

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 616–001.16/.19: 616.1:611.018.74].001.891.53 (045)

Оригинальная статья

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ ПРИ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ

В. В. Моррисон — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, заведующий кафедрой патофизиологии, профессор, доктор медицинских наук; **А. Ю. Божедомов** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, аспирант кафедры патофизиологии; **Н. Б. Захарова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, заведующий ЦНИЛ, профессор, доктор медицинских наук; **А. В. Подгорнова** — МУЗ «Городская клиническая больница №7» (Саратовский центр термических поражений), заведующий клинико-диагностической лабораторией.

DIAGNOSTIC VALUE OF MARKERS OF ENDOTHELIUM VESSELS INJURY IN THERMAL TRAUMA

V. V. Morrison — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Pathological Physiology, Professor, Doctor of Medical Science; **A. Yu. Bozhedomov** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Pathological Physiology, Post-graduate; **N. B. Zakharova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Central Scientific Research Laboratory, Professor, Doctor of Medical Science; **A. V. Podgornova** — Saratov City Clinical Hospital №7, Head of Diagnostic Laboratory.

Дата поступления — 31.05.2011 г.

Дата принятия в печать — 07.09.2011 г.

Моррисон В. В., Божедомов А. Ю., Захарова Н. Б., Подгорнова А. В. Диагностическое значение маркеров повреждения эндотелия сосудов при термической травме // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 3. С. 629–632.

Цель: изучить содержание биологических маркеров повреждения эндотелия сосудов в динамике развития ожоговой болезни. **Материал и методы.** В исследование включено 32 больных с термическими ожогами. Изучали содержание фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС), моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) и количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК). **Результаты.** Установлено, что при термической травме происходит значительное повышение уровня ФРЭС, MCP-1 и количества ЦЭК. **Заключение.** ФРЭС и MCP-1 являются ранними и значимыми маркерами повреждения эндотелия сосудов при ожоговой болезни.

Ключевые слова: ожоги, маркеры повреждения эндотелия сосудов, синдром системного воспалительного ответа.

Morrison V. V., Bozhedomov A. Yu., Zakharova N. B., Podgornova A. V. Diagnostic value of markers of vascular endothelial injury in thermal traumas // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2011. Vol. 7, № 3. P. 629–632.

The research goal is to study the composition of biological vascular endothelial injury markers in dynamic development of burn disease. **Materials and methods:** the investigation included 32 patients with thermal burns. The markers of vascular endothelial growth factor (VEGF), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and the number of circulating endothelial cells (CECs) were observed. **Results:** it was revealed that levels of VEGF, MCP-1 and CECs were significantly increased in patients with thermal traumas. **Conclusion:** VEGF and MCP-1 were proved to be early and prominent vascular endothelial injury markers in burn disease.

Key words: burns, markers of vascular endothelial injury, syndrome of systemic inflammatory response.

Введение. Ожоговая болезнь является одним из самых тяжелых патологических состояний, развивающихся у человека. Она отличается длительностью течения, тяжелой психоэмоциональной нагрузкой на человека, высокими показателями интоксикации, воздействующими на организм больного. Одной из причин высокой летальности при ожоговой болезни является развитие синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). Его доля в структуре причин смерти от ожогов стоит на первом месте и составляет, по разным данным, от 75 до 98% [1, 2]. В патогенезе СПОН важную роль играет поражение эндотелия сосудов микроциркуляторного русла [3].

В связи с этим представляет интерес детальное изучение нарушения функциональной активности эндотелия, что может способствовать ранней диагностике и профилактике несостоятельности обменных процессов в сосудах микроциркуляции и снизить частоту развития СПОН у этой категории больных.

В последние годы одним из ведущих направлений в изучении патогенеза эндотелиальной дисфункции

при различных заболеваниях является исследование биологических маркеров, характеризующих функциональное состояние эндотелиальной выстилки сосудистого русла. Одними из ведущих и наиболее чувствительных показателей повреждения эндотелия при сепсисе и СПОН признаются фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС) [4] и моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1).

ФРЭС является гликопротеином с молекулярной массой 34–42 кДа, он обладает мощным митогенным потенциалом для клеток эндотелия сосудов, стимулирует их пролиферацию, вызывает миграцию эндотелиоцитов и развитие новых кровеносных сосудов. ФРЭС влияет на выживание незрелых кровеносных сосудов, связываясь с двумя близкими по строению мембранными тирозинкиназными рецепторами: рецептором-1 VEGF и рецептором-2 VEGF [5, 6]. Выработку ФРЭС стимулируют гипоксия, обширные травматические поражения, он повышается при ряде онкологических заболеваний. Согласно ряду публикаций [7], ФРЭС имеет корреляционную связь с тяжестью синдрома системной воспалительной реакции (ССВО) и сепсиса, как инфекционно обусловленного ССВО.

MCP-1 — один из основных провоспалительных хемокинов, относится к семейству небольших цито-

Ответственный автор — Моррисон Виталий Викторович.
Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.
Тел.: 51 16 14.
E-mail: morrison@sngmu.ru

кинов и продуцируется эндотелиоцитами, гладкомышечными клетками. Определена роль хемокинов во многих биологических процессах, таких, как ангиогенез, гематопозез, органогенез, клеточная пролиферация, апоптоз [8, 9].

Важным критерием поражения эндотелиальной выстилки сосудов также является количество десквамированных циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК), которое повышается при многих состояниях, сопровождающихся поражением сосудистого эндотелия. Этот показатель — один из самых объективных показателей поражения эндотелия, так как отражает повышение процессов апоптоза и некроза в эндотелии, однако основным его недостаток — низкая специфичность. ЦЭК повышаются как при сердечно-сосудистой патологии, заболевании органов дыхания, суставов, так и при хирургической патологии органов брюшной полости, гестозах [10].

Уровень высокочувствительного С-реактивного белка отражает токсичность плазмы крови, обусловленную как эндотоксинами бактерий, так и эндогенными токсическими продуктами. Согласно ряду публикаций его уровень коррелирует со степенью токсического воздействия на сосудистый эндотелий [11].

В связи с этим динамика изменения уровня указанных факторов в крови у больных с термической травмой представляет значительный интерес.

Методы. В работе представлены результаты обследования 32 больных, находившихся на лечении в Саратовском центре термических поражений в 2010 г. со среднетяжелой и тяжелой термической травмой. 19 здоровых доноров вошли в группу контроля. Критерием включения в исследование было наличие термического ожога, оцененного по индексу Франка (ИФ) в 30 и более баллов (в среднем 76,9±4,1 балла), отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний. Возраст больных — от 16 до 60 лет. Среди пациентов было 23 мужчины, 9 женщин. Средний возраст больных составил 43,8±2,8 года. Общая летальность составила 13 пациентов (40,6%), из них 12 больных (92,3%) умерли от СПОН.

Все больные получали комплекс лечебных мероприятий, который включал инфузионно-трансфузионную, детоксикационную, антибактериальную терапию, местное лечение (перевязки), оперативное лечение (аутодермопластику расщепленными аутодермотрансплантатами).

Обследование пациентов проводили в следующие сроки: 1, 3, 7, 30, 45-е сутки с момента получения травмы.

Помимо общеклинического, биохимического, коагулометрического анализов крови в указанные сроки производилось определение следующих показателей: уровня ФРЭС, МСР-1, числа ЦЭК, концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ). Уровень ФРЭС в плазме крови определяли с помощью наборов для иммуноферментного анализа фирмы «Bender MedSystems» (Австрия), МСР-1 — при помощи наборов для иммуноферментного анализа фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск). Число циркулирующих десквамированных эндотелиальных клеток в крови (ЦЭК) подсчитывали по методике J. Hladovec (1978) в модификации Н.Н. Петрищева и соавт. (2001) с применением фазово-контрастной микроскопии [10]. Содержание С-реактивного белка, относящегося к группе белков острой фазы, определяли с помощью **CRP U-hs универсального и высокочувствительного** теста с использованием наборов фирмы «DiaSys Diagnostics Systems GmbH».

В качестве критериев, характеризующих течение системной воспалительной реакции (ССВО), использовали показатели в соответствии с классификацией ACCP и SCCM Consensus Conference, Chicago, 1991. ССВО определяли по наличию двух и более признаков по R. Bone (1992) [12].

По каждой группе указывались средние арифметические значения и ошибки среднего ($M \pm m$). Сравнение групп проводилось с использованием непараметрических методов: U-критерия Манна–Уитни, коэффициента корреляции Спирмена на персональном компьютере с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft, США).

Таблица 1

Динамика изменений маркеров повреждения эндотелия сосудов при термической травме

Этап исследования	Показатель					
	ФРЭС, пг/мл	МСР-1, пг/мл	ЦЭК, *10 ⁴ /л	СРБ, нмоль/л	Число критериев ССВО	ЛИИ, ед.
Контроль	28,6±3,6 (n=19)	44,1±8,3 (n=19)	2,7±0,5 (n=19)	1,26±0,28 (n=19)		
1-е сутки	298,7±89,9 (n=21)	258,2±43,9 (n=21) P<0,001	4,0±0,7 (n=15) P>0,1	51,8±9,7 (n=21) P<0,001	2,3±0,2 (n=23)	12,7±2,4 (n=21)
3-е сутки	308,3±73,7 (n=20)	363,3±55,9 (n=20) P<0,001	4,8±1,0 (n=21) P>0,05	107,6±7,5 (n=20) P<0,001	1,7±0,2 (n=23)	8,0±2,1 (n=24)
7-е сутки	553,0±124,7 (n=21)	545,8±146,0 (21) P<0,001	7,1±1,2 (n=21) P<0,001	116,6±6,9 (n=21) P<0,001	2,2±0,2 (n=20)	5,6±1,2 (n=20)
15-е сутки	644,8±121,8 (n=20)	314±54,4 (n=20) P<0,001	6,3±1,0 (n=25) P<0,001	89,7±9,7 (n=20) P<0,001	1,5±0,2 (n=24)	5,6±2,0 (n=20)
30-е сутки	497,1±106,4 (n=20)	328,5±54,1 (n=20) P<0,001	3,7±0,6 (n=20) P>0,5	80,8±7,8 (n=20) P<0,001	1,2±0,2 (n=19)	3,6±0,9 (n=20)
45-е сутки	456,5±245,5 (n=10)	423,1±41,3 (n=10) P<0,001	2,8±0,4 (n=11) P>0,5	103,3±24,6 (n=10) P<0,001	0,7±0,3 (n=9)	1,8±0,6 (n=10)

Результаты. Анализ полученных данных показал, что концентрации ФРЭС, МСР-1, СРБ у больных с термической травмой во много раз превышали уровень контрольных показателей на всех этапах исследования (табл. 1).

В период ожогового шока (1-е сутки) концентрации ФРЭС возросли в 10 раз, МСР-1 в 5,8 раз, наряду с этим количество ЦЭК имело слабовыраженную тенденцию к росту. В этот период поражения имело место наличие максимального количества критериев ССВО и величины лейкоцитарного индекса интоксикации.

По мере развертывания клинической картины ожоговой болезни и смены фаз течения раневого процесса (3, 7, 15-е сутки) наблюдалось закономерное прогрессирующее возрастание концентраций ФРЭС, МСР-1, СРБ и количества десквамированных эндотелиальных клеток.

Наиболее выраженное повышение уровня всех показателей отмечено на 3-м этапе исследования (7-е сутки, период интоксикации). В этот период болезни наблюдается не только максимальное повышение количества ЦЭК, но и наличие в препаратах конгломератов десквамированных клеток, что указывает на наличие выраженного повреждения эндотелия.

На последующих этапах исследования (30-е и 45-е сутки) отмечено постепенное снижение концентраций ФРЭС, МСР-1 и количества ЦЭК в крови. Однако даже спустя 45 суток после начала заболевания, когда наблюдались эпителизация остаточных ран и начало формирования послеожоговых рубцов, изученные показатели, за исключением ЦЭК, не до-

стигали контрольных значений. В этот период уровень ФРЭС превышал контрольные значения в 15,7, а МСР-1 в 9,6 раза.

Выраженность изменения содержания изученных маркеров эндотелиальной дисфункции зависела и от исхода термической травмы. Отмечено, что у выздоровевших больных концентрация ФРЭС не превышала контрольный уровень более чем в 55 раз, а МСР-1 не возрастала более чем в 11 раз в отличие от погибших, у которых наблюдалось превышение контрольных показателей в 150 и 58 раз соответственно.

Концентрация высокочувствительного СРБ даже на последнем этапе исследования превышала нормальный уровень более чем в 80 раз.

Следующей задачей исследования была оценка корреляционных связей ФРЭС и МСР-1 с клинико-лабораторными показателями больных в разные периоды ожоговой болезни.

Для оценки значимости корреляционных связей принимали следующие критерии:

- 1) стабильность знака коэффициента корреляции на протяжении пяти и более этапов исследования;
- 2) стабильная положительная или отрицательная динамика коэффициента корреляции на последовательных этапах исследования;
- 3) наличие логически обоснованных корреляционных связей высокой степени достоверности ($p < 0,05$).

При проведении данного этапа исследования выявлены следующие значимые корреляционные связи (табл. 2, 3).

Таблица 2

Величина коэффициента корреляции между уровнем ФРЭС и клинико-лабораторными показателями больных с термической травмой

Этап исследования	Показатель									
	Возраст	Продолжительность лечения	ИФ	Площадь глубоких ожогов	ЧСС	ЧДД	Лейкоциты	ЛИИ	Количество критериев ССВО	Площадь остаточных ран
1-е сутки	0,001	0,19	-0,09	0,005	-0,5*	-0,09	-0,14	-0,25	-0,02	0,001
3-и сутки	-0,1	-0,54*	0,08	0,17	0,48*	0,42*	0,18	0,05	0,45*	0,22
7-е сутки	-0,14	-0,07	0,28	0,28	0,15	-0,2	-0,12	-0,1	-0,16	0,01
15-е сутки	-0,32	0,04	0,36	0,38	0,25	-0,32	-0,18	0,01	0,09	0,35
30-е сутки	-0,51*	0,42	0,62*	0,6*	0,2	-0,006	0,17	0,3	0,15	0,47*
45-е сутки	-0,57*	-0,02	0,88*	0,86*	0,06	0,81*	-0,17	0,95*	0,63*	0,54*

Примечание: здесь и в табл. 3 * – $p < 0,05$.

Таблица 3

Величина коэффициента корреляции между уровнем МСР-1 и клинико-лабораторными показателями больных с термической травмой

Этап исследования	Показатель									
	Возраст	Продолжительность лечения	ИФ	Площадь глубоких ожогов	ЧСС	ЧДД	Лейкоциты	ЛИИ	Количество критериев ССВО	Площадь остаточных ран
1-е сутки	-0,42*	0,47*	-0,17	-0,25	0,59*	0,14	-0,25	-0,2	0,03	-0,56*
3-и сутки	0,29	0,6*	-0,27	-0,38	-0,56*	0,18	0,22	0,08	-0,24	-0,69*
7-е сутки	0,21	-0,3	0,48*	0,27	0,22	-0,23	-0,32	0,52*	-0,12	-0,18
15-е сутки	0,28	0,26	0,15	0,2	-0,33	0,01	-0,4*	-0,16	0,04	0,04
30-е сутки	0,34	0,17	-0,08	-0,05	-0,17	-0,33	-0,22	0,22	-0,07	-0,19
45-е сутки	0,57*	0,43	-0,13*	-0,08	0,68	-0,2	-0,21	-0,29	0,29	0,26

Показано, что в период ожогового шока имеется отрицательная зависимость между уровнем ФРЭС и частотой сердечных сокращений, частотой дыхательных движений, величиной лейкоцитарного индекса интоксикации, что, вероятно, связано с расстройством микроциркуляции и обусловленным этим нарушением синтеза и секреции ФРЭС. В этот период болезни не отмечено корреляции между уровнем ФРЭС и площадью поражения.

В последующем отмечается рост значения коэффициента корреляции между показателями, характеризующими тяжесть полученной травмы (ИФ, площадь глубоких ожогов, площадь остаточных ран), а также уменьшение корреляции с возрастом больных.

МСП-1 имел высокие значения коэффициента корреляции с возрастом больных, ещё более увеличивающиеся на более поздних этапах исследования, положительную корреляционную связь с продолжительностью лечения, наиболее выраженную на 1 и 2-м этапах исследования. Не отмечено четкой зависимости между уровнем МСП-1 и тяжестью термической травмы (ИФ, площадь глубоких ожогов, площадь остаточных ран). Однако имеется корреляционная связь с показателями активации белого роста крови в ответ на термическую травму, имеющая отрицательные значения и более выраженная на 3 и 4-м этапах исследования.

Обсуждение. Проведенное исследование показало, что при ожоговой травме отмечается существенное поражение эндотелия сосудов. Основу патогенеза полиорганной недостаточности при термической травме составляет следующая последовательность патологических состояний: раневая инфекция — ССВО — поражение эндотелия — СПОН. При этом повышение уровня ФРЭС, МСП-1 при термической травме обуславливается целым рядом факторов. Из них основные следующие: 1) гипоксия, которая возникает вследствие нарушения микроциркуляции, обусловленной как ожоговым шоком, так и системным действием медиаторов воспаления при развитии ССВО; 2) интоксикация как эндогенными продуктами, возникающими при распаде пораженных тканей, так и токсинами микроорганизмов, колонизирующих ожоговые раны; 3) обширные раневые поверхности, где на этапе пролиферации вырабатывается большое количество ростовых факторов, являющихся стимуляторами ангиогенеза. Уровни ФРЭС, МСП-1 и ЦЭК являются чувствительными маркерами как тяжести травмы, так и повреждения эндотелия.

В разные периоды ожоговой болезни на их выработку оказывают влияние разные факторы. В период ожогового шока уровень ФРЭС и МСП-1 зависит, вероятно, в большей мере не от тяжести полученной травмы, а от характера реакции на него организма пострадавшего [13]. В последующие этапы исследования концентрация ФРЭС с высокой степенью достоверности коррелирует как с общей площадью ожогов, так и с площадью глубоких ожогов, а МСП-1 имеет большую зависимость от показателей реакции организма на травму.

Заключение. Таким образом, ФРЭС и МСП-1 являются ранними и значимыми маркерами повреждения эндотелия и развития синдрома полиорганной недостаточности. Эти показатели могут с успехом применяться и в интенсивной терапии как прогностический фактор развития критических осложнений.

Библиографический список

1. Синдром полиорганной недостаточности у обожженных: проблемы диагностики, профилактики и лечения/А.С. Ермолов, С.В. Смирнов, Л.И. Герасимова [и др.] // Комбустиология (электронная версия). 1999. №1. URL: <http://www.burn.ru>.
2. Самойленко Г.Е. Хирургическое лечение ожогов у детей младшего возраста в периоде ожогового шока // Комбустиология (электронная версия). 2007. № 31. URL: <http://www.burn.ru>.

3. Bacterial Lipopolysaccharide and Tumor Necrosis Factor Alpha synergistically increase expression of human endothelial adhesion molecules through activation of NK κB and p38 mitogen activated protein kinase signaling pathways/H. P. A. Jersmann, C. S. T. Hii, J. V. Ferrante [et al.] // *Infection and Immunity*. 2001. Vol. 69, № 3. P. 1273–1279.

4. Vascular endothelial growth factor is an important determinant of sepsis morbidity and mortality/K. Yano, P. C. Liaw, J. M. Mullington [et al.] // *J. Exp. Med.* 2006. № 203 (6). P. 1447–1458

5. Pugh C.W., Ratcliffe P.J. Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the NIH system // *Nat. Med.* 2003. № 9. P. 677–684.

6. Roy H., Bhardway S., Ylä-Hertuala S. Biology of endothelial growth factor // *FEBS Lett.* 2006. № 580. P. 2879–2887.

7. Vascular endothelial growth factor in severe sepsis and septic shock/S. Karlsson, V. Pettilä, J. Tenhunen [et al.] // *Anesthesia-Analgesia*. 2008. № 106 (6). P. 1820–1286.

8. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs/V. Pasceri, J. Chang, J.N. Willerson, E. T. Yeh // *Circulation*. 2001. Vol. 103. P. 2531–2534.

9. Gerard C., Rollins B.J. Chemokines and disease // *Nat. Immunol.* 2001. № 2. P. 108–115.

10. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови/Н.Н. Петрищев, О.А. Беркович, Т.Д. Власов [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2001. № 1. С. 50–52.

11. Петухов В.А., Магомедов М.С. Современный взгляд на проблему эндотоксической агрессии и дисфункции эндотелия в хирургии // *Хирургия*. 2008. № 2. С. 15–19.

12. ACCP/SCCM consensus confluence. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for innovative therapies in sepsis/R. C. Bone, R.A. Balz, F.B. Cerra [et al.] // *Cest.* 1992. Vol. 101. P. 1644–1655.

13. Ушакова Т.А. Роль изучения процесса адаптации на ожоговую рану // *Комбустиология (электронная версия)*. 2004. № 20–24. URL: <http://www.burn.ru>.

References

1. Sindrom poliorganoj nedostatochnosti u obozhzhennyh: problemy diagnostiki, profilaktiki i lechenija/A.S. Ermolov, S.V. Smirnov, L.I. Gerasimova [i dr.] // *Kombustsiologija (jelektronnaja versija)*. 1999. №1. URL: <http://www.burn.ru>.

2. Samojlenko G.E. Hirurgicheskoe lechenie ozhogov u detej mladshogo vozrasta v periode ozhogovogo shoka // *Kombustsiologija (jelektronnaja versija)*. 2007. № 31. URL: <http://www.burn.ru>.

3. Bacterial Lipopolysaccharide and Tumor Necrosis Factor Alpha synergistically increase expression of human endothelial adhesion molecules through activation of NK κB and p38 mitogen activated protein kinase signaling pathways/H. P. A. Jersmann, C. S. T. Hii, J. V. Ferrante [et al.] // *Infection and Immunity*. 2001. Vol. 69, № 3. P. 1273–1279.

4. Vascular endothelial growth factor is an important determinant of sepsis morbidity and mortality/K. Yano, P. C. Liaw, J. M. Mullington [et al.] // *J. Exp. Med.* 2006. № 203 (6). P. 1447–1458

5. Pugh C.W., Ratcliffe P.J. Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the NIH system // *Nat. Med.* 2003. № 9. P. 677–684.

6. Roy H., Bhardway S., Ylä-Hertuala S. Biology of endothelial growth factor // *FEBS Lett.* 2006. № 580. P. 2879–2887.

7. Vascular endothelial growth factor in severe sepsis and septic shock/S. Karlsson, V. Pettilä, J. Tenhunen [et al.] // *Anesthesia-Analgesia*. 2008. № 106 (6). P. 1820–1286.

8. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs/V. Pasceri, J. Chang, J.N. Willerson, E. T. Yeh // *Circulation*. 2001. Vol. 103. P. 2531–2534.

9. Gerard C., Rollins B.J. Chemokines and disease // *Nat. Immunol.* 2001. № 2. P. 108–115.

10. Diagnosticheskaja cennost' opredelenija deskvamirovannyh jendotelial'nyh kletok v krovi/N.N. Petrišev, O.A. Berkovich, T.D. Vlasov [i dr.] // *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2001. № 1. С. 50–52.

11. Petuhov V.A., Magomedov M. S. Sovremennyy vzgljad na problemu jendotoksinovoj agressii i disfunkcii jendotelija v hirurgii // *Hirurgija*. 2008. № 2. С. 15–19.

12. ACCP/SCCM consensus confluence. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for innovative therapies in sepsis/R. C. Bone, R.A. Balz, F.B. Cerra [et al.] // *Cest.* 1992. Vol. 101. P. 1644–1655.

13. Ushakova T.A. Rol' izuchenija processa adaptacii na ozhogovuju ranu // *Kombustsiologija (jelektronnaja versija)*. 2004. № 20–24. URL: <http://www.burn.ru>.