

Роль активации нейтрофилов в патогенезе некоторых острых осложнений

С.В. Родионов, А.В. Балберкин

The role of neutrophil activation in pathogenesis of some acute complications

S.V. Rodionov, A.V. Balberkin

Институт иммунологии МЗ РФ, ЦИТО им. Н.Н. Приорова МЗ РФ, Москва

Современными исследованиями продемонстрирована роль нейтрофилов (нф) в патогенезе ряда острых осложнений, в том числе при множественной травме. Эти клетки способны прилипать к измененному эндотелию в любых органах и накапливаться в поврежденных тканях, где они проявляют бактерицидную активность и способствуют регенерации. Но, как это нередко бывает в патологии, гомеостатический процесс переходит в деструктивный, если он чрезмерен или проявляется не в том месте или не в то время.

Подробно изучены молекулярные механизмы активации нф и связанные с ним процессы прилипания, миграции, хемотаксиса и повреждающего действия на близлежащие клетки.

На экспериментальных моделях, имитирующих ишемию, сепсис, множественную травму, показана роль нф в повреждении как патологически измененных, так и интактных отдаленных органов, в первую очередь, легких. На этих же моделях разработаны и апробированы фармакологические препараты, способные снизить приток активированных нф в ткани. Из них наиболее перспективными для клинического использования представляются моноклональные антитела, нарушающие функцию определенных рецепторов или факторов, препараты ингибирующие синтез ряда молекул, связанных с активацией как эндотелиальных клеток, так и нф, а также физиологические ингибиторы активации нф.

Поиск фармакологических агентов ведется в нескольких направлениях, и есть все основания ожидать прорыва в этой области в ближайшем будущем.

Механизм прилипания циркулирующих в крови нф к эндотелиальным клеткам (ЭК) состоит из ряда последовательных процессов и зависит от состояния как нф, так и ЭК:

а) начальное взаимодействие, приводящее к подвижному контакту с эндотелием (роллинг);

б) остановка роллинга, плотный контакт, сопровождающийся изменением формы нф;

в) проникновение в глубокие слои эндотелия и выход из сосудистого русла (трансмиграция).

Прилипание нф к ЭК происходит за счет взаимодействия специальной пары молекул на поверхности этих клеток, называемых лигандом и рецептором.

Начальные взаимодействия происходят за счет селективных рецепторов (R) и их углеводных лигандов. Известны селективные R трех типов: E селективные R постоянно присутствуют на ЭК, P - хранятся в гранулах цитоплазмы (тельца Weibel-Palade) и выбрасывают как ЭК, так и нф на цитоплазматическую мембрану в процессе активации, L - определяются на нф, до активации.

После адгезии с участием селективных R нф попадают в новое микроокружение, так как ЭК секретируют ряд медиаторов. Наиболее важные из них ТАФ (тромбоциты активирующий фактор) и ИЛ-8 (интерлейкин-8), в результате чего происходит выброс интегриновых R (адгезионных молекул другого типа) на поверхность нф, которые взаимодействуют с лигандами иммуноглобулиновой природы ICAM-1,2 (intracellular adhesion molecule, межклеточная адгезионная молекула) на ЭК. Происходит остановка роллинга, и далее процесс адгезии контролируется интегриновыми R.

Интенсивность процессов адгезии и активации нф существенно возрастает в результате локального повреждения тканей, попадания микробов и других воздействий. Тканевые макрофаги начинают секретировать провоспалительные агенты: ИЛ-1, ФНО (фактор некроза опухоли) и прочие. Последние способны как запускать синтез ряда рецепторов, медиаторов и факторов хемотаксиса нф, так и провоцировать выброс целого ряда молекул, хранящихся в гранулах (дегрануляция) [7, 8, 9, 10, 11, 12].

Для изучения роли отдельных рецепторов, индуцирующих начальные адгезионные процессы, разработан ряд экспериментальных моделей *in vivo*. Исследования проводятся на специальных животных (травоядные животные), имеющих дефицит определенных молекул адгезии. Другим методом, позволяющим исключить только один тип рецепторов, является использование соответствующих моноклопальных антител, которые специфически связываются с данной молекулой и нарушают её функцию.

В физиологических условиях роллинг за счет Р селектинов почти не происходит, исключение составляют капилляры кожи, что было показано с помощью кожной камеры. Очевидно, это отражает гомеостатический механизм, связанный с постоянными микротравмами кожи. Роль Р селектинов доказана в опыте с трансгенными Р селектин дефицитными мышами, где роллинг в сосудах кожи не наблюдался.

Однако в условиях ишемии реперфузии кожи (временное нарушение кровообращения с последующим восстановлением) адгезия и трансмиграция нф у этих мышей все же происходила. Отсюда делается вывод, что в условиях сильной активации ЭК возможна прямая интегриновая адгезия, минуя стадию роллинга [8].

Ишемия конечности, участка кожи, кишки, миокарда с последующим восстановлением кровообращения приводит к активации эндотелия. Показано [1], что образующиеся при этом провоспалительные медиаторы ФНО и ИЛ-1 индуцируют образование ТАФ, что приводит к выбросу Р селектинов на цитомембрану ЭК и увеличивает адгезивность эндотелия. Секретируемые при этом нейтрофилами свободные радикалы еще больше расширяют область повреждения эндотелия.

Внутрибрюшное введение тиогликолята (провоспалительный агент L селектин) «дефицитным» мышам приводило к накоплению нф в брюшной полости, но их миграция замедлялась: в норме нф появлялись уже через 2 часа, а в опыте только через 4. Если к дефициту L селектинов добавлялась блокада соответствующими моноклопальными антителами еще и Р селектинов, то накопление нф снижалось на 85%. Из этих данных следует, что три типа селектиновых молекул способны параллельно контролировать роллинг нф и один тип R может в известной мере компенсировать отсутствие другого [13].

Таким образом, в условиях ишемии - реперфузии процесс адгезии контролируется сразу несколькими типами рецепторов, что создает сложности для фармакологического воздействия.

Селектиновые рецепторы принимают участие во взаимодействии нф с тромбоцитами (ТБЦ) в циркулирующей крови, что активирует

нф и существенно увеличивает их адгезивные способности. При активации ТБЦ тромбином на их поверхность из внутренних депо мобилизуются Р селектины, после чего ТБЦ способны прикрепляться к циркулирующим нф. Это взаимодействие приводит к транспорту на поверхность циркулирующих нф интегриновых рецепторов и слушиванию L-селектинов. Как будет показано далее, такое состояние гиперадгезивности нф, формирующееся еще до взаимодействия с ЭК, приводит к существенным повреждениям эндотелия, что и лежит в основе острых клинических проявлений. Важно отметить, что при адгезии тромбоцитов лиганды к Р селектинам на поверхности нф из диффузного состояния концентрируются в области отростков, после чего ТБЦ открепляются от нф. Весь этот процесс занимает 30-40 минут [14, 15].

Для изучения механизмов адгезии нф большую роль сыграли экспериментальные системы, разработанные *in vitro*. Для создания условий, максимально приближенных к физиологическим, *in vitro* была разработана проточная система с использованием монослоя эндотелия (культура ЭК в один слой), имитирующая кровоток. Монослой эндотелия подвергался гипоксии с реоксигенацией, что запускало процесс адгезии нф. Как и ожидалось, роллинг был обусловлен селектиновыми взаимодействиями. Далее ЭК выбрасывали в окружающую среду ТАФ и особенно ИЛ-8. Это приводило к транспорту на цитоплазматическую мембрану нф интегриновых молекул и остановке роллинга. Интегриновые рецепторы взаимодействовали со своими иммуноглобулиновыми лигандами (ICAM-1), находящимися на ЭК. Далее следовал процесс трансмиграции нф через монослой эндотелия [7].

Было наглядно продемонстрировано [16], что в системе *in vitro* ЭК на ишемию отвечают выбросом из депо Р-селектинов и ICAM-1 молекул. Кроме того, запускается синтез белка, так как появляется mRNA ИЛ-8. Авторы делают вывод, что активация только эндотелиальных клеток способна запустить все три стадии адгезии нф. Использование моноклопальных антител против ИЛ-8 и антагониста ТАФ показало, что именно ИЛ-8 контролирует остановку миграции нф по монослою эндотелия и запускает интегриновые взаимодействия. ТАФ способствует миграции. Предобработка нф антиинтегриновым моноклоном (CD 18) не отменяет роллинг, но нарушает переход в стационарную адгезию. Такие нф отлипают от монослоя.

В другой подобной системе [14] *in vitro* изучалась адгезия нф на монослой тромбоцитов. Тромбоциты *in vivo* способны выстилать участки эндотелия, особенно при сосудистых заболеваниях. Показано, что в начале на монослой

тромбоцитов происходит селективный роллинг нф, затем остановка и распластывание. При переходе от роллинга к адгезии протекает де-грануляция нф, сопровождающаяся выбросом интегриновых R и их взаимодействием с лигандами на монослое тромбоцитов. Таким образом, механизм взаимодействия с монослоем тромбоцитов очень схож с адгезией на эндотелии. Известно, что движение клеток, а также их прилипание происходит при участии сократительных белков, связанных с цитоскелетом клетки.

В адгезивных процессах большую роль играет состояние цитоскелета нф, обуславливающее локальную концентрацию R на цитоплазматической мембране (образование кластеров), за счет которых происходят все межклеточные взаимодействия. Предобработка нф цитохалазином В (препарат, расстраивающий сократительную систему клетки) нарушает адгезию как за счет селективных, так и интегриновых R [15].

Показано [14], что существуют две фазы интегриновых взаимодействий:

а) на первой происходит активация уже существующих на цитоплазматической мембране интегриновых R, останавливающих роллинг;

б) на второй - через 10 секунд после первой начинается выброс новых R. Вновь появившиеся R в первые минуты функционально неактивны. Таким образом, существует циклический процесс: интегриновые взаимодействия длятся около 1 мин, затем они локально прекращаются, и происходит выброс новых R. Показаны качественные различия между взаимодействиями за счет новых и старых R. Вновь появляющиеся R более чувствительны к снижению концентрации ионов Mg в среде. В процессе проникновения нф через эндотелий образование новых R происходит по переднему краю клетки, который временно открепляется, чтобы снова закрепиться на следующем участке эндотелия.

Повреждение эндотелиальных клеток происходит при распластывании нф на эндотелии с образованием микропространства между мембранами нф и ЭК и проникновением туда свободных радикалов. При селективной адгезии происходит только роллинг без повреждающего действия. Адгезия с распластыванием нф происходит с участием интегриновых молекул, секреция свободных радикалов способствует действию ФНО на нф, которые имеют к нему соответствующий рецептор (CD43). Воздействие свободных радикалов на ЭК, в свою очередь приводит к секреции ТАФ, что рекрутирует новые нф и, таким образом, расширяется зона повреждения. Таким путем местная адгезия индуцирует секрецию ТАФ в соседних областях. Тормозящее воздействие на этот процесс оказывают антиоксидантные белки на поверхности ЭК.

Показано, что продукция перекиси водорода

нейтрофилами на 50% ингибируется антагонистами ТАФ. Таким образом, роль ФНО как пускового механизма образования свободных радикалов в значительной степени опосредована ТАФ. ЭК отвечают мгновенной секрецией ТАФ на действие тромбина, гистамина, активного кислорода [1].

Кроме адгезии, важную роль в процессах повреждения тканей играют локальные факторы, привлекающие нф в поврежденные органы (факторы хемотаксиса, цитокины). Цитокины, вызывающие приток нф в зону воспаления, можно разделить на две группы прямого (приток нф вызывает непосредственно сама молекула) и непрямого действия (вводимый фактор вызывает синтез других молекул, которые являются активным началом). Это показано при внутривенном введении ФНО и ИЛ-1 в сравнении с ЦИФ (цитокин индуцированный нейтрофильный хемотаксис) и ИЛ-8. Оказалось, что приток нф в ответ на ФНО, как и на ИЛ-1, ингибируется актиномицином D (препарат ингибирующий синтез белка) в противоположность ЦИФ и ИЛ-8. Это свидетельствует о необходимости белкового синтеза для ТФР (трансформирующий фактор роста), который снижает выброс ИЛ-8. Механизм его действия заключается в ингибировании образования и РНК ИЛ-8, очевидно, на уровне транскрипции. Большие дозы ФНО и ИЛ-1 способны "пробить" такое ингибирующее действие. В норме ТФР имеется в периваскулярном пространстве. Повреждение клеточных контактов при травме может привести к локальному снижению концентрации этого фактора. Получены ТФР дефицитные мыши, которые характеризуются множественными инфильтратами нф в различных тканях [21].

Избыточная активация нф осложняет течение ряда патологических состояний, в частности острую травму. Для разработки терапевтических подходов созданы экспериментальные модели [22]. Так, на морских свинках имитировалась острая травма путем повреждения мягких тканей и кровотечения. Нейтропения развивалась через несколько часов после травмы. Через 3 дня вводились ЛПС (липолисахариды-компонент эндотоксина), что имитировало инфицирование раны. Введение ЛПС усиливало нейтропению - число нф крови снижалось на 80% уже через 60 минут. После этого в промывной жидкости бронхов стал нарастать белок, что свидетельствовало о повреждающем действии мигрировавших в легкие (секвестрированных) нф. В опытной группе животным за несколько минут до травмы вводили антиинтегриновые антитела (CD18). Такое воздействие приводило к значительно меньшей нейтропении, а также к снижению количества белка в бронхиальной

промывной жидкости. Смертность животных в этой группе составила 15% против 62% в контроле. Введение антибиотиков, в отличие от моноклональных антител, не оказывало защитного эффекта. Предохраняющее действие оказывали также антитела к ФНО. Особенно эффективно было сочетание антиCD18 и антиФНО антител [22].

Подобные исследования были проведены при экспериментальном перитоните, для чего кроликам перевязывали аппендикс. Для усиления эффекта вводили ЛПС, что, как и ожидалось, вызывало резкое падение нф крови. Предобработка животных CD18 антителами подавляла адгезию в сосудистом русле и предотвращала выраженность и продолжительность нейтропении. Это снижало поражение ряда органов: печени, сердечно-сосудистой системы, ЦНС, желудочно-кишечного тракта. В меньшей степени удавалось защитить от повреждения легкие. Авторы считают, что в легких существует независимый от интегринов механизм адгезии [6].

При локальных поражениях, например ишемии-реперфузии, образуются сывороточные факторы, приводящие не только к местной, но и к системной активации нф. У кроликов вызывали ишемию *m. Gracilis* в течение 5 часов. Через 8 часов после восстановления кровообращения плазма крови животных начала стимулировать адгезию нф *in vitro*. Этот процесс достигал максимума к 24 часам и заканчивался к 48. В такой сыворотке образовывались активные молекулы комплемента C5a, C3b, которые при взаимодействии с интергриновыми R нф уже в кровотоке приводили к продукции перекиси водорода, супероксид аниона и OH-, что и обуславливало деструкцию миобластов на первом этапе. Активацию нф, циркулирующих в крови, называют системной, так как именно таким путем вызывается повреждение отдаленных органов. Далее следовала волна местной нф с усиленной трансмиграцией в пораженную мышцу [4]. Разработан и апробирован на экспериментальных моделях препарат пероксалин (*peroxalin*), обладающий ингибирующим действием на синтез целого ряда адгезионных молекул как на нф, так и на ЭК. Механизм его действия заключается в подавлении транскрипции соответствующих и РНК [23].

В последнее время изучены механизмы, контролирующие продолжительность жизни клеток, в том числе и нф. Показано, что при определенных условиях клетка способна запустить ряд процессов, приводящих ее к гибели - так называемой программируемой клеточной смерти (апоптозу). Апоптоз существенно отличается от естественной клеточной гибели, поскольку начинается с ядра клетки, а не с цитоплазмы. Кро-

ме того, апоптоз является активным процессом, так как отменяется ингибиторами синтеза белка. Показано, что нф, попавшие в ткани из кровотока, в ближайшие 6-24 часа подвергаются апоптозу, и это еще один механизм защиты тканей от повреждения.

Получена линия мышей с дефектом одной из молекул, вызывающих апоптоз. При внутрибронхиальном введении возбудителя пневмонии дефектным и нормальным мышам отмечено, что у нормальных мышей экссудат в альвеолах рассасывался после 24-х часов, а у дефектных - только на 3 сутки. Таким образом, замедление процесса апоптоза нф может стать причиной повреждения тканей, перехода в хронический процесс и прочих осложнений [24].

У больных с множественной травмой изучали способность нф к секреции активного кислорода методом хемилюминесценции (ХЛ) в ответ на стимуляцию интегриновых R и сопоставляли с клиническими данными. Авторы делают вывод, что по интенсивности ХЛ можно судить о тяжести и прогнозе травмы [25, 26].

В ближайшем послеоперационном периоде у больных после эндопротезирования в динамическом развитии изучали уровень интегриновых и иммуноглобулиновых R [27]. Отмечено, что при гладком течении восстановительного периода уровень изучаемых R снижался на 1-3 сутки после операции. Напротив, возрастание его в эти сроки сопровождалось в дальнейшем затяжным послеоперационным течением.

Показана роль активации нф при гнойных осложнениях в послеоперационном течении при абдоминальных и торакальных операциях. Так, только в группе больных с осложнениями (пневмония, инфекция в ране, внутрибрюшные абсцессы) на 1-3 сутки после операции нф крови имели повышенный уровень интегриновых рецепторов, активация нф наблюдалась и при оценке методом хемилюминесценции. В группе с гладким течением послеоперационного периода подобной активации нф не отмечено [28].

Рядом работ показана роль свободного аденозина в подавлении адгезии и секреции повреждающих факторов нф. Так, при сепсисе, индуцированном эндотоксином, у морских свинок внутривенное введение аденозина предотвращало лейкопению, и возрастала выживаемость животных. Показано разностороннее действие аденозина нф *in vitro*. Введение аденозина в среду подавляет A2-рецепторы нф, при этом снижается фагоцитоз, дегрануляция, секреция различных молекул, в том числе и выброс активного кислорода. В то же время, аденозин не препятствовал транспорту интегриновых молекул на поверхность клетки. В физиологических условиях аденозин выделяется ЭК, что предохраняет их от активного кислорода. Предпола-

гается, что ингибирующее действие аденозина опосредовано воздействием на обмен Ca^{+2} в нф [29].

Одной группе кардиохирургических больных проводилась предоперационная подготовка препаратом dipyridamole, способным повышать уровень эндогенного аденозина, другая группа была контрольной. Нф крови анализировали сразу перед коронарным шунтированием, во время операции и спустя час. В обеих группах наложение шунта приводило к активации нф, но у получавших dipyridamole эти явления были меньше и быстрее нормализовались [30].

Механизм действия ряда применяемых в клинике противовоспалительных препаратов сводится к снижению адгезии нф к эндотелию путем воздействия на метаболизм аденозина [31]. Применяемый для лечения ревматоидного артрита и воспалительных заболеваний толстого кишечника сульфасалазин ингибирует фермент, разрушающий аденозин, что приводит к повышению последнего во внеклеточной среде. Подобным действием обладает и метотрексат. Показано, что нф в совокупности с провоспалительными агентами способны секретировать ЛТН-В4 и ЛТН-D4 (лейкотриен), которые действуют на гладкую мускулатуру бронхов и сосудов, что лежит в основе патогенеза отеков при ряде состояний: от посттравматических отеков мягких тканей до бронхиальной астмы [7]. В работе [32, 33] показано, что преднизолон снижает секрецию ЛТН В4 НФ. Предполагается, что преднизолон ингибирует синтез ЛТВ4 в нф.

Некоторые антибиотики влияют на нф. Установлено, что маролиды Rokitamycin и Roxithromycin снижают секрецию активного кислорода нф. Это было показано методом хемилюминесценции. Кроме того, эти антибиотики способны воздействовать и на миграцию нф. У больных хроническими гнойными эндометритами изучалось влияние Roxithromycin на число нф в промывной жидкости и концентрацию ИЛ-8. Оказалось, что число нф падало параллельно со снижением концентрации ИЛ-8 [33].

Среди факторов, ингибирующих апоптоз нф, известен Г-КСФ (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор), который уже использует-

ся в гематологической клинике для лечения нейтропении. В работе [35] у больных с множественной травмой исследовали спинномозговую жидкость (СЖ) или промывную жидкость бронхов (ПЖБ) на способность подавлять апоптоз нф in vitro. Контролем служили СЖ и ПЖБ, полученные от больных во время ортопедических операций. Было показано, что в испытуемых образцах при множественной травме имелся фактор (ингибирующий апоптоз), способствующий выживанию нф. Определение Г-КСФ в соответствующих образцах показало его повышенную концентрацию у больных с травмой. Наконец, предобработка жидкости моноклональными антителами против Г-КСФ in vitro отменяла ингибирование апоптоза. Авторы делают вывод, что у больных с множественной травмой Г-КСФ способен местно ингибировать апоптоз и таким образом увеличивать повреждающий потенциал нф.

Одним из основных провоспалительных медиаторов является ИЛ-1. Растворимые рецепторы к ИЛ-1 (ИЛ-1pR), слушающиеся с поверхности клеток (ИЛ-1pR) и являются физиологическим ингибитором ИЛ-1, так как происходит связывание этого медиатора в растворимой форме без клеточной активации. ИЛ-1pR секретируется многими клетками, в том числе и нф. У больных с множественной травмой изучали способность нф in vitro секретировать ИЛ-1pR, а также провоспалительные медиаторы ФНО и ИЛ-8. Контролем служили нф от больных после обычных операций. Оказалось, что нф больных с травмой секретировали меньше ИЛ-1pR и больше ФНО и ИЛ-8. Такая провоспалительная направленность может обуславливать множественные поражения органов у этих больных [36].

Имеются первые клинические данные о применении моноклональных антител и других антагонистов таких важных провоспалительных медиаторов, как ФНО и ИЛ-1, направленных на ингибирование миграции и активации нф у больных с тяжелым сепсисом. Проводимая терапия приводила к некоторым клиническим улучшениям, однако, смертность оставалась приблизительно такой же [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Роль активированных нф в повреждении собственных тканей (аутоагрессия) при ряде патологических состояний, в том числе и травмах, особенно в остром периоде, следует считать установленной. На специально разработанных экспериментальных моделях убедительно продемонстрированы молекулярные механизмы процессов адгезии, миграции и секреции ней-

трофилами факторов, повреждающих органы и ткани организма. Намечены пути фармакологических воздействий с целью ослабления как притока нф в зону поражения, так и ослабления их повреждающего действия.

Однако процессы, обуславливающие активацию нф и их приток в область поражения контролируются несколькими параллельными мо-

лекулярными механизмами, что затрудняет проведение соответствующей терапии. Поэтому в настоящее время получили распространение фармакологические препараты, снижающие повреждающее действие факторов, секретируе-

мых нф.

Поиск новых фармакологических агентов ведется в нескольких направлениях, и есть все основания ожидать прорыва в этой области в ближайшем будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Asmus E.J., Buurman W.A. Endothelial cell associated plated-activating factor (PAF), a costimulatory intermediate in TNF-alpha-induced H2O2 release by adherent neutrophil leukocytes // *J. Immunol.* - 1995. - Vol. 154, N 3. - P. 1383-1390.
2. Mechanisms of stimulation of the respiratory burst by TNF in nonadherent neutrophils: its independence of lipidic transmembrane signaling and dependence on protein tyrosine phosphorylation and cytoskeleton / S. Dusi, V. Della Bianca, M. Donini, K.A. Nadalini, F. Rossi // *J. Immunol.* - 1996. - Vol. 157, N 10. - P. 4612-4623.
3. Meyer C.N., Nielsen H. Priming of neutrophil and monocyte activation in human immunodeficiency virus infection. Comparison of granulocyte colony-stimulating factor, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interferon-gamma // *APMIS.* - 1996. - Vol. 104. - P. 640-646.
4. Plasma activation of neutrophil CD18 after skeletal muscle ischemia: a potential mechanism for late systemic injury / P. Petraskes, T. Lindsay, A. Romaschin, P. Walker // *Am. J. Physiol.* - 1996. - Part 2H. Vol. 270. - P. 1515-1525.
5. The role of CD11b/CD18 integrins in the reverse passive Arthus reaction in rat dermal tissues / W. Rote, E. Dempsey, S. Maki, G. Vlauk // *J. Leukoc. Biol.* - 1996. - Vol. 59. - P. 254-261.
6. Role of leukocyte CD11/CD18 complex in endotoxic and septic shock in rabbits / J.R. Thomas, J.M. Harlan, C.L. Rice, R.K. Winn // *J. Appl. Physiol.* - 1992. - Vol. 73, N 4. - P. 1510-1516.
7. Adhesion of flowing neutrophils to cultured endothelial cells after hypoxia and reoxygenation in vitro / G.E. Rainger, A. Fisher, C. Shearman, G.B. Nash // *Am. J. Physiol.* - 1995. - Vol. 269, N 4. Part 2. - P. 1398-1406.
8. Rolling in P-selectin-deficient mice is reduced but not eliminated in the dorsal skin / Sh. Yamada, T. Mayadas, F. Yuan, D. Wrgnor, R. Melder, R. Jain // *Blood.* - 1995. - Vol. 86. - P. 3487-3492.
9. Yong K.L. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) increases neutrophil migration across vascular endothelium independent of an effect on adhesion: comparison with granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor (GM-CSF) // *Br. J. Haematol.* - 1996. - Vol. 94, N 1. - P. 40-47.
10. Borregaard N., Kildsen L., Sengelov H. Changes in subcellular localization and surface expression of L-selectin alkaline phosphatase and Mac-1 in human neutrophils during stimulation with inflammatory mediators // *J. Leukoc. Biol.* - 1994. - Vol. 56. - P. 80-87.
11. Steadman R., Petersen M., Williams J. Human neutrophil secondary granule exocytosis is independent of protein kinase activation and is modified by calmodulin activity // *Int. J. Bioch. Cell Biol.* - 1996. - Vol. 28. - P. 777-786.
12. Interleukin-1 stimulates neutrophil production of platelet-activating factor / W. Biffl, E. Moore, C. Bakrnett, Ch. Silliman, V. Peterson // *J. Leukoc. Biol.* - 1996. - Vol. 59. - P. 569-574.
13. Tedder T., Steeber D., Pizcueta P. L-selectin-deficient mice have impaired leukocyte recruitment into inflammatory sites // *J. Exper. Med.* - 1995. - Vol. 181. - P. 2259-2264.
14. Sheikh S., Nash G.B. Continuous activation and deactivation of integrin CD11b/CD18 during de novo expression enables rolling neutrophils to immobilize on platelets // *Blood.* - 1996. - Vol. 87, N 12. - P. 5040-5050.
15. P-selectin interacts with a beta-2-integrin to enhance phagocytosis / D. Cooper, C. Butcher, M. Berndt, M. Vadas // *J. Immunol.* - 1994. - Vol. 153. - P. 3199-3209.
16. Neutrophil-neutrophil interactions under hydrodynamic shear stress involve L-selectin and PSGL-1. A mechanism that amplifies initial leukocyte-accumulation of P-selectin in vitro / B. Wolchek, K. Moore, R. McEver, T. Kishimoto // *J. Clin. Invest.* - 1996. - Vol. 98. - P. 1081-1087.
17. Endu S., Inada T., Kasai T. Hemoattractant induced changes in surface expression and redistribution of a functional ligand // *J. Clin. Invest.* - 1995. - Vol. 86. - P. 171-178.
18. Infiltration of neutrophils by intrapleural injection of tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-8 in rats and its modification by actinomycin D / I. Utsunomiya, M. Ito, K. Watanabe, S. Tsurufuji, K. Matsushima, S. Oh // *Br. J. Pharmacol.* - 1996. - Vol. 117, N 4. - P. 611-614.
19. Cook D. The role of MIP-1 in inflammation and hematopoiesis // *J. Leukoc. Biol.* - 1996. - Vol. 59. - P. 61-66.
20. Neutrophil inhibitory factor prevents neutrophil-dependent lung injury / J. Barnard, K. Bico, S. Lo, M. Ohno, M. Garozza // *J. Immunol.* - 1995. - Vol. 155. - P. 4876-4881.
21. Transforming growth factor-beta1 inhibits the production of IL8 and the transmigration of neutrophils through activated endothelium / W. Smith, Y. Noack, Y. Khew-Goodull, S. Isenmann, M. Vadas, J. Gamble // *J. Immunol.* - 1997. - Vol. 157. - P. 360-368.
22. Neutrophil CD18 expression and blockade after traumatic shock and endotoxin challenge / T. Fabian, M. Croce, R. Stewart, M. Dockter, K. Proctor // *Ann. Surg.* - 1994. - Vol. 220. - P. 552-561.
23. Nepoxalin blocks neutrophil migration into cutaneous inflammatory sites by inhibiting Mac-1 and E selectin expression / L. Zhuu, B.L. Pope, E. Chowrmouzis et al. // *Europ. J. Immunol.* - 1996. - Vol. 26. - P. 120-128.
24. Czermak B., Breckwoldt M., Huber-Lang M. Mechanisms of enhanced lung injury during sepsis // *Am. J. Physiol.* - 1996. - Vol. 271 L. - P. 566-571.
25. Polymorphonuclear neutrophil chemiluminescence in whole blood from blunt trauma patients with multiple injuries / G. Brown, G. Silver, J. Reiff, M. Finc // *J. Trauma.* - 1999. - Vol. 46. - P. 297-305.
26. Ерофеев В., Лирцман И. Некоторые аспекты лечения гнойно-септических осложнений с позиций состояния иммунной системы // *Анестезиол. Реаниматол.* - 1999. - № 1. - С. 32-34.
27. Балберкин А., Родионов С. Роль активации нейтрофилов в развитии ближайших осложнений при операциях эндопротезирования // *Вестн. Травматол. Ортоп.* - 1998. - № 2. - С. 46-51.
28. Effect of plasma and LPS on respiratory burst of neutrophils in septic patients / C. Pascual, D. Bredle, W. Karzai, A. Meier-Hellmann, M. Oberhoffer, K. Reinhart // *Intens. Care Med.* - 1998. - Vol. 24, N 11. - P. 1181-1186.
29. Effect of adenosine on the functions of circulating polymorphonuclear leukocytes during hyperdynamic endotoxemia / T. Thiel, K. Holzer, U. Herineier, S. Moritz // *Inf. Immunol.* - 1997. - Vol. 65. - P. 2136-2144.
30. Inhibition by dipyrindamole of neutrophil adhesion to vascular endothelium during coronary bypass / M. Chelo, P. Mastroberto, E. Malta, F. Cirillo, V. Celi // *Ann. Thorac. Surg.* - 1999. - Vol. 67. - P. 1277-1282.

31. The anti-inflammatory mechanism of sulfasalazine is related to adenosine release at inflamed sites / P. Gadangi, M. Longaker, D. Naime, R. Levin, P. Recht, M. Montesinos, M. Buckley, G. Carlin, B. Cronstein // J. Immunol. - 1996. - Vol. 156. - P. 1937-1941.
32. In vivo effect of prednisolone on release of leukotriene B4 from neutrophils from asthmatic patients / K. Shindo, K. Koide, M. Fukumura, Y. Hirai // Biochem. Biophys. Res. Commun. - 1996. - Vol. 222. - P. 759-763.
33. Effects of rokitamycin on phagocytosis and release of oxidant radicals of human polymorphonuclear leukocytes / P. Braga, S. Maci, M. Dal Sasso, E. Fonti, A. Ghessi // Chemotherapy. - 1997. - Vol. 43. - P. 190-197.
34. Effect of recombinant human interleukin 2 on neutrophil adherence to endothelial cells in vitro / J. Lee, St. Gyorffy, Sh. Lee, Ch. Kwok // J. Inflamm. - 1996. - Vol. 20. - P. 361-371.
35. Granulocyte colony-stimulating factor inhibits neutrophil apoptosis at the local site after severe head and thoracic injury / W. Ertel, M. Keel, U. Buergi, T. Hartung, H. Imhof, O. Trentz // J. Trauma. - 1999. - Vol. 46. - P. 784-792.
36. Circulating postinjury neutrophils are primed for the release of proinflammatory cytokines / G. Zallen, E. Moore, J. Johnson, D. Tamura, W. Biffl, C. Silliman // J. Trauma. - 1999. - Vol. 46. - P. 42-48.
37. Levels of soluble adhesion molecules and cytokines in patients with septic multiple organ failure / S. Endo, K. Inada, T. Kasai, T. Takakuwa, Y. Yamada, S. Koike, G. Wakabayashi, M. Niimi, S. Taniguchi, M. Yoshida // J. Inflamm. - 1995-96. - Vol. 46, N 4. - P. 212-219.

Рукопись поступила 20.07.99.

Вышли из печати



В.И. Шевцов, А.В. Попков
Оперативное удлинение нижних
конечностей
Москва: Медицина, 1998

В монографии проанализирован мировой опыт по уравниванию укороченных конечностей врожденной и приобретенной этиологии. На основе экспериментальных разработок и клинического опыта Российского научного центра “Восстановительная травматология и ортопедия” имени акад. Г.А. Илизарова расширены современные представления о регенерации тканей конечности в условиях чрескостного дистракционного остеосинтеза. Отражены последние достижения в удлинении конечности, основанные на современных методах исследования. Особый интерес представляют новые клинические данные о состоянии кровоснабжения конечности, обменных процессах и их нейрогуморальном регулировании. Представлены последние методики чрескостного дистракционного остеосинтеза аппаратом Илизарова, классификация, биомеханические основы управления остеосинтезом и регенеративными процессами.
