

В.И. Коненков, О.П. Макарова, Н.П. Бгатова

РОЛЬ ЛИМФАТИЧЕСКОГО ДРЕНАЖА В ИЗМЕНЕНИИ АКТИВНОСТИ  
ЦИТОКИНОВ И ФУНКЦИЙ НЕЙТРОФИЛОВ В КРОВИ КРЫС ПОСЛЕ  
ТЕРМИЧЕСКОГО ОЖОГА КОЖИ

Институт клинической и экспериментальной медицины СО РАМН

г. Новосибирск, ул. Академика Тимакова, 2

Термические ожоги кожи, особенно обширные, независимо от локализации, сопровождаются воспалением и выраженной наружной лимфореей (плазмореей) с которой, организм покидают жизненно важные элементы - белки, электролиты и т.д. [8]. При расстройствах микроциркуляции, приводящих к массивному застою крови в сосудах, имеет место локальное компенсаторное увеличение лимфопродукции [1]. В этот период лимфатическое русло становится одним из главных дренажных звеньев интерстиция [23], поскольку накопление токсических продуктов и провоспалительных медиаторов в лимфе способно спровоцировать острый респираторный дистресс синдром, при котором погибает от 40 до 60 % больных [21]. Модулируя дренажную функцию лимфатической системы путем наложения лигатуры на лимфатический проток удается значительно ослабить липополисахарид (ЛПС)-индуцированное повреждение легких [11, 22], а так же геморрагический шок [24]. перевязка лимфатического грудного протока при моделировании воспалительного процесса в кишечнике с помощью ишемии-реперфузии снижает уровни ИЛ-1 $\beta$  и повышает ИЛ-10 в сыворотке [10]. В основе патогенеза острого респираторного дистресс синдрома лежит повреждение аэро-гематического барьера в результате внутрисосудистой активации нейтрофилов [5]. Основная роль нейтрофилов в ожоговой ране сводится к активному удалению погибших клеток и защите от

микробного заражения. На функциональное состояние нейтрофилов в крови, поврежденной коже и их готовность к реагированию на бактериальные стимулы, могут оказывать влияние как токсические агенты, так и продуценты активированных иммунных клеток – цитокины, участвующие в формировании их функционального статуса [4] и в регулировании иммунного ответа, гемопоэза и воспаления [7]. Хотя современные методы лечения ожоговой травмы улучшили прогноз течения заболевания, частота осложнений и летальности остается высокой и 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 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-2, IL-4 и функционального состояния нейтрофилов при нарушении лимфатического дренажа в области ожоговой раны.

### **МЕТОДИКА**

В эксперименте использовали 29 крыс-самцов породы Вистар массой 180-200г. В соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» под эфирным наркозом крысам в груднопоясничной области наносили ожог диаметром 2 см путем подачи водяного пара в течение 5 сек. У животных развивалась ожоговая рана кожи 3А степени, занимающая 10% поверхности тела. Контролем служили интактные животные. Состояние лимфатического дренажа кожи и развитие воспаления после ожога документировалось морфологическими исследованиями. Для изучения образцов кожи в просвечивающем режиме

электронного микроскопа их фиксировали в 1% растворе OsO<sub>4</sub> на фосфатном буфере (pH=7,4), дегидратировали в этиловом спирте возрастающей концентрации и заключали в эпон [17]. Из полученных блоков готовили полутонкие срезы толщиной 1 мкм и окрашивали толуидиновым синим. Затем под световым микроскопом выбирали необходимые участки тканей для исследования в электронном микроскопе. Из отобранного материала на ультратоме LKB-8800 получали срезы толщиной 35-45 нм, контрастировали насыщенным водным раствором уранилацетата, цитратом свинца и изучали в электронном микроскопе JEM 1010. Концентрацию цитокинов - ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4, TNFα в сыворотке крови оценивали методом проточной иммунофлюориметрии на 2-х лучевом лазерном автоматизированном анализаторе (Bio-Plex Protein Assay System, Bio-Rad, США) с использованием коммерческой тест-системы («Bio-Rad», США). Забор крови у экспериментальных животных производили через 3, 7, 15 и 30 суток после ожога. Для оценки степени эндогенной интоксикации использовали метод определения средних молекул (СМ) в сыворотке крови животных по методу, предложенному Габриелян И.И. с соавт. [2]. Кислородзависимую биоцидность нейтрофилов крови определяли в НСТ-тесте в спонтанном и индуцированном вариантах [6]. В качестве стимуляторов применяли продигиозан - липополисахаридный комплекс, выделенный из непатогенного микроорганизма *Bac. 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* [6]. Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета статистических программ STATISTICA 6.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При морфологическом 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). Контакты эндотелиоцитов были типа интердигитаций, а также наложений 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, видимо, являлось отражением отека тканей и нарушения оттока лимфы и лимфатического дренажа. Увеличивался интерстициальный отек, ведущий к сдавлению сосудов, что усугубляло нарушение лимфоциркуляции и кровотока, способствуя застою и тромбообразованию. В структуре фагоцитов отмечали значительное накопление лизосом (рис. 2).

Глубокое повреждение кожи после термического ожога приводило к инициации воспаления и к изменению продукции цитокинов, оказывающих плейотропные биологические эффекты на различные типы клеток и участвующих в формировании и регуляции защитных реакций организма. Динамика уровней IL-1 $\beta$  носила фазный характер. Концентрация IL-1 $\beta$  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). Характер динамики концентрации IL-2 был аналогичным. Высокий уровень положительной корреляционной

зависимости между показателями активности IL-1 $\beta$  и IL-2 отмечали только на 15 сут исследования ( $r=0,90$ ;  $p=0,04$ ; критерий Спирмэна). Через неделю после ожога в сыворотке крови опытных животных наблюдали рост активности IL-4 в 2,2 раза, по сравнению с контролем. При этом между показателями уровня концентраций IL-2 и IL-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 $\alpha$  в сыворотке крови оказались достоверно ниже по сравнению с контролем. При изучении соотношений провоспалительных цитокинов к IL-4 обнаружено, что на 3 сут показатели соотношений IL-1 $\beta$ /IL-4 увеличивались почти вдвое (табл. 2). Максимальные изменения в концентрациях циркулирующих в сыворотке цитокинов выявлены в конце первой недели после ожога, предшествующей наиболее выраженным проявлениям воспаления. Именно в этот период отмечалось выраженное преобладание содержания в сыворотке IL-1 $\beta$ , IL-2 и TNF $\alpha$  над содержанием IL-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 IL-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 $\alpha$  через месяц после термической травмы способствовало активной пролиферации фибробластов, рост которых стимулировался активностью этого фактора. Выраженное преобладание его концентрации над уровнем сывороточного IL-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 IL-1 $\beta$ , усугубляющего повреждение тканей, тромбоз сосудов микроциркуляторного русла и задержку эвакуации тканевой жидкости в капиллярное русло [7].

После ожоговой травмы в крови повышались концентрации не только цитокинов, но и продуктов протеолиза поврежденных тканей, представленных СМ. СМ образуются в поврежденных тканях в процессе протеолиза, а также в самой плазме при выходе в кровь протеаз [3]. На 7-е сут у опытных крыс этот показатель возрастал на 40% (табл. 3).

Накопление токсических продуктов и цитокинов в крови животных после термического ожога сопровождалось изменением функционального состояния нейтрофилов. На 3 и 7 сут фагоцитарная активность популяции нейтрофилов крови снижалась в 1,4 раза по сравнению с контролем (рис. 3). 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 протидиозан, оставалась стабильной в течение недели после ожога кожи, не отличаясь от контрольных показателей, и резко снижалась к 15 сут (рис. 3).

Анализ результатов наших исследований показал, что при нарушении лимфатического дренажа в коже в ранний период развития воспаления после ожоговой травмы наблюдалась несостоятельность неспецифической резистентности, что, по-видимому, приводило к присоединению инфекции и

активации приобретенного иммунитета. 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 накоплении лизосом в этих клетках. В этот же период в крови росло содержание СМ, обладающих токсичностью. Под действием СМ могла снижаться фагоцитарная активность лейкоцитов [3]. Кроме того, в сыворотке крови было обнаружено отсутствие значимого роста активности IL-1 $\beta$ , IL-2 и TNF $\alpha$ , что могло также отчасти объясняться усилением протеолиза, который приводил к слущиванию рецепторов к цитокинам с поверхности клеток, их последующему связыванию с ними и инактивации [14]. Имеются данные, свидетельствующие о способности продуктов протеолиза - СМ подавлять индуцированную эндотоксином секрецию IL-1 $\beta$  [15] и TNF $\alpha$  [9] моноцитами, продукцию IL-2 лимфоцитами [20]. На уровне цитокинов могла повлиять стимуляция процессов тромбогенеза, за счет усиления продукции тромбоксанов и простагландинов E, ингибирующих продукцию IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  [13] и IL-2 [16]. 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. 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 [7]. Гуморальный тип иммунного ответа наиболее важен в отношении внеклеточно расположенных

микробов, поскольку антитела усиливают их поглощение и переваривание фагоцитами. В нашем исследовании рост активности IL-4 в крови не влиял на реактивность нейтрофилов, что согласуется с результатами опытов *in vitro*, в которых показано, что IL-4 не влиял на окислительный метаболизм нейтрофилов и их готовность к реализации «респираторного взрыва» после стимуляции [18]. Рост активности IL-4 на 7 сут, видимо, способствовал защите обожженной кожи от избыточного притока нейтрофилов с высоким провоспалительным потенциалом. Показано, что эндогенное повышение уровня IL-4 тормозит инфлюкс нейтрофилов и ограничивает повреждение ткани при гломерулонефрите [19]. Снижение концентрации TNF $\alpha$  в сыворотке крови животных на 7 сут после ожога, очевидно, связано с активной перестройкой цитокиновой сети, что проявлялось в одновременном повышении концентрации IL-4 и отражало конкурентные отношения между этими цитокинами. В течение 2-й недели происходило восстановление фагоцитарной и снижение биоцидной функции нейтрофилов. Падение биоцидной активности лейкоцитов сочеталось со снижением их общей реактивности. К этому времени из крови опытных животных удалялись продукты протеолиза, и уровни СМ возвращались к норме. Вслед за снижением интоксикации к 30 сут повышались уровни провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , что свидетельствовало о стимуляции 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 1-й недели после ожога отмечали рост уровня 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 $\beta$  нарастала, что приводило к активации фибробластов, кератиноцитов, эндотелиоцитов и усилению регенерации и восстановлению дефекта кожи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бородин Ю.И. Регионарный лимфатический дренаж и лимфодетоксикация // Морфология. - 2005. - Том 127, № 4 . - С. 25-28
2. Габриелян И.И., Левицкий Э.Р., Дмитриев Н.Л. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: метод. рекоменд. - М., 1985.-С.20.
3. Карякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) // Клин. лаб. диагн. – 2004.- № 3.-С. 3-8.
4. 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.
5. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге.- Новосибирск: Наука, 1989.- 256 с.
6. Маянский Д.Н., Цырендоржиев Д.Д., Макарова О.П. и др. Диагностическая ценность лейкоцитарных тестов. II. Определение биоцидности лейкоцитов.-Новосибирск, 1996.-С.32.
7. 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.
8. Парамонов Б.А. Ожоги. Руководство для врачей. - Санкт-Петербург: Специальная литература, 2003.- 480 с.
9. 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.
- 10.Cavriani G, Domingos HV, Oliveira-Filho RM, et al. 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.
  - 11.Cheng A.M., Moore E.E., Masuno T., et al. Normal mesenteric lymph blunts the pulmonary inflammatory response to endotoxin // *J Surg Res.* -2006.- Vol. 136, № 2.- P. 166-171.
  - 12.Deitch E.A. Role of the gut lymphatic system in multiple organ failure // *Curr Opin Crit Care.* -2001.- Vol. 7, № 2.- P. 92-98.
  - 13.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.
  - 14.Fernandes-Botran R. Soluble cytokine receptors: basic immunology and clinical applications // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*-1999.-Vol. 36, № 3.- P. 165-224.
  - 15.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.
  - 16.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.
  - 17.Milloning G. In *Fifth International Congress in Electron Microscopy.*-Ed. S.S. Breese.-New York: Academic Press, 1962.- P. 8.
  - 18.Reglier-Puopet H., Hakim J., Gougerot-Pocidallo M.A., Elbim C. Absence of

- regulation of human polymorphonuclear oxidative burst by interleukin-10, interleukine-4, interleukine-13 and transforming growth factor-beta in whole blood // *Eur. Cytokine Netw.*-1998.-Vol. 9, № 4.- P. 633-638.
- 19.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.
- 20.Severini G., Diana L., Di Giovannadrea R., Saggiachi G. Influence of uremic middle molecules on in vitro stimulated lymphocytes and interleukine-2 production // *ASAIO.*-1996.-Vol. 42, № 1.- P. 64-67.
- 21.Ware L.B. , Matthey M.A. The acute respiratory distress syndrome // *N. J. Engl. Med.*- 2000.- Vol. 348, №18.- P. 1334-1349.
- 22.Watkins A.C., Caputo F.J., Badami C., et al. 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.
- 23.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.
- 24.Zhao Z.G., Niu C.Y., Zhang .J, et al. 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.

УДК 612.017.1:616.5-001.17:599.323.4

Коненков В.И., Макарова О.П., Бгатова Н.П.

**РОЛЬ ЛИМФАТИЧЕСКОГО ДРЕНАЖА В ИЗМЕНЕНИИ  
АКТИВНОСТИ ЦИТОКИНОВ И ФУНКЦИЙ НЕЙТРОФИЛОВ В  
КРОВИ КРЫС ПОСЛЕ ТЕРМИЧЕСКОГО ОЖОГА КОЖИ**

*Ключевые слова: ожог кожи, лимфатический дренаж, цитокины, нейтрофилы, НСТ-тест, фагоцитоз*

Проведено комплексное исследование активности цитокинов - IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-2, IL-4, функций нейтрофилов в крови крыс Wistar в норме и в условиях нарушения лимфатического дренажа кожи после термического ожога кожи 3А степени (10% поверхности тела). Концентрацию цитокинов в сыворотке крови определяли методом проточной иммунофлюориметрии с использованием тест-системы «Bio-Rad» (США). Функциональное состояние нейтрофилов оценивали по способности к поглощению убитых *St. aureus* и по восстановлению НСТ до и после стимуляции продигиозаном или убитыми *St. aureus*. В течение первой недели на фоне нарушения дренажной функции лимфатического аппарата кожи в сыворотке крови было обнаружено торможение активности цитокинов - IL-1 $\beta$ , IL-2 и TNF $\alpha$  и выраженное увеличение концентрации IL-4 в 2,2 раза. Процент фагоцитирующих стафилококки нейтрофилов снижался в 1,4 раза. Повышенный окислительный метаболизм нейтрофилов наблюдали только на 3 сутки. В течение второй недели происходило восстановление фагоцитарной и снижение биоцидной функции нейтрофилов, что сочеталось со снижением способности этих клеток отвечать на стимуляцию как продигиозаном, так и *St. aureus*. Повышение активности провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  наблюдали к 30 суткам. Таким образом, выделено двухфазное

изменение активности цитокинов с различной биологической активностью и функций нейтрофилов, связанное с состоянием лимфатического дренажа.

**ROLE OF THE LYMPHATIC DRAINAGE IN CHANGE OF CYTOKINE  
ACTIVITY OF AND NEUTROPHIL FUNCTIONS IN RATS AFTER  
THERMAL SKIN BURN**

*Key words: skin burn, lymphatic drainage, cytokines, neutrophils, NBT-test, phagocytic activity*

Simultaneous complex investigation of cytokine activity - IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-2, IL-4 and neutrophil functions in Wistar rat blood in norm and in dysfunction of lymphatic drainage after thermal skin burn 3A degree (10 % of a body surface) has been performed. Blood serum cytokine levels were detected by flowing immunofluorescence method with using "Bio-Rad" test-system (USA). Neutrophil functions were estimated on ability to phagocytize heat-killed *St. aureus* and on spontaneous and stimulated (prodigiozan, heat-killed *St. aureus*) NBT reduction. Inhibition of the rise of IL-1 $\beta$ , IL-2 and TNF $\alpha$  activity and the increase of the IL-4 values in 2 times were found in the systemic circulation at the first week during dysfunction of skin lymphatic drainage. Neutrophil phagocytic activity was decreased in 1,4 times at 3 and 7 days, but spontaneous ability to reduce NBT was increased only on 3 day. The neutrophil phagocytic activity was normalized at the second week, but ability of these cells to reduce NBT and to respond on stimulation by prodigiozan or heat-killed *St. aureus* were decreased. The proinflammatory cytokines IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  levels were increased at 30 day. Thus, two-phase change of cytokine activities with different biological effects and blood neutrophil functional activity caused by lymphatic drainage state was found.

Коненков Владимир Иосифович — академик РАМН, д.м.н., директор  
Института клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН

Макарова Ольга Петровна — д.б.н., в.н.с., лаборатория ультраструктурных  
исследований Института клинической и экспериментальной лимфологии СО  
РАМН

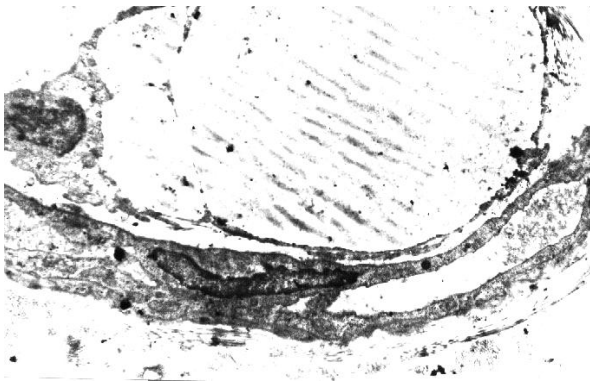
Бгатова Наталия Петровна — д.б.н., профессор, руководитель лаборатории  
ультраструктурных исследований Института клинической и  
экспериментальной лимфологии СО РАМН

г. Новосибирск, ул. Академика Тимакова, 2

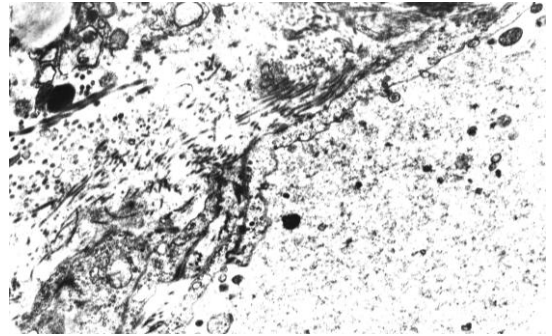
Контактный рабочий телефон — (383)333-47-43

e-mail: [opmak@soramn.ru](mailto:opmak@soramn.ru); [N\\_Bgatova@ngs.ru](mailto:N_Bgatova@ngs.ru)





а



б

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.

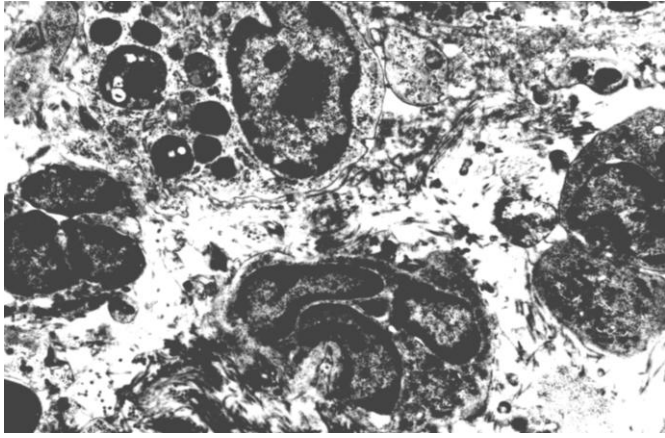


Рис. 2. Ультраструктура полиморфноядерных лейкоцитов, мигрировавших в кожу после термического ожога. Увеличение 6000.

Таблица 1.

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

Группы животных	IL-1 $\beta$	IL-2	IL-4	TNF $\alpha$
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 <sup>*</sup>
7 сут(5)	2,64 $\pm$ 0,44	150,4 $\pm$ 16,58	15,33 $\pm$ 8,79 <sup>**</sup>	37,50 $\pm$ 0,63 <sup>*+</sup>
15 сут (5)	1,32 $\pm$ 0,27	78,87 $\pm$ 14,93	5,89 $\pm$ 3,25	37,61 $\pm$ 0,88 <sup>*</sup>
30 сут (4)	3,27 $\pm$ 0,65 <sup>**</sup>	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).

Таблица 2

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

Группы животных	IL-1 $\beta$ /IL-4	IL-2/IL-4	TNF $\alpha$ /IL-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).

Таблица 3

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

Группы животных	0 (5)	3 сут (4)	7 сут (5)	15 сут (5)	30 сут (4)
Контроль	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.

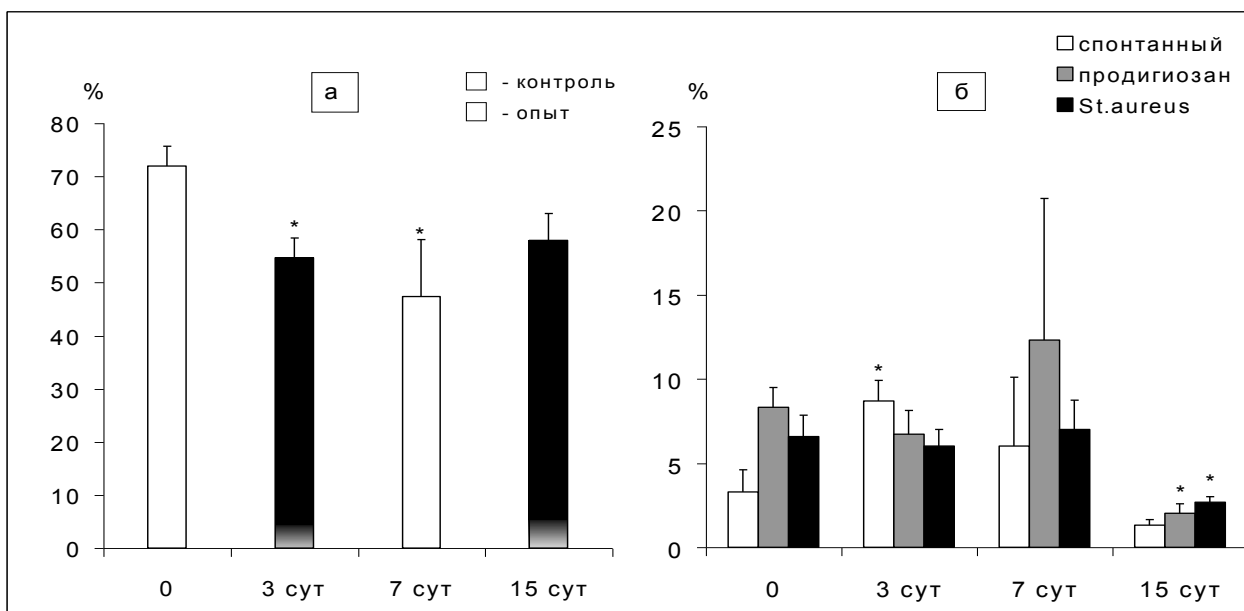


Рис. 3. Изменение функциональной активности нейтрофилов в крови после термического ожога кожи.

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