

СИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ И ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ В ДИНАМИКЕ РАЗВИТИЯ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ

В. В. Моррисон — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры патологической физиологии им. А. А. Богомольца, профессор, доктор медицинских наук; **А. Ю. Божедомов** — Ленинградская областная клиническая больница, врач, кандидат медицинских наук; **М. А. Симонян** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, студентка 5-го курса лечебного факультета; **А. В. Моррисон** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры кожных и венерических болезней, кандидат медицинских наук.

SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE AND CYTOKINE PROFILE AT BURN INJURY IN DYNAMICS

V. V. Morrison — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Pathological Physiology, Professor, Doctor of Medical Science; **A. Yu. Bozhedomov** — Leningrad Regional Clinical Hospital, Candidate of Medical Science; **M. A. Simonyan** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Medical Faculty, Student; **A. V. Morrison** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Skin and Venereal Diseases, Assistant Professor, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 27.03.2017 г.

Дата принятия в печать — 15.05.2017 г.

Моррисон В. В., Божедомов А. Ю., Симонян М. А., Моррисон А. В. Системный воспалительный ответ и цитокиновый профиль в динамике развития ожоговой болезни. Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13 (2): 229–232.

Цель: изучить динамику изменения показателей системного воспаления в зависимости от исхода заболевания, нарушения содержания провоспалительных цитокинов и маркеров дисфункции эндотелия сосудов в динамике развития ожоговой болезни. **Материал и методы.** Под наблюдением находились 152 пациента с термическими ожогами, оцененными по индексу Франка в 30 и более баллов. Изучение уровня интерлейкинов, фактора роста эндотелия сосудов, макрофагального хемотаксического белка, общего эндотелина, С-реактивного белка проводилось с помощью количественных иммуноферментных тестов. Число циркулирующих дисквамированных эндотелиальных клеток определено с применением фазово-контрастной микроскопии. **Результаты.** Установлено значительное возрастание уровня провоспалительных цитокинов, маркеров повреждения эндотелия, достигающее максимального уровня через 7–15 суток после травмы и совпадающее с выраженностью синдрома системного воспалительного ответа. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют об увеличении количества критериев синдрома системного воспалительного ответа, зависящего от исходов ожоговой болезни и от развития эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: термический ожог, системный воспалительный ответ, интерлейкины, эндотелиальная дисфункция.

Morrison VV, Bozhedomov AYU, Simonyan MA, Morrison AV. Systemic inflammatory response and cytokine profile at burn injury in dynamics. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017; 13 (2): 229–232.

The aim of the article is to study the dynamics of indices of systemic inflammation in correlation with the following factors: the outcome of the disease, disturbances in proinflammatory cytokines rate and vascular endothelial dysfunction markers rate at burn injury in dynamics. **Material and Methods.** 152 patients with burn injuries over 30 units by Frank's index were under the study. The research on the level of interleukins, endothelial vessels growth factor, macrophage chemotactic protein, level of endothelin and C-reactive protein was performed with quantitative immunoenzymatic detection. The amount of circulating of desquamated endothelial cells was accounted by phase-contrast microscopy. **Results.** Proinflammatory cytokines rate and vascular endothelial dysfunction markers rate significantly increase reaching their maximum indices to the 7–15th day of burn injury and indicating the expressiveness of systemic inflammatory response syndrome. **Conclusion.** The received data have become important in the determination of increased number of criteria of systemic inflammatory response syndrome depending on the outcomes of the burn injury and endothelial dysfunction development.

Key words: burn injury, systemic inflammatory response, interleukins, endothelial dysfunction.

Введение. Ожоги и связанные с ними последствия являются одной из частых причин смерти и инвалидности, особенно у молодых людей. Тяжелые

термические ожоги приводят к иммунодепрессии, способствующей развитию сепсиса и полиорганной недостаточности, что обуславливает летальный исход [1, 2]. Тяжелые ожоги вызывают развитие системного воспалительного ответа, который более выражен при их осложнении инфекцией [3, 4]. В опубликованных

различными авторами исследования представлены неоднозначные данные об уровне и динамике изменения содержания про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов после ожоговой травмы, к тому же исследования, как правило, проведены в ранние сроки после нанесения травмы [2, 5, 6].

Цель: изучение в сыворотке крови уровня различных цитокинов и хемокинов, а также биомаркеров развития эндотелиальной дисфункции в динамике развития ожоговой болезни.

Материал и методы. Для решения поставленной задачи проведено комплексное исследование пациентов, находившихся на лечении в Саратовском центре термических поражений. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом.

Критерием включения в исследование являлось наличие термического ожога кипятком или пламенем, оцененного по индексу Франка (ИФ) в 30 и более баллов.

Критерии исключения пациентов из исследования: 1) электротермическое поражение; 2) наличие комбинированной или сочетанной травмы; 3) возраст моложе 16 лет и старше 70 лет; 4) наличие декомпенсированной сопутствующей патологии; 5) отказ больного от включения в исследование.

Исследования проводили в следующие сроки с момента получения травмы: 1-е сутки (ожоговый шок); 3–4, 7-е сутки (период интоксикации); 14–15-е сутки (период инфекции); 21, 30–35-е сутки (период эпителизации ожогов); 45-е сутки (период заживления остаточных ран и начала формирования послеожоговых рубцов).

На первом этапе в исследование были включены 152 пациента, из которых составлены три группы: 1) 94 выживших пациента без признаков сепсиса и полиорганной дисфункции / полиорганной недостаточности (ПОД/ПОН); 2) 24 выздоровевших пациента с признаками сепсиса, осложнившегося ПОД; 3) 34 погибших пациента, причиной смерти которых было развитие синдрома ПОН. Группы были подобраны таким образом, чтобы отсутствовали различия по тяжести поражения, возрасту и площади глубоких ожогов (табл. 1).

В качестве критериев, характеризующих течение синдрома 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. C. Bone [7], а наличие ПОД/ПОН — согласно критериям, разработанным В. В. Чаленко [8], выраженным в количестве органов и систем, вовлеченных в патологический процесс.

Изучение уровня интерлейкинов (IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), макрофагального хемотаксического белка (MCP-1), общего эндотелина, С-реактивного белка (СРБ) проводилось с помощью количественных иммуноферментных тестов. Число циркулирующих дисквамированных эндотелиальных клеток (ЦЭК) подсчитывали по методике J. Hladovec (1978) в модификации Н. Н. Петрищева с применением фазово-контрастной микроскопии [9].

Статистическая обработка осуществлялась с использованием методов вариационной статистики. Данные представлялись путем вычисления среднего значения и его ошибки ($M \pm m$). Определение нормальности выборок происходило путем проведения теста Шапиро — Уилкса. Достоверность разницы показателей выявляли с помощью t-теста Стьюдента для выборок с нормальным распределением. Критический уровень достоверности принимали равным 0,05.

Результаты. При изучении количества критериев ССВО у больных всех трех групп установлено их достоверное возрастание по сравнению с контролем во все сроки наблюдения после нанесения термической травмы ($p < 0,0001$).

У больных, отнесенных к 1-й и 2-й группам, длительность (3 недели) имелся выраженный ССВО с балльной оценкой в 2 и более балла и значительное снижение его выраженности к 30-м суткам наблюдения. В отличие от этого, в 3-й группе, т.е. у погибших больных, зафиксировано нарастание балльных характеристик ССВО, включая 30–35 суток после ожога (табл. 2).

Далее для изучения показателей цитокинового статуса и дисфункции эндотелия проведено исследование ряда биомаркеров у больных с термической травмой.

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в первый этап исследования

| Группа | Пол (муж. / жен.) | Возраст, лет | ИФ, баллов | Площадь глубоких ожогов, % п.т. | Сроки лечения, койко-дней |
|---------------|-------------------|----------------|----------------|---------------------------------|---------------------------|
| 1-я (n=94) | 77 / 17 | 40,6 \pm 0,9 | 85,5 \pm 3,6 | 20,2 \pm 1,3 | 54,7 \pm 2,7 |
| 2-я (n=24) | 18 / 6 | 36,9 \pm 2,6 | 89,1 \pm 5,7 | 20,1 \pm 2,3 | 55,1 \pm 3,7 |
| 3-я (n=34) | 28 / 6 | 43,9 \pm 2,1 | 92,1 \pm 5,5 | 20,6 \pm 2,1 | 28,5 \pm 3,0 |
| Всего (n=152) | 123 / 29 | 40,9 \pm 0,9 | 87,8 \pm 2,6 | 20,3 \pm 1,0 | 49,0 \pm 2,1 |

Таблица 2

Выраженность ССВО при наличии и отсутствии ПОД/ПОН

| Группа | Количество баллов СВО | | | | | |
|-----------------|-----------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------------------------|
| | 1-е сутки | 3–4-е сутки | 7-е сутки | 14–15-е сутки | 21-е сутки | 30–35-е сутки |
| 1-я (n=94) | 2,2 \pm 0,2 | 2,4 \pm 0,2 | 2,1 \pm 0,1 | 2,2 \pm 0,1 | 2,1 \pm 0,2 | 1,0 \pm 0,1 |
| 2-я (n=24) | 1,6 \pm 0,3 | 2,1 \pm 0,2 | 2,0 \pm 0,2 | 2,2 \pm 0,2 | 2,3 \pm 0,2 | 1,1 \pm 0,3 |
| 3-я (n=34) | 2,2 \pm 0,2 | 1,9 \pm 0,2 | 2,2 \pm 0,1 | 2,2 \pm 0,2 | 2,3 \pm 0,2 | 2,3 \pm 0,2 ^{1,2} |
| Контроль (n=19) | 0,1 \pm 0,0 | | | | | |

Примечание: ¹ — разница достоверна ($p < 0,05$) при сравнении с соответствующим показателем 1-й группы; ² — разница достоверна ($p < 0,05$) при сравнении с соответствующим показателем 2-й группы.

Таблица 3

Характеристика пациентов, вошедших во второй этап исследования

| Количество пациентов | Пол (муж. / жен.) | Возраст, лет | ИФ, баллов | Площадь глубоких ожогов, % п.т. | Сроки лечения, койко-дней | Летальность, абс. (%) |
|----------------------|-------------------|--------------|------------|---------------------------------|---------------------------|-----------------------|
| n=33 | 23 / 10 | 42,1±2,4 | 76,5±6,7 | 19,3±2,6 | 44,6±4,7 | 9 (28,1%) |

Таблица 4

Цитокиновый статус и С-реактивный белок у больных с термической травмой

| Показатель | Контроль | 1-е сутки | 3-и сутки | 7-е сутки | 15-е сутки | 30-е сутки | 45-е сутки |
|---------------|-----------|-----------|------------|-------------|------------|------------|------------|
| IL-1, пг/мл | 76,1±6,2 | 141,2±9,3 | 158,3±10,2 | 171,3±13,7 | 114,5±8,6 | 103,8±7,1 | 101,9±8,3 |
| IL-6, пг/мл | 4,2±0,7 | 22,6±4,5 | 287,1±94,0 | 362,1±67,7 | 94,6±34,0 | 62,3±14,8 | 78,2±36,3 |
| IL-12, пг/мл | 3,1±0,7 | 47,2±11,0 | 40,9±9,0 | 28,3±4,9 | 55,4±9,3 | 81,5±10,2 | 139,6±21,1 |
| TNF-α, пг/мл | 10,1±3,04 | 23,2±6,4 | - | 36,1±7,2 | 20,4±6,5 | - | - |
| MCP-1, пг/мл | 44,1±8,3 | 218±41,0 | 291,6±44,2 | 508,8±129,8 | 281,8±46,2 | 316,9±49,6 | 368,3±61,6 |
| СРБ, нмоль/мл | 1,2±0,2 | 73,9±11,6 | 113,0±7,0 | 119,3±9,3 | 88,4±9,6 | 80,9±7,5 | 109,1±20,1 |

Таблица 5

Маркеры поражения эндотелия у больных с ожогами

| Показатель | Контроль | 1-е сутки | 3-и сутки | 7-е сутки | 15-е сутки | 30-е сутки | 45-е сутки |
|---------------------|-----------|------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| VEGF, пг/мл | 28,7±3,6 | 418,3±130,2 P<0,001 | 483,1±133,5 P<0,001 | 1014,8±292,8 P<0,001 | 687,9±130,4 P<0,001 | 594,0±108,6 P<0,001 | 773,6±215,2 P<0,001 |
| Эндотелин, фмоль/мл | 0,42±0,09 | 2,94±0,52 P<0,001 | 2,67±0,48 P<0,001 | 2,49±0,32 P<0,001 | 2,44±0,29 P<0,001 | 2,19±0,24 P<0,001 | 2,51±0,44 P<0,001 |
| ЦЭК, *104/ л | 2,8±0,5 | 4,4±0,7 P>0,05 | 4,8±0,9 P>0,05 | 7,6±1,3 P<0,001 | 7,2±1,1 P<0,001 | 3,8±0,6 P>0,2 | 3,0±0,5 P>0,5 |

На втором этапе исследования обследовано 33 пациента (табл. 3).

Содержание провоспалительных интерлейкинов и хемокина достоверно повышается ($p<0,001$) по сравнению с уровнем контроля во все сроки после получения ожоговой травмы, причем уровень всех изученных цитокинов, за исключением IL-12, максимально повышен спустя 3 и 7 суток после получения термической травмы (табл. 4).

Динамика изменения содержания в крови провоспалительных цитокинов во многом совпадала с динамикой выраженности ССВО.

Концентрация СРБ возрастала, начиная с 1-х суток наблюдения и достигала максимума на 3–7-е сутки, когда его содержание увеличилось более чем в 100 раз по сравнению с контрольными значениями. Данные о содержании этих биомаркеров повреждения эндотелия представлены в табл. 5.

Как видно из табл. 5, на всех этапах развития ожоговой болезни содержание VEGF значительно превышало его контрольные значения. Уже через сутки после травмы отмечено возрастание содержания VEGF более чем в 15 раз. В последующем его концентрация продолжала нарастать и достигала максимального значения на 7-е сутки с момента получения ожога, когда его уровень превышал уровень контроля почти в 40 раз. В последующие сроки наблюдения концентрация этого биомаркера была в 25–30 раз выше контроля.

Высокое содержание эндотелина наблюдалось весь период наблюдения. Даже спустя 45 суток после получения термической травмы его значения превышали контрольные в 5–6 раз.

Количество десквамированных эндотелиоцитов также было повышенным, достигая максимума к 7–15-м суткам с момента получения травмы. Только спустя 30 суток отмечено приближение содержания ЦЭК к контрольным значениям. Максимальное возрастание числа ЦЭК в крови обожженных совпадало по срокам с наибольшей выраженностью ССВО и нарушения содержания провоспалительных цитокинов.

Обсуждение. В настоящем исследовании установлено значительное возрастание содержания ряда цитокинов и маркеров развития эндотелиальной дисфункции на разных стадиях ожоговой болезни.

Как известно, провоспалительные цитокины, такие как IL-1, IL-6, TNF-α, продуцируются в ответ на внедрение патогенов и повреждение тканей и стимулируют развитие местной воспалительной реакции, которая направлена на элиминацию патогенного фактора и заживление тканей. В случае, когда местное воспаление неэффективно, эти медиаторы продуцируются в клетках в больших количествах, появляются в циркуляции и активируют острофазный ответ. При «классическом» воспалении основным источником цитокинов являются лейкоциты и макрофаги воспалительного инфильтрата, а при системном воспалении также активированные эндотелиоциты [10, 11].

Среди провоспалительных цитокинов важнейшим медиатором воспалительной реакции считается IL-1. Он обладает широким спектром биологической активности, стимулируя функции клеток, участвующих в защитных реакциях. Его эффекты реализуются как на местном, так и системном уровне.

В нашем исследовании установлено, что в значительно большей степени, по сравнению с IL-1, возраста-

ет уровень другого провоспалительного IL-6 (спустя 3–7 суток после травмы его концентрация увеличивается более чем в 60 раз). Как известно по данным литературы, концентрация этого цитокина более 100 пг/мл свидетельствует о генерализации воспалительного ответа и преобладании системного действия медиаторов воспаления над местным. Интерлейкин-6 может индуцировать синтез печеночных белков острой фазы, включая СРБ. Считают, что IL-6 является цитокином, с помощью которого можно прогнозировать исход при сепсисе [2, 6].

В отличие от IL-1 и IL-6, максимальная концентрация IL-12, основная функция которого заключается в усилении пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов, зафиксирована спустя 30–45 суток после травмы, т.е. в период заживления ран и начала формирования послеожоговых рубцов, на фоне значительного снижения активности ССВО.

TNF- α считается вероятным инициирующим фактором в активации системного воспалительного ответа, способным стимулировать выработку IL-1 и IL-8. В нашем исследовании установлено, что уровень TNF- α в ранние сроки возрастает в 2–3 раза, а затем несколько снижается, однако не достигает контрольных значений. Диагностическая и прогностическая ценность этого цитокина при ожогах и сепсисе неясна [1, 6].

Концентрация СРБ, являющегося одним из наиболее чувствительных маркеров воспаления [12], резко возросла на разных стадиях ожоговой болезни и во многом повторила динамику нарушений содержания IL-1, IL-6 и балльных значений ССВО.

Процесс заживления ожоговых ран регулируется целым каскадом клеточных биохимических событий. Среди цитокинов ведущую роль в процессе заживления ран играет TNF- α . Этот эффект TNF- α оказывает через прямое воздействие на кератиноциты, играющие роль в эпителизации, и эндотелиальные клетки. Для изучения поражения эндотелия сосудов при ожогах проведено изучение содержания в крови VEGF, MCP-1, эндотелина, ЦЭК. Известно, что они являются чувствительными маркерами развития эндотелиальной дисфункции [9, 13–15].

Повышение концентрации VEGF в несколько десятков раз указывает на повреждение сосудистого эндотелия. Подтверждением этого положения также является имеющее место при термической травме возрастание содержания эндотелина. Как главный антагонист оксида азота на уровне микроциркуляции, эндотелин, по-видимому, нивелирует эффекты NO в период «медиаторной бури», развивающейся в период ожогового шока [2, 13, 16, 17].

Известно, что возрастание количества дискваммированных эндотелиальных клеток отражает степень поражения сосудистой стенки и позволяет судить о тяжести течения заболевания. В период максимального увеличения числа ЦЭК в мазках крови нами обнаружены конгломераты эндотелиальных клеток, что свидетельствует о выраженном поражении эндотелия, некрозе и апоптозе в нем [18].

Таким образом, в нашем исследовании установлено резкое увеличение количества показателей системного воспаления, зависящее от исхода заболевания. Значительное возрастание уровня провоспалительных цитокинов, маркеров повреждения эндотелия, которое максимально выражено через 7–15 суток после получения термической травмы, совпадает с выраженностью синдрома системного воспалительного ответа.

Конфликт интересов не заявляется.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования — В.В. Моррисон; получение данных —

А.Ю. Божедомов, М.А. Симонян; обработка данных, анализ и интерпретации результатов — А.Ю. Божедомов, В.В. Моррисон; написание статьи — В.В. Моррисон, А.В. Моррисон; утверждение рукописи для публикации — В.В. Моррисон.

References (Литература)

1. Cakir B, Yegen BC. Systemic responses to burn injury. *Turk J Med Sci* 2004; 34: 215–226.
2. Abdel-Hafez NM, Saleh Hassan Y, El-Metwally TH. A study on biomarkers, cytokines, and growth factors in children with burn injuries. *Annals of Burn and Fire Disasters* 2007; 20 (2): 89–100.
3. Bozhedomov AYU, Morrison VV, Zakharova NB, Ostrovsky NV. Injuries of endothelial vessels in burn shock. *Vestnik of new medical technologies* 2012; 19 (1): 106–108. Russian (Божедомов А.Ю., Моррисон В.В., Захарова Н.Б., Островский Н.В. Маркеры повреждения эндотелия сосудов при ожоговом шоке. *Вестник новых медицинских технологий* 2012; 19 (1): 106–108).
4. Farina JA, Rosique MJ, Rosique RG. Curbing inflammation in burn patients. *Inter J Inflammation* 2013; Article ID 715645: 9 pages. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/715645>
5. Orman MA, Nguyen TT, Ierapetriton MG. Comparison of cytokine and chemokine dynamics of the early inflammatory response in models of burn injury and infection. *Cytokine* 2011; 55 (3): 362–371.
6. Jun Hur, Hyeong Tae Yang, Wook Chun, Jong-Hyun Kim. Inflammatory cytokines and their prognostic ability in cases of major burn injury. *Ann Lab Med* 2015; 35 (1): 105–110.
7. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101 (6): 1644–1655.
8. Chalenko VV. Classification of acute functional disturbances of organs and systems at MODS. *Anaesthesia and Intensive Care* 1998; (2): 25–30. Russian (Чаленко В.В. Классификация острых нарушений функций органов и систем при СПОН. *Анестезиология и реаниматология* 1998; (2): 25–30).
9. Petrishev NN, Berkovich OA, Vlasov TD. Diagnostic value of detection of desquamated endothelial cells in blood. *Clinical laboratory diagnostics* 2001; (1): 50–52. Russian (Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. Диагностическая ценность определения дискваммированных эндотелиальных клеток в крови. *Клиническая лабораторная диагностика* 2001; (1): 50–52).
10. Ketlinsky SA, Simbirsev AS. *Cytokines*. St. Petersburg, 2008; 550 p. Russian (Кетлинский СА, Симбирцев АС. *Цитокины*. СПб.: 2008; 550 с.).
11. Gusev EYu, Chereshnev VA. Systemic inflammation: theoretical and methodological approaches to the description of general pathological process model. *Pathological physiology and experimental therapy* 2012; (4): 3–14. Russian (Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия* 2012; (4): 3–14).
12. Gusev EYu. C-reactive protein: pathogenetic and diagnostic value. *Ural medical journal* 2014; (1): 113–1210. Russian (Гусев Е.Ю. С-реактивный белок: патогенетическое и диагностическое значение. *Уральский медицинский журнал* 2014; (1): 113–1210).
13. Ferrata N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004; 25 (4): 581–611.
14. Erdbrugger U, Haubitz M, Woyword A. Circulating endothelial cells: a novel markers of endothelial damage. *Clinica Chimica Acta* 2006; 373: 17–26.
15. Bellien J, Iacob M, Remy-Jouet I, et al. Epoxyeicosatrienoic acids contribute with altered nitric oxide and endothelin-1 pathways to conduit artery endothelial dysfunction in essential hypertension. *Circulation* 2012; 125 (10): 1266–1275.
16. Amchislavsky EI, Sokolov DI, Starikova EA, Freidlin IS. Cytokine control process of angiogenesis. *Medical immunology* 2003; 5 (5-6): 493–514. Russian (Амчиславский Е.И., Соколов Д.И., Старикова Э.А., Фрейдлин И.С. Цитокиновый контроль процесса ангиогенеза. *Медицинская иммунология* 2003; 5 (5-6): 493–514).
17. Peng HB, Spiecker M, Liao JK. Inducible nitric oxide: an autoregulatory feedback inhibition of vascular inflammation. *J Immunol* 1998; 161: 1970–1976.
18. Foresta C, Schipilliti M, deToni L. Blood levels, apoptosis and homing of endothelial cells after skin burns and escharectomy. *J Trauma* 2011; 70 (2): 459–465.