sci.-1999.-Vol.65, № 11.- P. 121-127.
12. Cavriani G, Domingos HV, Oliveira-Filho RM, Sudo-Hayashi LS, Vargaftig BB, de Lima WT. Lymphatic thoracic duct ligation modulates the serum levels of IL-1beta and IL-10 after intestinal ischemia/reperfusion in rats with the involvement of tumor necrosis factor alpha and nitric oxide // Shock -2007.-Vol. 27, № 2.- P. 209-213.
13. Cheng A.M., Moore E.E., Masuno T., Escobar G.A., Sarin E.L., Johnson J.L., Eckels P., Banerjee A. Normal mesenteric lymph blunts the pulmonary inflammatory response to endotoxin // J Surg Res. -2006.- Vol. 136, № 2.- P. 166-171.
14. Deitch E.A. Role of the gut lymphatic system in multiple organ failure // Curr Opin Crit Care. -2001.- Vol. 7, № 2.- P. 92-98.
15. Enders S., Whitaker R.E., Ghorbani R. et al. Oral aspirin and ibuprofen increase cytokine-induced synthesis of IL-1 beta and of tumor necrosis factor-alpha ex vivo // J. Immunol.- 1996.- Vol. 87, № 2.- P. 264-270.
16. Fanous M.Y., Phillips A.J., Windsor J.A. Mesenteric lymph: the bridge to future management of critical illness // JOP. 2007 Jul 9;8(4):374-99.

17. Fernandes-Botran R. Soluble cytokine receptors: basic immunology and clinical applications // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*-1999.-Vol. 36, № 3.- P. 165-224.
18. Lemichez E., Lecuit M., Nassif X., Bourdoulous S. Breaking the wall: targeting of the endothelium by pathogenic bacteria // *Nat Rev Microbiol* -2010.- Vol. 8, № 2.-P. 93-104.
19. Lonnemann G., Barndt I. Kaefer V. . et al. Impaired endotoxin-induced interleukin-1 beta secretion, not total production, of mononuclear cells from ESRD patients // *Kidney Int.* - 1995.- Vol. 47, № 4.- P. 1158-1167.
20. Miles E.A., Aston L., Calder P.C. In vitro effects of eicosanoids derived from different 20-carbon fatty acids on T helper type 1 and T helper type 2 cytokine production in human whole-blood cultures // *Clin. Exp. Allergy.*-2003.- Vol. 33, № 5.- P. 624-632.
21. Milloning G. In *Fifth International Congress in Electron Microscopy.*-Ed. S.S. Breese.-New York: Academic Press, 1962.- P. 8.
22. Montravers P., Chollet-Martin S., Marmuse J.P., Gougerot-Pocidalo M.A., Desmots J.M. Lymphatic release of cytokines during acute lung injury complicating severe pancreatitis // *Am J Respir Crit Care Med.* -1995.- Vol. 152, № 5.- P. 1527-1533.
23. Pegu A, Qin S., Fallert Junecko B.A., Nisato R.E., Pepper M.S., Reinhart M.S., Reinhart T.A. Human lymphatic endothelial cells express multiple functional TLRs // *J Immunol.*-2008.- Vol. 180, № 5.- P. 3399-3405.
24. Reglier-Puopet H., Hakim J., Gougerot-Pocidalo M.A., Elbim C. Absence of regulation of human polymorphonuclear oxidative burst by interleukin-10, interleukin-4, interleukin-13 and transforming growth factor-beta in whole blood // *Eur. Cytokine Netw.*-1998.-Vol. 9, № 4.- P. 633-638.
25. Saleem S., Dai Z., Coelho S.N. et al. IL-4 is endogenous inhibitor of neutrophil influx and subsequent pathology in acute antibody-mediated inflammation // *J. Immunol.*-1998.-Vol. 160, № 2.-P. 979-984.
26. Severini G., Diana L., Di Giovannadrea R., Saggiachi G. Influence of uremic middle molecules on in vitro stimulated lymphocytes and interleukin-2 production // *ASAIO.*-1996.-Vol. 42, № 1.- P. 64-67.
27. Tracey R.J., Vlassara H., Cerami A. Cachectin tumor necrosis factor // *Lancet.* -1989. -Vol.1, p.1122-1126.
28. Ware L.B. , Matthay M.A. The acute respiratory distress syndrome // *N. J. Engl. Med.*-2000.- Vol. 348, №18.- P. 1334-1349.
29. Watkins A.C., Caputo F.J., Badami C., Barros D., Xu da Z., Lu Q., Feketeova E., Deitch E.A. Mesenteric lymph duct ligation attenuates lung injury and neutrophil activation after intraperitoneal injection of endotoxin in rats // *J Trauma.* - 2008.- Vol. 64, № 1.- P. 126-30.
30. Weid PY, Rainey KJ. Review article: lymphatic system and associated adipose tissue in the development of inflammatory bowel disease. // *Aliment Pharmacol Ther.* - 2010.- Vol. 32, № 6. -P. 697-711.
31. Zhao Z.G., Niu C.Y., Zhang J, Liu Y.K., Zhang Y.P., Jiang H., Li J.C. Effect of mesenteric lymph duct ligation on lung injury in hemorrhagic shock rats // *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* -2007.- Vol. 19, № 5.- P. 274-278.