

УДК 616.94+616.002+612.017

БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ В ПРОГНОЗЕ ИСХОДА АБДОМИНАЛЬНОГО СЕПСИСА

Лазанович В.А., Степанюк В.Н., Смирнов Г.А., Маркелова Е.В., Костюшко А.В.

*ГОУ ВПО «Владивостокский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Владивосток, e-mail: immuno2003@mail.ru*

Проведен анализ биомаркеров генерализованного воспаления у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом. Уровень IL-1 β , TNF- α , IL-6, TGF- β 3 определяли в сыворотке на 1-е, 5-е, 10-е сутки, у 56 больных с тяжелым абдоминальным сепсисом, полиорганной недостаточностью и признаками системной воспалительной реакции. Пациенты были разделены на 2 группы: выжившие $n = 38$ (группа I) и умершие пациенты $n = 18$ (группа II), с учетом 28-дневной летальности. Полученные результаты подтверждают, что определение уровня цитокинов TNF- α и IL-6 имеет большее прогностическое значение. Выявлена взаимосвязь высокого уровня данных цитокинов на поздних стадиях процесса с развитием неблагоприятного исхода тяжелых септических состояний. В то же время уровень IL-1 β и TGF- β 3 не имел статистически значимых различий в группах в зависимости от исхода абдоминального сепсиса.

Ключевые слова: абдоминальный сепсис, цитокины, исход заболевания

BIOMARKERS OF INFLAMMATION IN THE FORECAST OF THE OUTCOME OF THE ABDOMINAL SEPSIS

Lazanovich V.A., Stepanyuk V.N., Smirnov G.A., Markelova E.V., Kostyushko A.V.

Vladivostok State Medical University, Vladivostok, e-mail: immuno2003@mail.ru

The analysis of biomarkers of generalized inflammation in patients with severe abdominal sepsis is carried out. The level of IL-1 β , TNF- α , IL-6, TGF- β 3, were measured in serum at 1, 5, 10 day at 56 patients with severe abdominal sepsis, multiple organ failure and signs of systemic inflammatory response. Patients were divided into 2 groups: $n = 38$ the survivors (group I) and died patients $n = 18$ (Group II), taking into account the 28 day mortality. These results confirm that the determination of the level of cytokines, TNF- α and IL-6 have greater prognostic value. The interrelation of these high-level of cytokines in the later stages of the process with the development of severe adverse outcome of septic states has been found. At the same time the level of IL-1 β and TGF- β 3 had no significant differences in groups depending on the outcome of abdominal sepsis.

Keywords: abdominal sepsis, cytokines, disease outcome

Хирургический сепсис является актуальной проблемой современной медицины и характеризуется неуклонной тенденцией к росту, стабильно высокой летальностью, большими финансовыми затратами. В структуре данной патологии абдоминальный сепсис (АС) занимает особое место, так как является наиболее частым и тяжелым осложнением у пациентов с хирургической патологией органов и травм брюшной полости.

В основе патогенеза абдоминального сепсиса лежит генерализованное воспаление в ответ на инфекционный процесс воспалительно-деструктивного характера в брюшине, отдельных органах брюшной полости и/или забрюшинном пространстве [1].

При АС системная воспалительная реакция (ССВР) носит наиболее тяжелый характер, в связи с наличием многофокусных и/или резидуальных, распространенных, синхронных, крупных очагов инфицирования и деструкции в брюшной полости и/или забрюшинном пространстве. А также с тем, что именно при данной патологии в наибольшей степени происходит потеря кишечником барьерных функций, в полной мере проявляется феномен транслокации микро-

организмов и их токсинов, повышая эндогенную интоксикацию, микробную нагрузку.

Гуморальные факторы ССВР включают практически все известные эндогенные биологически активные субстанции. Особое место среди них занимает цитокиновая регуляция, которая контролирует практически все процессы развития генерализованного воспаления и иммунной реактивности. «Моторными» медиаторами воспаления, по мнению многих авторов, являются IL-1 β (интерлейкин 1), TNF- α (фактор некроза опухоли), IL-6 (интерлейкин 6). Их синтез индуцируется при взаимодействии TLR4 и TLR2 (Toll-like receptors) на клетках макрофагально-гранулоцитарного звена с PAMP (pathogen associated molecular patterns) грамм-отрицательных и грамм-положительных бактерий, с последующей активацией факторов транскрипции (NF- κ B, AP-1) в результате происходит связывание с промоторными участками генов молекул, активирующих и регулирующих развитие воспалительной реакции, продукцию цитокинов [6]. Попадая в системный кровоток, они оказывают выраженное влияние на гомеостаз и определяют тяжесть и клинические проявления ССВР при сепсисе.

На сегодняшний день, очевидно, что более выраженная системная воспалительная реакция инициирует впоследствии более глубокую иммунодепрессию, что играет негативную роль в развитии гнойно-септической патологии [4]. В настоящее время дискуссионным остается вопрос о патогенетическом влиянии ранних (IL-1 β , TNF- α) и поздних (IL-6) провоспалительных медиаторов, их антагониста TGF- β_3 , на течение и исход тяжелого абдоминального сепсиса.

Цель исследования: на основании разнонаправленных изменений уровня IL-1 β , TNF- α , IL-6, TGF- β определить их прогностическое значение в исходе заболевания у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом.

Материалы и методы исследования

Нами представлены результаты проспективного исследования, проведенного на базе краевого Центра анестезиологии и реаниматологии, ГБУЗ Приморской краевой клинической больницы №1 г. Владивостока. Под наблюдением находилось 56 больных с тяжелым абдоминальным сепсисом, полиорганной недостаточностью (исходная тяжесть по APACHE II более 20 баллов), признаками системной воспалительной реакции, наличием воспалительно-деструктивного процесса в брюшине, отдельных органах брюшной полости и/или забрюшинном пространстве с высоким риском летального исхода. Контрольную группу составили практически здоровые доноры – 20 человек. Ретроспективно пациенты были разделены на 2 группы: выжившие $n = 38$ (группа I) и умершие пациенты

$n = 18$ (группа II), с учетом 28-дневной летальности. Уровень IL-1 β , TNF- α , IL-6, TGF- β_3 определяли в сыворотке на 1-е, 5-е, 10-е сутки методом твердофазного иммуноферментного анализа ИФА с использованием реактивов «R&DdiagnosticInc.» США. Граница чувствительности метода 1 пг/мл.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методами описательной, параметрической и непараметрической статистики с использованием программы «StatPlus v.5.8.4.3». Рассчитывали средние значения и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Для сравнения параметров использовали t-критерий Стьюдента и непараметрический критерий χ^2 .

Результаты исследования и их обсуждение

Проводя оценку исследуемых сывороточных цитокинов, выявлены существенные различия их содержания у пациентов с АС по сравнению с группой контроля. Уровень провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6) у пациентов с АС, был существенно выше в течение всех этапов наблюдения, а TGF- β_3 – ниже по сравнению с группой здоровых доноров (табл. 1). Полученные результаты подтверждают, что повышение концентрации сывороточных провоспалительных цитокинов в полной мере отражает картину генерализованного воспаления на инфекционный процесс в брюшной полости при АС. В тоже время нами определено снижение уровня в крови противовоспалительного медиатора- TGF- β_3 в 2 раза по сравнению с контрольной группой.

Таблица 1

Показатели уровня сывороточных цитокинов у здоровых доноров и пациентов с абдоминальным сепсисом

Показатели, пг/мл	Контингент	
	здоровые доноры	пациенты с АС
TNF- α	2,09 \pm 0,75	33,89 \pm 3,12**
IL-1 β	1,39 \pm 0,24	3,54 \pm 0,39*
IL-6	1,99 \pm 0,53	64,01 \pm 13,06***
TGF- β_3	337,04 \pm 27,06	140,84 \pm 10,12*

Примечания: * – достоверность различий (p) с группами здоровых $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Оценивая динамику уровня сывороточных цитокинов, в зависимости от исхода заболевания, нами были получены существенные различия (табл. 2).

При исследовании уровня TNF- α , установлено, что уже в самом дебюте развития тяжелого АС TNF- α был меньше у пациентов с благоприятным исходом (I группа), чем во II группе: 21,77 \pm 4,88 и 38,53 \pm 10,13 пг/мл. Это было отмечено и на дальнейших этапах исследования, причем на 10 сутки 23,52 \pm 3,72 пг/мл (I группа) и 47,92 \pm 7,65 пг/мл (II группа) эти

различия носили наиболее выраженный и главное статистически достоверный характер $p_4 = 0,008$.

TNF- α занимает одну из ключевых ролей в системном воспалении, так как усиливает экспрессию молекул адгезии, синтез провоспалительных цитокинов, хемокинов, белков острой фазы, выполняет регуляторные и эффекторные функции в иммунном ответе. TNF- α продуцируется моноцитами и макрофагами, лимфоцитами, естественными киллерами. Главными индукторами синтеза TNF- α являются бактериальный ли-

пополисахарид (ЛПС) и другие РАРМ микроорганизмов. Его высокий уровень в системном кровотоке при действии высоких

доз суперантигенов приводит к выраженной эндотелиальной дисфункции вплоть до развития септического шока [7].

Таблица 2

Уровень цитокинов в сыворотке крови пациентов с АС в динамике в зависимости от исхода лечения с учетом 28-дневной летальности

Показатели, пг/мл	Динамика уровня цитокинов М ± σ, пг/мл					
	1-е сутки		5-е сутки		10-е сутки	
	группа I	группа II	группа I	группа II	группа I	группа II
TNF-α	21,77 ± 4,88 <i>p</i> ₁ = 0,005	38,53 ± 10,13 <i>p</i> ₁ > 0,05 <i>p</i> ₄ > 0,05	32,81 ± 7,40 <i>p</i> ₂ > 0,05	42,73 ± 8,40 <i>p</i> ₂ > 0,05 <i>p</i> ₄ > 0,05	23,52 ± 3,72 <i>p</i> ₃ > 0,05	47,92 ± 7,65 <i>p</i> ₃ > 0,05 <i>p</i> ₄ = 0,008
IL-1β	3,93 ± 1,34 <i>p</i> ₁ > 0,05	3,07 ± 0,57 <i>p</i> ₁ > 0,05 <i>p</i> ₄ > 0,05	2,99 ± 0,81 <i>p</i> ₂ > 0,05	4,62 ± 1,29 <i>p</i> ₂ > 0,05 <i>p</i> ₄ > 0,05	2,68 ± 0,45 <i>p</i> ₃ > 0,05	4,14 ± 0,70 <i>p</i> ₃ > 0,05 <i>p</i> ₄ > 0,05
IL-6	37,70 ± 8,05 <i>p</i> ₁ > 0,05	72,85 ± 33,87 <i>p</i> ₁ > 0,05 <i>p</i> ₄ > 0,05	49,27 ± 13,92 <i>p</i> ₂ > 0,05	64,58 ± 19,92 <i>p</i> ₂ > 0,05 <i>p</i> ₄ > 0,05	19,27 ± 4,02 <i>p</i> ₃ > 0,05	147,53 ± 62,11 <i>p</i> ₃ > 0,05 <i>p</i> ₄ = 0,006
TGF-β ₃	136,04 ± 26,85 <i>p</i> ₁ > 0,05	91,87 ± 22,36 <i>p</i> ₁ = 0,03 <i>p</i> ₄ > 0,05	157,10 ± 21,03 <i>p</i> ₂ > 0,05	150,51 ± 25,36 <i>p</i> ₂ > 0,05 <i>p</i> ₄ > 0,05	166,59 ± 19,81 <i>p</i> ₃ > 0,05	139,81 ± 26,24 <i>p</i> ₃ > 0,05 <i>p</i> ₄ > 0,05

Примечания: *p*₁ – достоверность различий между 1 и 5 сутками болезни; *p*₂ – достоверность различий между 5 и 10 сутками болезни; *p*₃ – достоверность различий между 1 и 10 сутками болезни; *p*₄ – достоверность различий между группами в динамике заболевания.

IL-1β секреторный цитокин, обладающий местными и системными эффектами, он стимулирует выработку белков острой фазы, участвует в регуляции функции эндотелия, экспрессии молекул адгезии, системы свертывания, синтеза других провоспалительных цитокинов. Попадая в системный кровоток, оказывает выраженное влияние на гомеостаз, во многом именно данный медиатор определяет клинические проявления синдром системной воспалительной реакции (ССВР). Проводя анализ динамики IL-1β установлено, что на начальном этапе болезни его содержание в сыворотке крови пациентов двух групп практически не отличалось (3,93 ± 1,34 и 3,07 ± 0,57 пг/мл, I группа и II группа соответственно). На более поздних этапах наблюдения (5 и 10 сутки), уровень исследуемого сывороточного цитокина был выше у умерших пациентов (II группа), по сравнению с выжившими (*p* > 0,05).

IL-6 провоспалительный цитокин, синтезируется многими типами клеток, является главным активатором острофазовых белков гепатоцитами. Данный цитокин интересен тем, что на разных стадиях воспаления обладает как провоспалительным так и противовоспалительным действием. На некоторых экспериментальных моделях была показана его иммунорегуляторная роль и противовоспалительное действие, способность переводить воспаление из острой фазы в хроническую [9].

При исследовании содержания IL-6 у пациентов с АС отмечен более высокий уровень на всех этапах исследования в группе с неблагоприятным исходом (II группа). Причем наибольшие различия (статистически достоверные *p*₄ = 0,006) зарегистрированы на 10 сутки (19,27 ± 4,02 пг/мл и 147,53 ± 62,11 пг/мл, I группа и II группа соответственно).

В последние годы особое внимание исследователей приковано к противовоспалительным медиаторам: ИЛ-10, TGF-β (трансформирующий фактор роста), растворимым рецепторам ИЛ-1, TNF-α, так как именно они обуславливают феномен иммунопаралича при сепсисе [5, 8, 10]. По мнению многих авторов, определение именно этих маркеров, может быть наиболее полезным в прогностическом плане при септических состояниях [2]. Наш интерес вызвал TGF-β₃, так как данный противовоспалительный цитокин, в отличие от ИЛ-10, менее изучен при АС. а полученные результаты носят во многом противоречивый характер.

TGF-β является полифункциональным цитокином, он обладает мощным иммуносупрессивным действием, синтезируется практически всеми, но в большей степени активированными моноцитами/макрофагами, тромбоцитами, эндотелиальными и мезангиальными клетками, в биологически неактивной форме. Совместно со специальным TGF-β-связывающим белком образует сначала малый латентный комплекс (Latency associated peptides, LAP), за-

тем, попадая во внеклеточное пространство, взаимодействует с так называемым латентным TGF- β – связывающим белком, оставаясь биологически неактивным во внеклеточном матриксе. TGF- β способен перейти мгновенно в активную форму, под воздействием свободных форм кислорода, изменении pH среды в кислую сторону и протеолитических ферментов плазмы крови, плазмина, катепсина и др. [3]. Именно это в условиях генерализованного септического воспаления, на наш взгляд, представляется важным и интересным.

Сравнивая уровень сывороточного TGF- β_3 в группах выживших (группа I) и умерших пациентов (группа II), выявлено, что с первых дней и на всех этапах исследования уровень исследуемого цитокина оставался выше в группе выживших пациентов. В дебюте в группе выживших пациентов уровень цитокина был значительно, более чем в 1,5 раза выше: $136,04 \pm 26,85$ пг/мл против $91,87 \pm 22,36$ пг/мл соответственно. На 5-й день различия нивелировались ($157,10 \pm 21,03$ пг/мл (группа I) и $150,51 \pm 25,36$ пг/мл (группа II), $p_4 > 0,05$). На 10 сутки, в группе выживших паци-

ентов сывороточный уровень TGF- β_3 составил $166,59 \pm 19,81$ пг/мл, а умерших – $139,81 \pm 26,24$ пг/мл, ($p_4 > 0,05$).

Подводя промежуточный итог, выявили, что статистически значимые различия уровня сывороточных цитокинов между двумя исследуемыми группами отмечены на 10 сутки только по TNF- α и IL-6, что доказывает их диагностическую и прогностическую значимость в развитии и течении генерализованного воспаления у пациентов с АС.

Далее, мы провели анализ сопряженности уровня сывороточного TNF- α на 10 сутки течения АС у хирургических пациентов, с исходом заболевания используя критерий χ^2 (табл. 3). Исследуя сопряженность показателей TNF- α на 10 сутки заболевания и исходом болезни, в обеих группах пациентов зафиксировано наличие случаев высокого (> 35 пг/мл) и низкого его (< 35 пг/мл) содержания. У выживших больных выявлено 12 случаев высокого содержания цитокина (21,4%) против 26 случаев его низкого содержания < 35 пг/мл (46,4%), тогда как у умерших пациентов установлено 14 случаев (25%) высокого и 4 (7,1%) низкого уровня.

Таблица 3

Взаимосвязь уровня TNF- α в сыворотке крови пациентов с исходом заболевания на 10 сутки

Исход болезни	Частота встречаемости высокого уровня TNF- α у пациентов на 10 сутки болезни				Статистические показатели сопряженности признаков по критерию χ^2
	высокий уровень TNF- α (> 35 пг/мл) $n = 26$		низкий уровень TNF- α (< 35 пг/мл) $n = 30$		
	Абс.	%	Абс.	%	
Умершие ($n = 18$)	14	25	4	7,1	$\chi^2 = 8,706$; 1 ст. св.; $p = 0,003$
Выжившие ($n = 38$)	12	21,4	26	46,4	

Проведенный анализ подтвердил, что уровень TNF- α на десятые сутки сопряжен ($p = 0,003$) с особенностями течения заболевания, его уровень более 35 пг/мл на данном этапе течения АС может являться основным прогностическим критерием неблагоприятного исхода заболевания.

Оценивая сопряженность показателей IL-6 на 10 сутки заболевания и исхода болезни, в обеих группах пациентов зафиксировано наличие случаев высокого ($> 133,5$ пг/мл) и низкого ($< 133,5$ пг/мл) содержания IL-6 (табл. 4). У выживших больных выявлено 11 случаев высокого содержания цитокина (19,6%) против 27 случаев низкого его содержания $< 133,5$ пг/мл (48,2%), тогда как у умерших пациентов установлено 14 (25%) случаев высокого и 4 (7,1%) низкого содержания исследуемого цитокина. Проведенный анализ подтвердил, что уровень IL-6 на десятые сутки сопряжен ($p = 0,002$) с особенностями течения

заболевания, его уровень более 133,5 пг/мл может являться прогностическим критерием неблагоприятного исхода заболевания.

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования биомаркеров генерализованного воспаления у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом позволил выявить ряд закономерностей. Полученные результаты подтверждают, что определение уровня провоспалительных цитокинов, TNF- α и IL-6 имеют большее прогностическое значение.

Нами выявлена взаимосвязь высокого уровня данных цитокинов на поздних стадиях процесса к 10 суткам, с развитием неблагоприятного исхода тяжелых септических состояний. В то же время уровень IL-1 β , в нашей работе не имел статистически значимых различий в группах в зависимости от исхода АС.

Таблица 4

Взаимосвязь уровня IL-6 в сыворотке крови пациентов с исходом заболевания на 10 сутки

Исход болезни	Частота встречаемости высокого уровня TNF-α у пациентов на 10 сутки болезни				Статистические показатели сопряженности признаков по критерию χ^2
	высокий уровень IL-6 (> 133,5 пг/мл) n = 25		низкий уровень IL-6 (< 133,5 пк/мл) n = 31		
	Абс.	%	Абс.	%	
Умершие (n = 18)	14	25	4	7,1	$\chi^2 = 9,892$; 1ст. св.; p = 0,002
Выжившие (n = 38)	11	19,6	27	48,2	

Интересный на наш взгляд результат мы получили по TGF-β₃. Исследования противоспалительных цитокинов может быть более ценным, так как именно с ними во многом связан феномен «иммунопаралича» при сепсисе. Это в полной мере относится к IL-10. Роль TGF-β₃ в этом смысле менее ясна. Данный цитокин, безусловно являясь противовоспалительным, играет важную роль в системном воспалении при сепсисе, но может ли он использоваться как прогностический маркер исхода заболевания? В нашем наблюдении мы не выявили существенных различий уровня TGF-β₃ на разных этапах в группах пациентов с АС в зависимости от исхода заболевания с учетом 28-дневной летальности. Это не позволяет нам говорить о данном цитокине как предикторе неблагоприятного исхода тяжелого сепсиса. Тем не менее полученные результаты, на наш взгляд, подтверждают не только теоретическую, но и практическую значимость биомаркеров генерализованного воспаления в развитии, течении, а главное в прогнозе тяжелого абдоминального сепсиса у хирургических пациентов.

Список литературы

1. Абдоминальный сепсис – Интенсивная терапия: Национальное руководство / под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. II. – 784 с.
2. Белобородов Н.В. Дмитриева И.Б., Черневская Е.А. // Сепсис-индуцированный иммунопаралич: патогенез, диагностика и возможные пути коррекции // Анестезиология и реаниматология. – 2008. – №6. – С. 42–48.
3. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: ООО Изд-во «Фолиант», 2008. – 552 с.
4. Лазанович В.А., Смирнов Г.А., Ищенко В.Н. Динамика цитокинов как один из факторов патогенеза хирургического сепсиса // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2005. – №4. – С. 50–52.
5. Лазанович В.А., Степанюк В.Н., Смирнов Г.А. Исследование трансформирующего фактора роста TGF-β у пациентов с абдоминальным сепсисом // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2010. – № 2/1. – С. 161–162.
6. Sabroe I., Parker L.C., Dower S.K., Whyte M.K. The role of TLR activation in inflammation // J. Pathol. – 2008. – Vol. 214. – P. 126–135
7. Van der Poll T., Lowry S.F. Tumor necrosis factor in sepsis: mediator of multiple organ failure or essential part of host defense? // Shock. – 1995. – Vol. 3, №1. – P. 1–12.
8. White M., Lawless M.W., O'Dwyer M.J. et al. Transforming growth factor beta-1 and interleukin-17 gene transcription in

peripheral blood mononuclear cells and the human response to infection. Cytokine. – 2010. – Vol. 50, №3. – P. 322–327.

9. Xing Z., Gauldie J., Cox G. et al. IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses // J. Clin. Invest. – 1998. – Vol. 101. – P. 311–320.

10. Yeh F.L., Shen H.D., Fang R.H. Deficient transforming growth factor beta and interleukin-10 responses contribute to the septic death of burned patients // Burns. – 2002. – Vol. 28, №7. – P. 631–637.

References

1. *Abdominalnyy sepsis – Intensivnyaterapiya: Natsion alnoerukovodstvo*[Abdominal sepsis-Intensive care: National guidelines: in two volumes edited by]. Moscow, GEOTAR- Media Publ., 2009, 784 p.
2. Beloborodov N.V. Dmitrieva I.B., Chernevskaya E.A. *Anesteziologyaireanimatologiya*. [Anesthesiology andIntensive Care]. 2008, no. 6, pp. 42–48.
3. Ketlinskiy S.A., Simbirtey A.S. *Tsitokiny*[Cytokines]. St. Petersburg, Foliant Publ., 2008. 552 p.
4. Lazanovich V.A., Smirnov G.A., Ishchenko V.N. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. [PacificJournal of Medicine] 2005, no. 4. pp. 50–52.
5. Lazanovich V.A., Stepanyuk V.N., Smirnov G.A. *Vestnikuralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. [Journal ofMedicalUralacademic science] 2010, no. 2. pp 161–162.
6. Sabroe I.,Parker L.C., Dower S.K., Whyte M.K. The role of TLR activation in inflammation – J. Pathol. 2008. Vol. 214. pp. 126–135
7. Van der Poll T., Lowry S.F. Tumor necrosis factor in sepsis: mediator of multiple organ failure or essential part of host defense? – Shock. 1995. Vol.3, no. 1. pp. 1–12.
8. White M., Lawless M.W., O'Dwyer M.J. et al. Transforming growth factor beta-1 and interleukin-17 gene transcription in peripheral blood mononuclear cells and the human response to infection. Cytokine. 2010. Vol. 50, no. 3. pp. 322–327.
9. Xing Z., Gauldie J., Cox G. et al. IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses – J. Clin. Invest. 1998. Vol. 101. pp. 311–320.
10. Yeh F.L., Shen H.D., Fang R.H. Deficient transforming growth factor beta and interleukin-10 responses contribute to the septic death of burned patients – Burns. 2002. Vol. 28, no. 7. pp. 631–637.

Рецензенты:

Запорожец Т.С., д.м.н., зам. директора по научной работе, ФГБУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Сибирского отделения РАМН г. Владивосток;

Плехова Н.Г., д.б.н., зав. лабораторией патоморфологии и электронной микроскопии, ФГБУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Сибирского отделения РАМН, г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 28.02.2012.