

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**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, 630117, Новосибирск, ул. Академика Тимакова, 2

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 иммунофлуориметрии с использованием тест-системы «Bio-Rad» (США). Функциональное состояние нейтрофилов оценивали по способности к поглощению убитых *St. aureus* и по восстановлению биоцидности НСТ-тесте до и после стимуляции продигозаном или убитыми *St. aureus*. В течение 1-й 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 увеличение концентрации  $IL-4$  в 2,2 раза. Процент фагоцитирующих стафилококки нейтрофилов снижался в 1,4 раза. Повышенный окислительный метаболизм нейтрофилов наблюдал только на третьи сутки. В течение 2-й недели происходило восстановление фагоцитарной и снижение биоцидной функции нейтрофилов, что сочеталось со снижением способности этих клеток отвечать на стимуляцию как продигозаном, так и *St. aureus*. Повышение активности провоспалительных цитокинов  $IL-1\beta$ ,  $TNF\alpha$  наблюдали к 30-м суткам. Таким образом, выделено двухфазное изменение активности цитокинов с различной биологической активностью и функций нейтрофилов, связанное с состоянием лимфатического дренажа.

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

V.I. Konenkov, O.P. Makarova, N.P. Bgatova

## **Role of the lymphatic drainage in change of cytokine activity of and neutrophil functions in rats after thermal skin burn**

Institute of clinical and experimental lymphology Siberian Branch RAMS, 2, Timakova str., Novosibirsk, 630117

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 (prodigiosan, 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 prodigiosan 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.

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

Обширные термические ожоги кожи независимо от локализации сопровождаются воспалительной реакцией и выраженной наружной лимфореей (плазмореей), вследствие чего 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

Для корреспонденции: Бгатова Наталья Петровна, д-р биол. наук, проф., рук. лаб. ультраструктурных исследований ФГБУ «НИИКЭЛ» СО РАМН. E-mail: N\_Bgatova@ngs.ru

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 индуцированное повреждение легких [11, 12, 22], а также проявления геморрагического шока [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, а также их готовность к реагированию на бактериальные стимулы, могут оказывать влияние как токсические агенты, так и продуценты активированных иммунных клеток — цитокины. Цитокины участвуют 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, в связи с чем идентификация механизмов, ответственных за послеожоговую иммунную дисфункцию, восприимчивость к раневой инфекции, развитию сепсиса и полиорганной недостаточности является крайне необходимой для усовершенствования способов лечения ожоговых больных. *Цель исследования* — изучение динамических изменений активности цитокинов — ИЛ-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , ИЛ-2, ИЛ-4 и функционального состояния нейтрофилов при нарушении лимфатического дренажа в области ожоговой раны.

### Методика

В эксперименте использовали 29 крыс-самцов Вистар массой 180—200 г. 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 с. У животных формировалась ожоговая рана кожи 3А степени, занимающая 10% поверхности тела. Контролем служили интактные животные. Состояние лимфатического дренажа кожи и развитие воспаления после ожога документировалось морфологически. Образцы кожи обрабатывали [17] для последующего электронно-микроскопического исследования. Полутонкие срезы толщиной 1 мкм окрашивали толуиди-

новым синим, затем под световым микроскопом выбирали необходимые участки тканей для исследования в электронном микроскопе JEM 1010. Концентрацию цитокинов — ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, TNF $\alpha$  в сыворотке крови определяли методом проточной иммунофлюориметрии на 2-лучевом лазерном автоматизированном анализаторе (Bio-Plex Protein Assay System, Bio-Rad, США) с использованием коммерческой тест-системы («Bio-Rad», США). Забор крови производили через 3, 7, 15 и 30 сут. после ожога. Для оценки степени эндогенной интоксикации использовали метод определения молекул средней массы (СМ) в сыворотке крови животных [2]. Кислородзависимую биоцидность нейтрофилов крови определяли в НСТ-тесте в спонтанном и индуцированном вариантах [6]. В качестве стимуляторов применяли продигозан — 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* [6]. Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета статистических программ Statistica 6.0.

### Результаты и обсуждение

Лимфатические капилляры кожи в норме имели небольшие просветы, эндотелиоциты содержали умеренное количество органелл и мелких микропиноцитозных везикул, которые определялись как базальные, люминальные и цитоплазматические (рис. 1А). Контакты эндотелиоцитов имели характер 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). Выявлялись межэндотелиальные контакты открытого типа. Электронная плотность интерстиция была ниже плотности перикапиллярных пространств и просветов лимфатических капилляров, что, видимо, являлось отражением отека тканей и нарушения лимфатического дренажа. Интерстициальный отек приводил 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

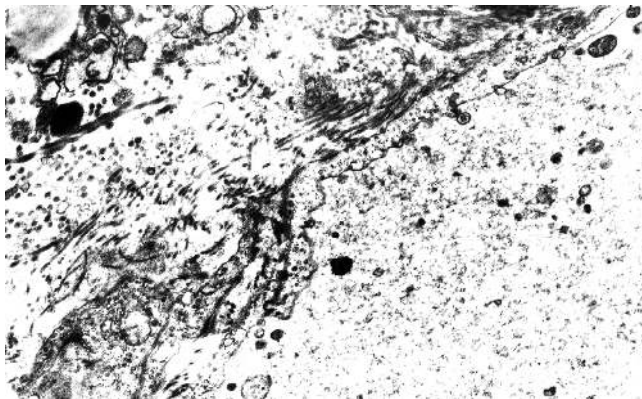


Рис. 1. Ультраструктурная организация эндотелиоцитов лимфатических капилляров кожи в норме и на третьи сутки после термического ожога:

А — лимфатический капилляр кожи интактного животного; Б — эндотелиоцит лимфатического капилляра кожи через 3 сут. после термического ожога. Ув.  $\times 8000$ .

защитных реакций организма. Динамика уровней IL-1 $\beta$  носила фазный характер. Концентрация IL-1 $\beta$  повышалась к 7-м сут. в 1,6 раза, к 15-м сут. возвращалась к исходной и затем снова повышалась в 2 раза к 30-м сут. (табл. 1). Аналогичной была динамика изменений концентрации IL-2. Высокий уровень положительной корреляционной зависимости между показателями активности IL-1 $\beta$  и IL-2 отмечали только на 15-е сут. ( $r=0,90$ ;  $p=0,04$ ; критерий Спирмэна). Через 1 нед. после ожога наблюдался рост активности IL-4 в 2,2 раза, по сравнению с контролем. При этом между показателями уровня концентраций IL-2 и IL-4 обнаруживалась высокая положительная взаимозависимость ( $r=0,90$ ;  $p=0,374$ ; критерий Спирмэна). Следует отметить, что уровни TNF $\alpha$  в сыворотке крови в течение 15 сут. после ожога кожи были значимо ниже контрольных. Обнаружено, что на третьи сутки показатели IL-1 $\beta$ /IL-4 возросли почти вдвое (табл. 2). Максимальные изменения в концентрациях циркулирующих в сыворотке цитокинов выявлены в конце 1-й нед. 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. Резкое увеличение концентрации сывороточного IL-4 к концу 2-й нед. после ожога, вероятно, отражало переключение иммунного ответа к некротизированным тканям в очаге поражения на Th2 тип, что и приводило к ингибированию защитных функций нейтрофилов. Восстановление уровня

TNF $\alpha$  через 1 мес. после термической травмы способствовало стимуляции пролиферации фибробластов. Преобладание концентрации TNF $\alpha$  над уровнем сывороточного IL-4 с противовоспалительной активностью заметно уже на третьи сутки и сохраняется в течение всего месяца. 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 и СМ-продуктов протеолиза, образующихся в поврежденных тканях, а также в самой плазме при выходе протеаз в кровь [3]. На 7-е сут. этот показатель возрастал на 40% (табл. 3).

Накопление токсических продуктов и цитокинов сопровождалось изменением функционального состояния нейтрофилов. На 3-е и 7-е сут. фагоцитарная активность популяции нейтрофилов крови снижалась в 1,4 раза по сравнению с контролем (рис. 3), восстановление этой функции фагоцитов происходило к 15-е сут. Спонтанная биоцидная активность нейтрофилов в НСТ-тесте к 3-м суткам, напротив, увеличивалась вдвое, постепенно снижалась к 15-м сут. Реактивность нейтрофилов крови, оцениваемая в индуцированном НСТ-тесте по ответу на золотистый стафилококк или продигиозан, оставалась стабильной в течение недели после ожога, не отличаясь от контрольных показателей, и резко снижалась к 15-м сут. (рис. 3).

Анализ результатов показал, что при нарушении лимфатического дренажа в коже в ранний период развития воспаления после ожоговой травмы наблюдалась несостоятельность неспецифической рези-

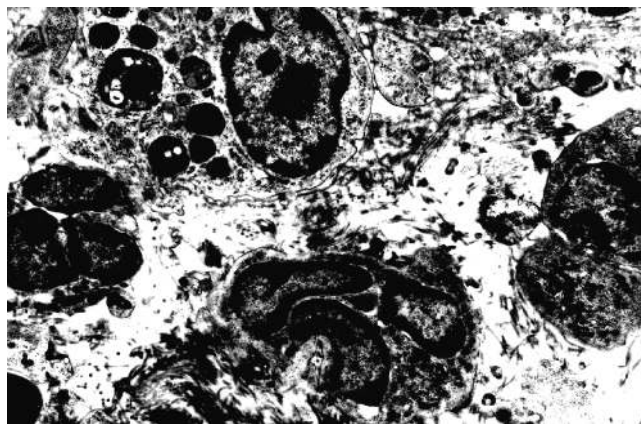


Рис. 2. Ультраструктура полиморфноядерных лейкоцитов, мигрировавших в кожу после термического ожога. Ув.  $\times 6000$

Таблица 1

Изменение концентрации цитокинов в сыворотке животных после термического повреждения кожи ( $M \pm m$ )

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*
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)

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 (D254) 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 $\pm$ 0,02				
Ожог		0,21 $\pm$ 0,004	0,34 $\pm$ 0,02**	0,21 $\pm$ 0,004	0,22 $\pm$ 0,004

Примечание. В скобках указано количество животных в группе; \*\* —  $p < 0,01$  по сравнению с контролем

стенности, что, по-видимому, приводило к присоединению инфекции и активации приобретенного иммунитета. В течение 7-х сут. наблюдалось снижение способности нейтрофилов к фагоцитозу, а активация окислительного метаболизма отмечалась только на третьи сутки. Ультраструктурное исследование нейтрофилов раневой поверхности кожи выявил признаки незавершенности фагоцитоза. В этот же период в крови возрастало 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 «слушиванию» рецепторов к этим 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 уровни 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-м 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 анти-

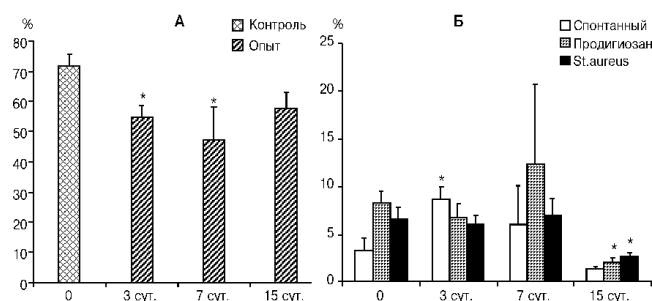


Рис. 3. Изменение функциональной активности нейтрофилов в крови после термического ожога кожи: А — % нейтрофилов, фагоцитирующих *St. aureus*; Б — % нейтрофилов, восстанавливающих НСТ до и после стимуляции; \* —  $p < 0,05$  по сравнению с интактным контролем

генов 2-го 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-е сутки, 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-е 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 нед. 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-м 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 нед после ожога отмечали рост уровня IL-4, продуцируемого Th2 лимфоцитами и стимулирующего клеточные реакции распознавания антигенов инфекционных агентов и поврежденных тканей. В конце 1-го месяца после ожога продукция мононуклеарными фагоцитами IL-1 $\beta$  нарастала, что приводило к активации фибробластов, кератиоцитов, эндотелиоцитов и усилению процессов регенерации и восстановлению дефекта кожи.

## Список литературы

1. **Бородин Ю.И.** Регионарный лимфатический дренаж и лимфодетоксикация // Морфология. — 2005. — Т. 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. — М.: Триада, 2005. — 1072 с.
8. **Парамонов Б.А.** Ожоги: Руководство для врачей. — СПб.: 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 H.V., Oliveira-Filho R.M.** 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. **Millonig 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-Pocidalo 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., Saggiacchi 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., Matthay 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. 126–130.

23. **Weid P.Y., Rainey K.J.** 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.

Поступила 21.03.11

#### Сведения об авторах:

Коненков Владимир Иосифович, акад. РАНН, д-р мед. наук, дир. ФГБУ «НИИКЭЛ» СО РАНН

Макарова Ольга Петровна, д-р биол. наук, вед. науч. сотр., лаб. ультраструктурных исследований ФГБУ «НИИКЭЛ» СО РАНН