

А.В. Караулов¹,

д.м.н., профессор, член-корреспондент РАМН

М.Ю. Лебедев²,

к.м.н.

В.В. Новиков³,

д.б.н., профессор

РАСТВОРИМЫЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВОЧНЫЕ АНТИГЕНЫ И МОЛЕКУЛЫ ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ ТРАВМ

При травматологической патологии различного генеза в биологических жидкостях пациентов выявлены существенные изменения в содержании растворимых форм мембранных антигенов клеток иммунной системы, находящихся в разном структурно-функциональном состоянии. У больных обнаружены растворимые формы мембранных антигенов, которые могут образовывать олигомеры, состоящие из субъединиц, принадлежащих одному антигену, или растворимые комплексы (ассоциаты), построенные из пар рецептор–лиганд. Изменения в концентрации растворимых аналогов мембранных антигенов у пострадавших в результате механической, черепно-мозговой и ожоговой травмы являются перспективными прогностическими маркерами возможности развития осложнений. Состояние пула растворимых дифференцировочных молекул клеток иммунной системы – один из факторов, обуславливающих исход основного заболевания. Особенности транскриптома клеток иммунной системы, связанные с матричной РНК растворимых и мембранных дифференцировочных антигенов у пациентов травматологического профиля, имеют прогностический характер.

Ключевые слова: механическая травма, черепно-мозговая травма, ожоги, растворимые дифференцировочные антигены, молекулы гистосовместимости, регуляция иммунного ответа.

In biological fluids of trauma patients the essential changes in soluble forms of immune system cells membrane antigens in different states have been revealed. The soluble forms of membrane antigens, which can make up oligomers, consists of subunits, belong to one antigen, or which can make up soluble complexes (associations), composed of pair receptor–ligand. The changes in concentration of soluble analogs of membrane antigens in patients with mechanical injury, craniocerebral trauma and burning injury are the perspective prognostic markers of possibility of development complication. The state of soluble differentiation molecules pool is one from factors which define the outcomes of underlying disease. Peculiarity of immune system cells transcriptome, associated with mRNA of soluble and membrane differentiation antigens have prognostic character in trauma patients.

Keywords: mechanical injury, craniocerebral trauma, burning injury, soluble differentiation antigens, molecules of histocompatibility, immune response regulation.

¹ Заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Первого московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, karaulov@mtu-net.ru

² Руководитель отделения лабораторной диагностики ФГУ «Нижегородский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (ФГУ «ННИИТО Росмедтехнологий»), E-mail: miklgito@mail.ru

³ Директор НИИ молекулярной биологии и региональной экологии ГОУ ВПО «Нижегородский государственный университет им. Н.И.Лобачевского» Федерального агентства образования РФ (ННГУ им. Н.И.Лобачевского), E-mail: mbre@mail.ru

Адекватный иммунный ответ является результатом взаимосвязанной работы множества факторов клеточной и молекулярной природы, формирующих глобальную иммунологическую сеть. В состав глобальной иммунологической сети можно отнести как клетки иммунной системы во всем их разнообразии и динамической подвижности, так и отдельные биомолекулы и молекулярные комплексы, имеющие дискретную функциональную нагрузку при реализации иммунного ответа (коммуникативная, эффекторная функция и т.д.). С этой точки зрения компонентами глобальной иммунологической сети являются антитела и антиидиотипические антитела, цитокины, Т- и В-клеточные рецепторные комплексы, молекулы гистосовместимости и множество других мембранных белков и их ансамблей, осуществляющих лиганд-рецепторное взаимодействие, а также их растворимые формы (sCD, sHLA и т.д.), которые образуются путем регулируемого протеолитического схода с мембраны (шеддинга) и за счет альтернативного сплайсинга прематричной РНК, приводящего к образованию как мембранных, так и растворимых, секретируемых в межклеточное пространство белковых молекул.

Экспрессия мембранных и растворимых форм дифференцировочных молекул иммунокомпетентных клеток имеет различные механизмы регуляции, а повышение уровня экспрессии мембранного белка не обязательно влечет за собой увеличение концентрации растворимой формы во внеклеточном пространстве и наоборот.

Растворимые дифференцировочные молекулы и растворимые формы молекул системы гистосовместимости участвуют в иммунологических механизмах на разных этапах реализации иммунного ответа. Показано их наличие во всех биологических жидкостях организма. Нарушение их равновесного содержания в межклеточном пространстве и биологических жидкостях приводит к модуляции межклеточных мембранных взаимодействий и, соответственно, иммунного ответа. В связи с этим растворимые формы мембранных молекул рассматривают в качестве эндогенных иммунорегуляторов, интегрированных в глобальную иммунологическую сеть [1].

Пул растворимых форм мембранных молекул характеризуется чрезвычайным разнообразием. В настоящее время охарактеризовано 350 мембранных дифференцировочных молекул лейкоцитов, классифицированных на международных рабочих совещаниях (см. <http://www.sorewithcytokines.de>). Для нескольких десятков молекул белковой природы продемонстрировано существование растворимых форм. Эти белки относятся к разным семействам и суперсемействам, таким, например, как суперсемейства иммуноглобулинов, интегринов, семейство рецептора фактора некроза опухолей и другим. Поскольку рецепторы цитокинов могут находиться не только в мембранной, но и в растворимой форме, существует тесная связь между цитокиновой сетью и пулом растворимых дифференцировочных молекул. Некоторые пептиды, в частности растворимый CD40L, могут быть одновременно отнесены и к цитокинам, и к растворимым формам дифференцировочных молекул [2]. Существует прямая связь

между уровнем растворимых дифференцировочных молекул и функциональным состоянием многих клеток иммунной системы, в том числе с уровнем антителопродукции. Известны растворимые формы Fc-рецепторов. Их уровень в биологических жидкостях меняется при иммуноопосредованных заболеваниях, что не может не отразиться на состоянии антиидиотипической сети. Таким образом, пул растворимых форм дифференцировочных молекул клеток иммунной системы тесно связан с работой многих компонентов глобальной иммунологической сети [1].

Механизмы регулирующего действия растворимых форм мембранных белков клеток иммунной системы довольно разнообразны. Растворимые дифференцировочные молекулы выполняют роль межклеточных коммуникаторов, связываясь с лигандами мембранных гомологов на поверхности клеток. При этом в клетку может передаваться молекулярный сигнал, изменяющий ее функциональное состояние. Взаимодействие растворимой дифференцировочной молекулы с мембранным партнером может привести к активации или подавлению функции клетки, вплоть до инициации ее гибели путем апоптоза. Кроме того, связывание растворимой формы дифференцировочной молекулы с лигандом мембранного аналога способно блокировать взаимодействие двух клеток, препятствуя тем самым передаче сигнала от клетки к клетке и супрессии иммунного ответа [3].

Существуют более сложные пути воздействия растворимых форм мембранных дифференцировочных молекул на функциональное состояние клеток. Так, растворимая форма молекулы CD14 способна модулировать активационный статус нейтрофилов. Эффект воздействия растворимого CD14 на активацию нейтрофилов заключается в деликатной регуляции баланса между активацией и ингибированием в зависимости от концентрации липополисахаридсвязывающего белка [4].

Растворимые формы дифференцировочных молекул могут действовать как аутокринные факторы, связываясь с мембранным лигандом при его наличии на поверхности той же клетки или мешая взаимодействию клетки-продуцента растворимого антигена с клеткой-партнером. В последнем случае растворимые дифференцировочные молекулы вмешиваются в образование на клеточной мембране функционально активных белковых гомодимеров и гомотримеров и переводят их в неактивное состояние. Растворимые формы цитокиновых рецепторов связывают в межклеточном пространстве цитокины, блокируя тем самым их функцию и регулируя концентрацию свободных цитокинов в биологических жидкостях [5].

Изменение концентрации растворимых форм дифференцировочных молекул в биологических жидкостях может вызывать, таким образом, множественные эффекты, вносящие вклад в нарушение гомеостаза при многих патологических состояниях. В их число входят заболевания, провоцирующиеся различными видами травм, в частности механической, черепно-мозговой или ожоговой.

Так, было обнаружено повышение содержания растворимых молекул CD25 (IL-2R), CD4 и CD8 в сыворотке крови пациентов с механической травмой [6]. Наиболее

высокие уровни растворимых молекул sCD25 и sCD4 характерны для пациентов, у которых травматическая болезнь осложнилась сепсисом. Получены данные о повышении сывороточного содержания растворимых молекул CD62E и CD62P в первые минуты после получения механической и ожоговой травмы [7]. Так же для пациентов с механической травмой продемонстрирована прогностическая роль сывороточного уровня растворимых молекул адгезии ELAM-1, ICAM-1 (sCD54) и VCAM-1. Повышение их концентрации служит неблагоприятным признаком развития сепсиса, а максимально высокие концентрации sCD54 сочетаются с неблагоприятным исходом травматической болезни [8].

Исследовано содержание растворимых форм дифференцировочных молекул при черепно-мозговой травме. Выяснилось, что наряду с другими иммунологическими показателями увеличение сывороточного уровня растворимых рецепторов фактора некроза опухоли-альфа (sTNF-R p55 и sTNF-R p75) в первые трое суток после получения черепно-мозговой травмы выступает в качестве прогностического критерия позднего развития полиорганной недостаточности, которая сопровождается неблагоприятным исходом травматической болезни головного мозга [9]. При изучении сывороточного содержания растворимых форм молекул CD54, CD62E и CD62L у детей с черепно-мозговой травмой обнаружено изменение концентрации растворимых молекул CD54 в первые 10 суток от момента ее получения. Их низкие концентрации характерны для пострадавших детей с неблагоприятным течением травматической болезни головного мозга [10].

В спинномозговой жидкости пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой в течение первых 10 дней после травмы происходит значительное повышение уровня растворимых молекул Fas (sCD95), модулирующих инициацию апоптоза [11]. Подъем содержания растворимых молекул Fas указывает на важную роль апоптоза в патофизиологии развития посттравматического отека мозга, вторичной гибели нейронов.

В исследовании М.Н. Шолкиной [12] было показано, что при тяжелой черепно-мозговой травме происходят изменения в сывороточном уровне растворимых молекул гистосовместимости I (sHLA-I) и II классов (sHLA-DR). Выявлено, что первые трое суток с момента получения тяжелой черепно-мозговой травмы характеризуются повышением содержания sHLA-I в периферической крови. Крайне высокие уровни растворимых форм молекул HLA-I наблюдались непосредственно перед смертью больных. В то же время в течение всего острого периода тяжелой черепно-мозговой травмы определялось достоверное снижение сывороточного уровня sHLA-DR.

Получены сведения об изменении концентрации растворимых форм дифференцировочных молекул при ожоговой травме. Так, Teodorczyk-Injeyan J.A. et al. [13, 14] обнаружили, что при термическом поражении значительно повышается уровень растворимой формы α -рецептора интерлейкина-2 (молекула sCD25) при одновременном повышении интерлейкина-2. Авторы высказали предполо-

жение, что повышение сывороточного уровня эндогенного sCD25 отражает активацию иммунной системы в ответ на ожоговую травму. В то же время увеличение сывороточного уровня sCD25 одновременно рассматривается как фактор иммуносупрессии, который инактивирует биологически активный интерлейкин-2 и по принципу обратной связи приводит к уменьшению его синтеза [15, 16].

У пациентов, получивших ожоги, обнаружено снижение уровня растворимой формы CD23 антигена – маркера активации В-лимфоцитов [17, 18]. Этот факт трактуется как нарушение процессов активации В-лимфоцитов после ожога.

В сыворотке крови пациентов с ожогами обнаружено повышение концентрации растворимых форм молекул адгезии CD14 [19, 20, 21], CD62E и CD62P [7], CD54 [22]. Увеличение содержания этих молекул в сыворотке крови служит отражением обширного воспалительного процесса у пострадавших от ожогов. Авторы рассматривают повышение уровня растворимых молекул CD14 и ICAM-1 (sCD54) как признак активации фагоцитарного звена неспецифической защиты организма. Известно, что сывороточный уровень sCD54 повышается при обусловленном ожоговой травмой сепсисе и формировании тяжелой ожоговой болезни [23, 24]. Сывороточное содержание растворимых молекул CD54 коррелирует с тяжестью состояния пациентов. Увеличение их сывороточного уровня сопровождается активацией эндотелиальных клеток, на поверхности которых экспрессируется мембранная форма CD54 антигена.

По данным наших исследований, ожоговая травма приводит к изменению не только содержания суммарной фракции растворимых форм мембранных антигенов, но и их олигомерных форм, а также нековалентно связанных растворимых комплексов (ассоциатов) дифференцировочных молекул со своими лигандами. У тяжело обожженных в общем сывороточном пуле растворимых молекул CD54 антигена увеличивается доля их олигомерных форм (25). Вероятно, это связано с повышением уровня кластеризации мембранного CD54 антигена вследствие активации клеток при ожогах. Сход кластеризованных молекул с мембраны клеток путем протеолитического шеддинга приводит к повышению их сывороточного содержания.

При исследовании растворимых форм молекулы CD38 у тяжело обожженных пациентов [26] было установлено, что на стадии ожогового шока в крови повышается уровень суммарной фракции растворимой молекулы CD38 (sCD38), который не коррелирует с содержанием CD38+ лимфоцитов. В дальнейшем содержание суммарного sCD38 достоверно падает, оставаясь пониженным на протяжении двух недель ожоговой болезни. В противоположность этому сывороточное содержание димерной формы sCD38 антигена снижается уже через несколько часов после травмы. Низкий уровень димера молекулы sCD38 сохраняется и в дальнейшем. Различия в уровне суммарного sCD38 антигена и его димера позволяют предположить, что основной составляющей суммарной фракции является мономерная форма sCD38 антигена.

При этом увеличение концентрации суммарной формы sCD38 антигена в период ожогового шока может отражать усиленный распад димерной формы в это время.

Установлено, что в первые трое суток после ожога в мононуклеарных клетках периферической крови обнаруживаются признаки низкомолекулярной фрагментации ДНК, что указывает на их гибель путем апоптоза [27]. Одновременно обнаруживается в несколько раз сниженное содержание CD95+ лимфоцитов, сохраняющееся на протяжении всех периодов ожоговой болезни. Концентрация растворимого CD95 антигена имеет тенденцию к падению, которая на 4–7-й день приводит к статистически достоверному снижению сывороточного содержания данного антигена [28]. Предполагается, что порог чувствительности для Fas-индуцированного апоптоза на ранних стадиях ожоговой болезни значительно снижается. Снижение экспрессии CD95 антигена лимфоцитами периферической крови в этот период можно рассматривать как защитный механизм. Кроме того, основная масса CD95+ активированных Т-клеток может переходить в ткани, получая дополнительную активацию, и погибать от апоптоза непосредственно в тканях или в процессе рециркуляции. Подобный вариант также рассматривает Teodorczyk-Injean J.A. et al. [29].

Сравнительная оценка сывороточного содержания суммарной и олигомерной фракций растворимых молекул CD95 (sCD95, sFas) у здоровых доноров и лиц с тяжелой ожоговой травмой выявила достоверное увеличение сывороточного содержания их суммарной фракции у лиц с неблагоприятным прогнозом развития ожоговой болезни по сравнению с выжившими пациентами [30]. У лиц с благоприятным прогнозом течения ожоговой болезни уровень суммарной фракции sFas снижен в 1,5 раза по сравнению с донорами. При этом сывороточный уровень олигомерного sCD95 достоверно не отличается у лиц с благоприятным и неблагоприятным прогнозом течения ожоговой болезни и соответствует норме. Поскольку олигомерный sCD95 антиген токсичен по отношению к Fas-лиганд положительным клеткам, он может нейтрализовать активированные Т-лимфоциты и тем самым блокировать иммунный ответ. В связи с этим сохранение уровня олигомерного Fas антигена в пределах нормы может рассматриваться как свидетельство его неучастия в реализации программированной гибели клетки.

Исследован спектр альтернативных форм мРНК Fas антигена в мононуклеарных клетках периферической крови пациентов, пострадавших от ожоговой травмы [31]. Мононуклеарные клетки периферической крови клинически здоровых доноров экспрессируют мембранную и пять альтернативных вариантов мРНК Fas белка. В мононуклеарных клетках периферической крови людей, получивших ожоговую травму, обнаруживается иной набор мРНК, кодирующий разные формы Fas-антигена. У половины пациентов в мононуклеарных клетках периферической крови, вне зависимости от срока с момента получения ожога, детектируется мРНК мембранной и доминирующей растворимой форм, а также единственная

минорная форма мРНК, образующаяся в результате делеции 3,4,6 экзонов. У второй половины пациентов наряду с экспрессией мРНК mFas и FasTMDel были обнаружены три минорные формы мРНК с делециями 4;4,6 и 3,4,6 экзонов. Зависимость экспрессии минорных форм мРНК Fas антигена от площади ожогового поражения в наших наблюдениях не выявлена, но у 75% пострадавших, имевших неблагоприятный прогноз развития ожоговой болезни, в клетках крови обнаружены три минорные формы мРНК Fas антигена.

С помощью ПЦР в реальном времени показано, что у пострадавших клеточное содержание мРНК доминирующей растворимой формы в 3 раза ниже, чем мембранной формы. Лишь у 8% пострадавших уровень экспрессии матричной РНК растворимого Fas-антигена выше уровня мРНК мембранной формы Fas-антигена. Большинство таких пациентов умерло в течение первых суток после ожоговой травмы [31, 32].

Недавно авторами статьи показано существование в крови растворимой формы CD18 антигена, являющегося β2-цепью таких интегринов, как LFA-1 и Mac-1, и продемонстрирован характер изменения его сывороточного содержания при различных заболеваниях [33]. При ожоговой болезни сывороточный уровень растворимой формы CD18 антигена повышается в 2–3 раза выше нормы в период с 4-х по 7-е сутки после ожога [34]. Последующие периоды течения ожоговой болезни характеризовались нормальным содержанием растворимого CD18 антигена, однако в период реконвалесценции его содержание падало. Известно, что при ожоговой травме происходит активация нейтрофилов, резко увеличивается экспрессия молекулы Mac-1 (CD11b/CD18) [35]. Кроме того, в межклеточное пространство выбрасывается хранящаяся в гранулах нейтрофилов эластаза, способная срезать с поверхности клеток молекулы адгезии [36]. Таким образом, в формировании пула растворимого CD18 антигена могут участвовать как мононуклеарные клетки, так и нейтрофилы.

Проведено исследование сывороточного содержания растворимого CD50 (ICAM-3) антигена на разных стадиях ожоговой болезни [37, 38]. При ожогах площадью менее 30% поверхности тела в течение первой недели после травмы наблюдается повышенное содержание растворимой формы молекулы CD50. На второй неделе со дня получения термической травмы регистрируется снижение сывороточного уровня sCD50 антигена до нормы, которое сохраняется и в дальнейшем. При ожогах площадью выше 30% поверхности тела в первые трое суток после получения ожога изменения в уровне растворимого CD50 антигена по сравнению с нормой не отмечены. С 4-х по 14-е сутки с момента травмы содержание sCD50 антигена повышается по сравнению с нормой. В последующие периоды (от 15 суток и более) происходит нормализация сывороточного содержания sCD50 антигена. При ожогах с площадью поражения менее 30% поверхности тела на фоне повышения уровня sCD50 антигена происходит снижение относительного количества CD50+ клеток. Такая же картина наблюдается при ожогах с поражением кож-

ных покровов более 30%, однако снижение относительно количества CD50+ мононуклеарных клеток возникает только со второй недели с момента травмы.

Известно, что антиген CD50 характеризуется конститутивным типом экспрессии, то есть плотность его экспрессии на мембране при активации клеток не увеличивается [39]. В результате развития активационных процессов в первые сутки после ожога происходит шеддинг молекул адгезии, в том числе CD50, что приводит к снижению плотности экспрессии мембранного CD50 и, как следствие, падению относительного содержания CD50+ лимфоцитов. В связи с этим не вызывает удивления повышение сывороточной концентрации растворимой формы белка CD50, происходящее в первые две недели после получения ожоговой травмы вне зависимости от ее тяжести. Подъем сывороточного уровня растворимого CD50 антигена может вызывать торможение механизмов миграции, активации и дегрануляции полиморфно-ядерных нейтрофилов и является одним из факторов ограничения гипериммунных реакций при ожоговой болезни.

В период ожогового шока в периферической крови наблюдается резкое падение относительного и абсолютного содержания лимфоцитов, а содержание растворимых молекул HLA I класса (sHLA-I) превышает норму. Продемонстрировано, что в это время имеются статистически достоверные различия в содержании молекул sHLA-I в сыровотке крови умерших и выживших пациентов. Уровень sHLA-I у впоследствии умерших в 3 раза выше уровня этих растворимых молекул в крови выживших. При выздоровлении уровень sHLA-I имеет выраженную тенденцию к нормализации. При неблагоприятном исходе ожоговой болезни его содержание остается высоким до момента смерти пострадавших [40].

Лигандом молекул HLA I класса является CD8 антиген. Известна его растворимая форма, а также обнаруженные недавно авторами статьи растворимые ассоциаты молекул CD8 и HLA I класса (комплексы sCD8-HLA-I) [41, 42]. Средний сывороточный уровень молекул sCD8 и комплексов sCD8-sHLA-I у обожженных пациентов превышает норму почти в 2 раза на всех стадиях ожоговой болезни. Их максимальные уровни обнаруживаются в первые две недели от момента травмы, что соответствует стадиям шока и острой токсемии. Концентрация в крови молекул sCD8 и комплексов sCD8-HLA-I увеличивается по сравнению с нормой при любой площади ожоговой поверхности, но только у пациентов не старше 50 лет [43].

Представленные в настоящем сообщении данные демонстрируют роль растворимых форм мембранных антигенов клеток иммунной системы как важных информационных факторов при различных заболеваниях травматического характера. При наличии своих особенностей развития иммунных нарушений у пациентов, пострадавших в результате механической, черепно-мозговой или ожоговой травмы, можно говорить о том, что растворимые формы мембранных белков иммунной системы при неравновесном изменении их содержания приводят к модуляции иммунных реакций, в том числе способны

блокировать чрезмерно выраженный иммунный ответ. В то же время в самые ранние сроки после получения повреждения, в условиях шока, когда адаптационные механизмы функционируют на пределе своих возможностей, чрезмерная продукция растворимых форм мембранных антигенов может выступать в роли провоцирующего фактора развития осложнений основного процесса.

Суммировать представленные данные можно следующим образом:

1. При травматологической патологии различного генеза в биологических жидкостях выявлены существенные изменения растворимых форм мембранных антигенов клеток, находящихся в разном структурно-функциональном состоянии.
2. У пациентов с травматической болезнью, травматической болезнью головного мозга и ожоговой болезнью обнаружены растворимые формы мембранных антигенов, которые могут образовывать олигомеры, состоящие из субъединиц, принадлежащих данному антигену, или растворимые комплексы (ассоциаты), построенные из пар рецептор–лиганд.
3. Изменения в концентрации растворимых аналогов мембранных антигенов у пострадавших в результате механической, черепно-мозговой и ожоговой травмы являются перспективными прогностическими маркерами возможности развития грозных осложнений (сепсис, полиорганная недостаточность и т.д.).
4. Состояние пула растворимых дифференцировочных молекул клеток иммунной системы является одним из факторов, обуславливающих исход основного заболевания, а особенности транскриптома матричной РНК растворимых и мембранных дифференцировочных антигенов могут иметь прогностический характер.

Литература

1. Новиков В.В., Караулов А.В., Барышников А.Ю. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы. М:МИА, 2008.
2. Prasad K.S., Andre P., He M. et al. Soluble CD40 ligand induces beta3 integrin tyrosine phosphorylation and triggers platelet activation by outside-in signaling. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003;100:12367–12371.
3. Новиков В.В. Растворимые формы дифференцировочных антигенов гемопоэтических клеток. Гематология и трансфузиология. 1996;6:40–43.
4. Troelstra A., Giepmans B.N., Van Kessel K.P. et al. Dual effects of soluble CD14 on LPS priming of neutrophils. J. Leukoc. Biol. 1997;61(2):173–178.
5. Heaney M. L., Golde D.W. Soluble cytokine receptors. Blood. 1996;87(3):847–857.
6. Walsh D.S., Siritongtaworn P., Pattanapanyasat K. et al. Lymphocyte activation after non-thermal trauma. Br. J. Surg. 2000;87:223–230.
7. Schinkel C., Faist E., Zimmer S. et al. Kinetics of circulating adhesion molecules and chemokines after mechanical trauma and burns. Eur. J. Surg. 1996;162:763–768.
8. Boldt J., Muller M., Kuhn D. et al. Circulating adhesion molecules in the critically ill: a comparison between trauma and sepsis patients. Intensive Care Med. 1996;22:122–128.

9. Maier B., Lefering R., Lehnert M. et al. Early versus late onset of multiple organ failure is associated with differing patterns of plasma cytokine biomarker expression and outcome after severe trauma. *Shock*. 2007;28:668–674.
10. Briassoulis G., Papassotiriou I., Mavrikiou M. et al. Longitudinal course and clinical significance of TGF-beta1, sL- and sE-Selectins and sICAM-1 levels during severe acute stress in children. *Clin Biochem*. 2007;40:299–304.
11. Uzan M., Erman H., Tanriverdi T. et al. Evaluation of apoptosis in cerebrospinal fluid of patients with severe head injury. *Acta Neurochir*. 2006;148:1157–1164.
12. Шолкина М.Н. Состояние клеточного иммунитета у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005. 22 с.
13. Teodorczyk-Injeyan J.A., McRitchie D.I., Peters W.J., et al. Expression and secretion of IL-2 receptor in trauma patients. *Ann. Surg*. 1990;212:202–208.
14. Teodorczyk-Injeyan J.A., Sparkes B.G., Lalani S. et al. IL-2 regulation of soluble IL-2 receptor levels following thermal injury. *Clin. Exp. Immunol*. 1992;90(1):36–42.
15. Teodorczyk-Injeyan J.A., Sparkes B.G., Mills G.B., Peters W.J. Immunosuppression follows systemic T lymphocyte activation in the burn patient. *Clin Exp Immunol*. 1991;85(3):515–518.
16. Peteiro-Cartelle F.J., Alvarez-Jorge A. Dynamic profiles of interleukin-6 and the soluble form of CD25 in burned patients. *Burns*. 1999;25:487–491.
17. Schleter B., Konig W, Koller M. et al. Studies on B-lymphocyte dysfunctions in severely burned patients. *J. Trauma*. 1990;30(11):1380–1389.
18. Schleter B., Konig W., Koller M. et al. Differential regulation of T- and B-lymphocyte activation in severely burned patients. *J. Trauma*. 1991;31(2):239–246.
19. Kruger C., Schott C., Obertacke U. et al. Serum CD14 levels in polytraumatized and severely burned patients. *Clin. Exp. Immunol*. 1991;85(2) :297–301.
20. Rokita E., Menzel E.J. Characteristics of CD14 shedding from human monocytes. Evidence for the competition of soluble CD14 (sCD14) with CD14 receptors for lipopolysaccharide (LPS) binding. *APMIS*. 1997;105(7):510–588.
21. Yao Y., Yu Y., Wu Y. et al. The significance of changes in serum soluble lipopolysaccharide receptor CD14 levels in burned patients with multiple organ dysfunction syndrome. 1998;36:668–670.
22. Sheehab Eldin S.A., Aref S.S., Salama O.S. Assessment of certain neutrophil receptors, opsonophagocytosis and soluble intercellular adhesion molecule (ICAM-1) following thermal injury. *Burns* 1999;25(5):395–401.
23. Kuang X, Ma K, Duan T. The significance of postburn changes in plasma levels of ICAM-1, IL-10 and TNFalpha during early postburn stage in burn patients. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2002;18(5):302–304.
24. Law MM, Cryer HG, Abraham E. Elevated levels of soluble ICAM-1 correlate with the development of multiple organ failure in severely injured trauma patients. *J Trauma*. 1994;37(1):100–109.
25. Бабаев А.А., Кравченко Г.А., Ятманова Т.А. и др. Растворимые комплексы молекул адгезии в сыворотке крови человека. Вестник ННГУ. Серия «Биология». 2006;1(11):128–132.
26. Lebedev M. Ju., Egorova N.I., Sholkina M.N., et al. Serum levels of different forms of soluble CD38 antigens in burned patients. *Burns*. 2004;30(6):552–556.
27. Lebedev M. Ju., Novikov N. A., Novikov V. V. Apoptosis of peripheral blood mononuclear cells in patients after a thermal trauma. *Int. J on Immunorehabilitation*. 1999;14:105–105.
28. Lebedev M. Ju., Ptitsina Ju. S., Vilkov S.A. et al. Membrane and soluble forms of Fas (CD95) in peripheral blood lymphocytes and in serum from burns patients. *Burns*. 2001;27(7):669–673.
29. Teodorczyk-Injeyan J.A., Sparkes B.G., Mills G.B., Peters W.J. Soluble interleukin 2-receptor alpha secretion is related to altered interleukin 2 production in thermally injured patients. *Burns*. 1991;17(4):290–295.
30. Уткин О.В., Новиков В.В. Лебедев М.Ю. Содержание суммарной и олигомерной фракций растворимого CD95 антигена в сыворотке крови при ожогах. Вестник ННГУ. Серия «Биология». 2006;1(11):146–149.
31. Уткин О.В., Лебедев М.Ю., Новиков Д.В. и др. Спектр матричных РНК Fas антигена мононуклеарных клеток крови и сывороточное содержание растворимого Fas у тяжело обожженных больных. *Иммунология*. 2008;6:372–375.
32. Новиков Д.В., Лебедев М.Ю., Уткин О.В. и др. Метод сравнительной оценки экспрессии мРНК мембранной и доминирующей растворимой форм Fas-антигена с использованием ПЦР в реальном времени. Материалы. III Московского Международного конгресса «Биотехнология: состояние и перспективы развития». 2005. Ч. 1:195–195.
33. Новиков В.В., Бабаев А.А., Кравченко Г.А. и др. Растворимые ассоциаты молекул адгезии CD54 и CD18 в сыворотке крови человека. *Иммунология*. 2008;4:220–223.
34. Бабаев А.А. Сывороточный уровень адгезивной молекулы CD18 в крови пациентов с ожоговой травмой. *Актуальные проблемы медицины и биологии*. 2004;3(2):294–295.
35. Fang Y, Chen Y, Ge S. The effect of PMN adhesion mediated by CD11b/CD18 on the increasing permeability of microvascular endothelial monolayer after severe burn injury. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 1998;78(10):746–748.
36. Bhatia R, Dent C, Topley N, Pallister I. Neutrophil priming for elastase release in adult blunt trauma patients. *J Trauma*. 2006;60(3):590–596.
37. Бабаев А.А., Ежова Г.П., Новиков В.В., Лебедев М.Ю. Мембранная и растворимая формы белка CD50 при ожогах. Вестник ННГУ. Серия – биология. 2005;1(6):252–256.
38. Бабаев А.А., Лебедев М.Ю., Новиков В.В. Сывороточный уровень растворимого CD50 антигена и относительное содержание CD50 положительных мононуклеарных клеток при ожогах. *Медицинская иммунология*. 2006;8(5-6):727–731.
39. Bernasconi S., Matteucci C., Sironi M. et al. Effects of granulocyte-monocyte colony-stimulating factor (GM-CSF) on expression of adhesion molecules and production of cytokines in blood monocytes and ovarian cancer-associated macrophages. *Int. J. Cancer*. 1995;60(3):300–307.
40. Lebedev M. Ju., Krizhanova M.A., Vilkov S.A. et al. Peripheral blood lymphocytes immunophenotype and serum concentration of soluble HLA class I in burn patients. *Burns*. 2003;29(2):123–128.
41. Новиков В.В., Караулов А.В., Барышников А.Ю. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы. *Иммунология*, 2007;4:249–253.
42. Новиков В.В., Караулов А.В., Барышников А.Ю. и др. Особенности структурного состояния пула растворимых форм мембранных антигенов клеток иммунной системы. *Молекулярная медицина*. 2009;4:34–38.
43. Лебедев М.Ю., Сизова Е.Н., Новиков В.В. Содержание растворимых форм CD8 антигена, молекул HLA-I класса и их ассоциатов в сыворотке крови у обожженных пациентов. *Российский иммунологический журнал*. 2008;2 (11):133–134.