

ОСНОВНЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ И ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ПРИ ИСКУССТВЕННОМ КРОВООБРАЩЕНИИ

Сусков С.И., Сускова В.С., Ермакова Л.П., Матвеев Ю.Г., Попцов В.Н., Воронина И.В., Шумаков Д.В.

ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

В процессе искусственного кровообращения и в раннем послеоперационном периоде выявлены основные варианты цитокиновых реакций, определяющих тип органных дисфункций, характер и выраженность которых зависят от тяжести дооперационного иммунодефицита и исходной степени сердечной недостаточности. Подтверждена двухфазная динамика развития системной воспалительной реакции после искусственного кровообращения: повышение уровней провоспалительных цитокинов в первой фазе и сменой их на противовоспалительные цитокины с развитием иммунодепрессии и клеточной анергии во второй фазе, а также ключевая роль IL-1Ra в сдерживании гиперактивации системной воспалительной реакции. Сывороточные уровни IL-6, IL-8, G-CSF, TNF- α и IL-1Ra должны определяться до ИК, через 10–12 часов, 24 часа и 3 суток после ИК и могут быть использованы в качестве прогностических критериев развития послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: кардиохирургия, искусственное кровообращение, цитокины

THE BASIC LAWS AND FEATURES OF CYTOKINE DYNAMICS IN PROCESS AND EARLY TERMS AFTER CARDIOPULMONARY BYPASS

Suskov S.I., Suskova V.S., Ermakova L.P., Matveev Y.G., Poptsov V.N., Voronina I.V., Shumakov D.V.

Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

The basic variants of cytokines reactions defining type of organ dysfunctions are revealed in the course of cardiopulmonary bypass and in the early postoperative period. Their character and expression, depends on gravity preoperative an immunodeficiency and initial degree of heart insufficiency. Diphasic dynamics of development of system inflammatory reaction is confirmed after cardiopulmonary bypass: increase of levels proinflammatory cytokines is in the first phase and anti-inflammatory cytokines with development immunodepression and cellular anergy in is the second phase. Also, key role IL-1Ra is revealed in restraint of hyperactivation of system inflammatory reaction. Blood whey levels IL-6, IL-8, G-CSF, TNF- α and IL-1Ra should be defined to cardiopulmonary bypass, in 10–12 hours, 24 hours and 3 days after cardiopulmonary bypass and may be used as prognostic criteria of development of postoperative complications.

Key words: cardiosurgery, cardiopulmonary bypass, cytokine

Статья поступила в редакцию 20.01.11 г.

Контакты: Сускова Виктория Сергеевна, д. м. н., профессор, зав. лабораторией иммунодиагностики и иммунокоррекции.

Тел. (499) 196-26-61, **e-mail:** sis_tio@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время применение искусственного кровообращения, ставшее неотъемлемой частью кардиохирургии, расширило возможности выполнения сложных операций на сердце, включая трансплантацию сердца, а также возрастные границы хирургического лечения, в том числе больных с сочетанной патологией сердца.

Совершенствование технического обеспечения систем искусственного кровообращения (ИК) позволило улучшить клинические результаты, но не устранило необходимости решения проблем, связанных с нарушением адаптационно-приспособительных реакций организма, которые в условиях ИК находятся в состоянии перенапряжения и возможного срыва, в результате чего допустимые сроки применения ИК ограничены [2, 3, 14, 15].

Работами отечественных и зарубежных авторов установлено, что основными факторами, влияющими на состояние иммунной системы у кардиохирургических больных, оперированных в условиях ИК, являются контакт клеток крови с искусственными поверхностями системы ИК, реперфузионные нарушения и активирующие действия эндотоксинов, в результате которых у 100% больных развивается острый воспалительный ответ [1, 4, 16]. Этот так называемый «постнасосный» воспалительный ответ связывается со следующим за ИК «оглушением» миокарда, респираторным дистресс-синдромом, нарушением почечной функции, панкреатитами, неврологическими и др. нарушениями. В развитии этих осложнений важное значение играют провоспалительные цитокины, которые, по последним данным, обладают значительной кардиоваскулярной активностью, регулируя NO-гомеостаз и опосредуя взаимодействие между лейкоцитами и эндотелием [7, 10, 12].

В последние годы появились новые данные о роли цитокинопосредованных механизмов в развитии хирургической инфекции и полиорганной недостаточности. Показано, что в результате повреждения и/или инфицирования тканей в организме развивается сложный многокомпонентный каскад последовательных реакций, неотъемлемым звеном которых являются цитокины иммунной системы – функциональные молекулы межклеточных взаимодействий в иммунном ответе [5, 9, 17].

Цитокины играют ключевую роль как в развитии защитного воспалительного ответа, так и в регуляции избыточных проявлений системного воспаления. Нарушение цитокинового баланса приводит либо к развитию бактериально-токсического шока и органных дисфункций, что является причиной ранней летальности больных с

гнойно-септическими осложнениями, либо к развитию глубокой иммунодепрессии и анергии, что ведет к формированию поздней полиорганной недостаточности [6, 7, 10, 11].

В этой связи важным становится не только изучение общих закономерностей, но и индивидуальных особенностей динамики цитокинового статуса в процессе и в ранние сроки после ИК, а также факторов, опосредующих эти особенности, что явилось целью проведенных исследований.

Изучение закономерностей цитокиновых реакций при ИК важно для отработки последовательности клинико-иммунологического мониторинга состояния иммунорегуляторных систем, прогнозирования развития послеоперационных осложнений и контроля за эффективностью лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В настоящем исследовании проведен ретроспективный анализ проспективного контролируемого изучения цитокинового статуса 38 из 130 кардиологических больных, поступивших на плановое хирургическое лечение в ФГУ «ФНЦТИО им. академика В.И. Шумакова» МЗ и СР РФ, у которых исследование цитокинового статуса было проведено при подготовке к операции и продолжено в процессе и в ранние сроки после ИК.

Эти больные составили основную группу клинических наблюдений. 20 здоровых доноров крови составили контрольную группу, параметры иммунной системы которых были приняты в качестве нормативных показателей.

Как видно из табл. 1, больные с разной патологией сердца достоверно по возрасту, степени сердечной недостаточности и функциональному классу стенокардии при обследовании до операции, а также по длительности ИК в раннем послеоперационном периоде не различались ($p > 0,05$). У мужчин преобладали операции по реваскуляризации миокарда, тогда как у женщин – операции по реконструкции клапанов сердца.

Изучение динамики цитокиновых параметров проводили по следующей схеме: до ИК, конец ИК, 12 ч, 1-е сут и 2–3-е сут после операции. У 10 больных оценку сывороточных уровней цитокинов проводили также в процессе ИК по схеме: 5 мин ИК, 40 мин ИК, конец ИК, далее по общей схеме. Время ИК варьировалось от 111 мин до 195 мин; ишемия миокарда составила 68–87 мин. Показатели иммунного статуса сравнивались с показателями контрольной группы.

Исследование включало цитокиновые параметры для оценки развития защитной воспалительной реакции и механизмов, сдерживающих гиперактивацию воспалительного ответа.

Таблица 1

Общая характеристика больных, составивших основную группу наблюдений

Показатели		ИБС M ± m (min-max)	ППС M ± m (min-max)	Всего M ± m (min-max)
Количество больных, n		20	18	38
Пол, n (%)	муж.	17 (85,0)	8 (44,4)	25 (65,8)
	жен.	3 (15,0)	10 (55,6)	13 (34,2)
Возраст, лет		54 ± 5,7* (43–73)	56,3 ± 7,8* (47–80)	56,1 ± 6,7* (43–78)
Степень сердечной недостаточности Функциональный класс стенокардии (по NYHA)		НК 2А–2Б* ФК III–IV*	НК 2А–2Б* ФК III–IV*	НК 2А–2Б* ФК III–IV*
Операция в условиях ИК, кол-во		Реваскуляризация миокарда (АКШ), n = 20	Протезирование клапанов (ПК), n = 18	38
Длительность ИК, мин		130 ± 9* (78–182)	123 ± 12* (67–162)	126 ± 13* (67–186)

Примечание. * P > 0,05 – между больными с ИБС и ППС; ППС – приобретенные пороки сердца.

Цитокиновый статус (IL-1Ra, IL-1β, TNF-α, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, INF-γ, G-CSF) оценивали методом ИФА с использованием коммерческих тест-систем («Цитокин», СПб.) в соответствии с протоколом фирмы-производителя. Результаты определяли на спектрофотометре «Пикон» (Россия).

Метод иммуноферментного анализа основан на использовании «сэндвич»-варианта, для реализации которого применялись два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к цитокину. На первой стадии анализа цитокин, содержащийся в калибровочных и исследуемых пробах, связывался с антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. На второй стадии анализа иммобилизованный цитокин взаимодействовал с конъюгатом антител – биотином. На последней стадии в лунку вносили специфический конъюгат. Количество связывающегося конъюгата прямо пропорционально количеству цитокина в исследуемом образце. Во время инкубации с субстратной смесью происходило окрашивание раствора в лунках, степень окраски прямо пропорциональна количеству связавшихся меченых антител. После измерения оптической плотности раствора в лунках спектрофотометрическим методом при длине волны 450 нм по калибровочной кривой рассчитывалась концентрация цитокина в определяемых образцах.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием прикладных программ Statistica 6 (StatSoft, США), Excel (Microsoft, США). При нормальном распределении количественных признаков подсчитывали средние значения (M), ошибки средней (m). При оценке качественных признаков подсчитывались их относительные доли (%). В качестве статистических тестов при нормальном

распределении количественных признаков с равными выборочными дисперсиями использовали t-критерий Стьюдента. Отличия считали значимыми при p < 0,05. Для оценки связи количественных признаков использовались методы линейной регрессии и корреляции (коэффициент корреляции Пирсона).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характер общих закономерностей динамики цитокиновых параметров (IL-1β, IL-1Ra, IL-6, IL-8, G-CSF, TNF-α, IL-10) в процессе искусственного кровообращения и в раннем периоде после ИК, отражающий развитие воспалительной реакции, представлен в табл. 2.

Как видно, усредненные данные дооперационных уровней цитокинов не превышали контрольных значений цитокинов, за исключением исходно повышенных показателей концентрации IL-10.

Через 5 мин ИК быстро нарастали концентрации IL-1β и IL-8, отражающие начало защитной воспалительной реакции в ответ на ИК, с одновременной быстрой продукцией IL-1RA – общебиологической адаптивно-компенсаторной реакцией сдерживания гиперактивации воспалительного процесса, и сохраняющимся уровнем IL-10. В процессе искусственного кровообращения пики нарастания IL-1β, IL-8 и G-CSF отмечались в период – «конец ИК – 12 ч после ИК» с последующим снижением к 1–3-м суткам после ИК.

В процессе ИК и через 1–3 суток после ИК уровни TNF-α и IL-10 не превышали контрольных значений.

Динамика IL-6 и IL-1Ra – антагониста к рецептору IL-1β – имела двухфазный характер: **первый**

Таблица 2

Динамика цитокинов иммунной системы у больных до и после искусственного кровообращения (n = 38)

Параметры, пг/мл	IL-1β	IL-1Ra	IL-6	IL-8	G-CSF	IL-10	TNF-α
Сроки	М ± m	М ± m	М ± m	М ± m	М ± m	М ± m	М ± m
До ИК	68 ± 12	84 ± 18	31 ± 3	39 ± 15	21 ± 7	201 ± 17*	17 ± 3
5' ИК	110 ± 21*	356 ± 45*	18 ± 5	84 ± 17*	33 ± 8	182 ± 8,4*	22 ± 4
40' п/ИК	150 ± 8*	520 ± 150*	128 ± 129*	143 ± 28*	479 ± 127*	94 ± 10	19 ± 7
Конец ИК	160 ± 30*	392 ± 60*	129 ± 22*	154 ± 33*	717 ± 346*	75 ± 4,5	20 ± 3
12 ч. п/ИК	180 ± 53*	235 ± 95*	121 ± 22*	149 ± 32*	437 ± 151	70 ± 5	18 ± 1,4
1 сут п/ИК	80 ± 25*	518 ± 106*	95 ± 6*	95 ± 23*	312 ± 147*	65 ± 4	32 ± 3,5
2–3 сут п/ИК	75 ± 17	406 ± 26*	237 ± 18*	71 ± 21	56 ± 16	61 ± 3,7	20 ± 4
Контр. гр.	57 ± 15	260 ± 60	32 ± 4	57 ± 12	48 ± 15	61 ± 13	28 ± 7

Примечание. * p < 0,05 – по сравнению с контрольной группой.

подъем продукции IL-6 наблюдался во время ИК и 12 ч после ИК (период нарастания миокардиальной недостаточности после пережатия аорты) со снижением к 1-м суткам и **вторым подъемом** ко 2–3-м суткам (периоду развития ранних послеоперационных осложнений и органных дисфункций). **Первое повышение** IL-1Ra соответствовало периоду подключения ИК, второе повышение отмечалось через 2–3 сут – период повышения риска развития послеоперационных осложнений.

Индивидуальный анализ динамики цитокиновых параметров выявил значительную вариабельность цитокиновых параметров как до, так и в процессе ИК. В связи с этим для определения зависимости динамики цитокинов в процессе ИК от дооперационного их уровня больные были разделены на группы с нормальными (N) или повышенными (>N) цитокиновыми параметрами. Оценивали

концентрации (пг/мл) цитокинов до, через 5 мин и в конце ИК (рис. 1). Индивидуальный анализ динамики цитокинов показал, что перед операцией 60–90% больных имели повышенные уровни IL-1β, IL-6, IL-8 и G-CSF, причем у 20–30% из них эти уровни в 10 и более раз превышали нормальные значения. TNF-α у всех больных не превышал нормального уровня (рис. 1A).

Через 5 мин ИК (рис. 1B) отмечалось увеличение числа больных с повышенным уровнем всех цитокинов, в том числе и TNF-α. К концу искусственного кровообращения повышенные уровни цитокинов наблюдались у всех больных.

К концу искусственного кровообращения (рис. 1C) у большинства больных отмечалось нарастание TNF-α, IL-1Ra и IL-8 при сохраняющемся уровне G-CSF и постепенном снижении IL-6 и IL-10, однако не достигающих нормальных значений.

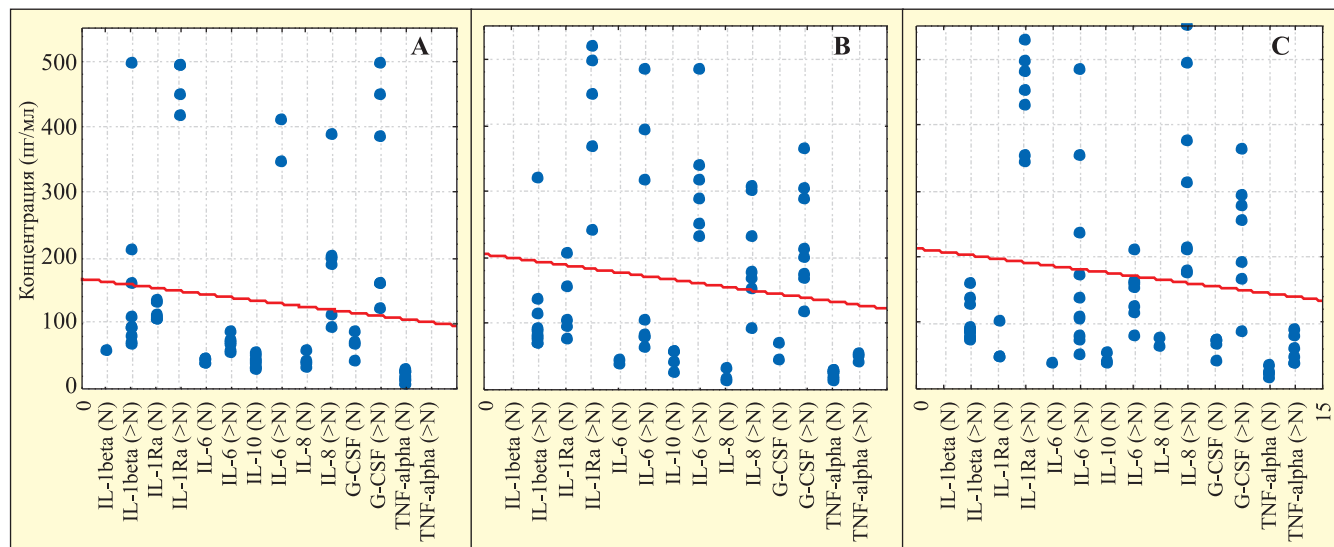


Рис. 1. Индивидуальное распределение больных (•) с нормальными (N) и повышенными (>N) сывороточными уровнями цитокинов до (A), через 5 мин (B) и после (C) ИК

Наблюдающаяся в результате индивидуального анализа вариабельность цитокиновых параметров и повышение концентраций исследуемых цитокинов позволило выявить **особенности и определить основные варианты динамики цитокинов при подключении ИК (рис. 2. (1–4)).**

Первый вариант динамики цитокинового статуса характерен для неосложненного послеоперационного течения при операциях в условиях ИК.

При этом дооперационные показатели цитокинов варьируются в пределах нормативных значений за исключением IL-8. Повышение продукции цитокинов в процессе ИК сдерживается условиями его проведения (гипотермия и др.). К 12 ч после ИК отмечается подъем уровней всех цитокинов (адаптационно-компенсаторная реакция) с нормализацией к 3-м суткам (благоприятный прогноз).

При втором варианте отмечаются исходно высокие уровни провоспалительных цитокинов, в том числе G-CSF, стимулирующего дополнительный выброс нейтрофилов из костного мозга, которые свидетельствуют о наличии хронического воспалительного процесса (бакэндокардит и др.). Уже через 5 мин после начала ИК резко возрастает уровень IL-1Ra и IL-10, что сохраняется до конца ИК при одновременном снижении продукции IL-1β. Резкий подъем IL-1Ra расценивается как сдерживающий механизм воспалительной реакции на ИК. По сравнению с первым вариантом, пик IL-10 и G-CSF сдвигается на «конец ИК», что может указывать на развитие ранних органических дисфункций. Нормализация цитокиновых параметров к концу 1-х суток указывает на обратимость этих дисфункций.

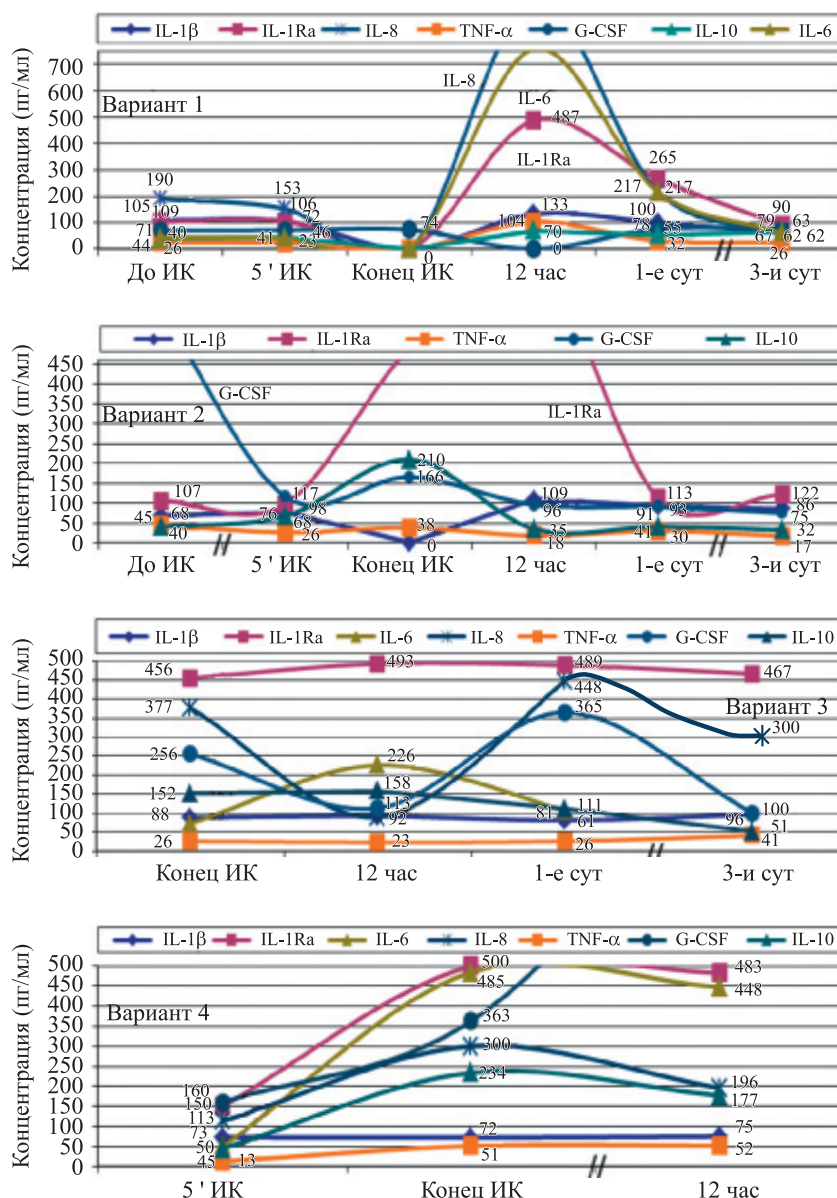


Рис. 2. Основные варианты динамики цитокинового статуса при подключении ИК (n = 38). Варианты: 1. Благоприятный прогноз, n = 15 (40%); 2. Развитие органических дисфункций, n = 9 (22%); 3. Нарастание дыхательной недостаточности, n = 10 (28%); 4. Неблагоприятный прогноз, n = 4 (10%)

При третьем варианте динамики цитокинового статуса в конце ИК определяются высокие уровни IL-1Ra, IL-8, G-CSF. Постоянный высокий уровень IL-1Ra сохраняется на протяжении первых 3 суток послеоперационного периода, тогда как уровни IL-8 и G-CSF после быстрого снижения к 12 часам после ИК вновь резко возрастают к концу 1-х суток и остаются высокими вплоть до 3-х суток. К 12 часам после ИК отмечается возрастание уровня IL-6, отражающего нарушения, связанные с гипоксией миокарда.

Новый подъем IL-8 и G-CSF на постоянно высоком фоне IL-1Ra может служить прогнозом нарастающей дыхательной недостаточности.

При четвертом варианте, характерном для неблагоприятного прогноза, к концу ИК происходит нарастание всех исследуемых цитокинов, сохраняющееся на этих уровнях в последующие сроки наблюдения. Такой вариант наиболее типичен для больных с развитием интраоперационных осложнений.

Изучение общих закономерностей динамики как усредненных показателей, так и индивидуального анализа, наиболее исследованных в клинике цитокинов иммунной системы, обозначаемых как цитокиновый статус, в раннем периоде после операции в условиях искусственного кровообращения позволило выявить наиболее важные информативные параметры (IL-1Ra, IL-6, IL-8, G-CSF) для прогнозирования генерализации воспалительного ответа и развития органных дисфункций при ИК.

Повторное нарастание IL-6 ко 2–3-м суткам и тем более к 5–7-м суткам, которое наблюдалось у 40% больных, можно считать прогностическим параметром высокой вероятности развития инфекционных осложнений.

Таковыми же важными прогностическими параметрами являются IL-8 и G-CSF, раннее повышение уровней которых в процессе искусственного кровообращения может использоваться и служить прогностическим критерием развития тяжелой дыхательной недостаточности в первые 3 суток после ИК, в частности, за счет длительности искусственной вентиляции легких (ИВЛ) или обострения хронических заболеваний верхних дыхательных путей, особенно у больных пожилого возраста.

Эти общие закономерности динамики цитокинов могут быть объяснены с позиций развития ответной воспалительной реакции организма на подключение ИК, характерными проявлениями которой являются:

- продукция хемотаксических факторов (IL-8, молекулы адгезии, CD11b, CD54);
- продукция активных форм кислорода нейтрофилами;
- повышение продукции цитокинов с провоспалительным действием (IL-1 β , IL-6, TNF- α) – универ-

сальных молекул межклеточных взаимодействий, играющих существенную роль в формировании тканевых повреждений, что важно для развития ранних органных дисфункций [4, 13, 16].

Важная роль в регуляции ответной воспалительной реакции, как следует из данных литературы и результатов проведенных нами ранее исследований [8], принадлежит антагонисту IL-1 β – IL-1Ra, который является эндогенным негативным регулятором воспаления. Одной из основных его биологических функций является сдерживание неконтролируемого воспалительного ответа, что объясняет быстрое нарастание его уровня на начальной стадии воспалительной реакции с быстрым последующим снижением. Это позволяет использовать IL-1Ra в качестве важного информативного параметра для прогнозирования генерализации воспалительного ответа, в том числе и при подключении искусственного кровообращения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение общих закономерностей динамики усредненных показателей цитокиновых параметров в процессе ИК и в раннем послеоперационном периоде после ИК подтвердили двухфазную динамику развития системной воспалительной реакции после ИК: повышение уровней провоспалительных цитокинов в первой фазе и сменой их на противовоспалительные цитокины с развитием иммунодепрессии и клеточной анергии во второй фазе, а также ключевую роль IL-1Ra в сдерживании гиперактивации системной воспалительной реакции.

Впервые были определены типы основных вариантов цитокиновых реакций: 1-й – благоприятный прогноз, 2-й – развитие ранних органных дисфункций и риск инфекционных осложнений, 3-й – нарастание дыхательной недостаточности, 4-й – неблагоприятный прогноз после искусственного кровообращения, – которые зависят от тяжести дооперационного иммунодефицита и степени выраженности сердечной недостаточности.

Выявлены наиболее информативные цитокиновые параметры, такие как IL-1Ra, IL-6, IL-8, G-CSF, и оптимальные сроки их определения (до ИК, через 10–12 ч, 24 ч и 3 сут после ИК), которые могут использоваться в качестве прогностических критериев при генерализации воспалительного ответа и развитии органных дисфункций после операций в условиях ИК.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абакумов М.М., Булава Г.В., Боровкова Н.В. и др. Клиническая оценка параметров иммунитета у хи-

рургических больных с синдромом системного воспалительного ответа // Хирургия. 2007. № 8. С. 24–28.

2. Белобородова Н.В., Дмитриева И.Б., Черневская Е.А. Сепсисиндуцированный иммунопаралич: патогенез, диагностика и возможные пути коррекции // Анестезиол.-реаниматол. 2008. № 6. С. 42–48.
3. Бережная Н.И. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы // Цитокины и воспаление. 2007. Т. 6. № 2. С. 26–36.
4. Гусев Е.Ю., Юрченко А.Н., Черешнев В.А. и др. Методология изучения системного воспаления // Цитокины и воспаление. 2008. Т. 7. № 1. С. 15–23.
5. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. 2003. Т. 2. № 3. С. 20–35.
6. Железнякова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций // Цитокины и воспаление. 2009. Т. 8. № 1. С. 10–17.
7. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб., 2008. 550 с.
8. Козлов В.К. Дисфункция иммунной системы в патогенезе сепсиса: возможности диагностики // Цитокины и воспаление. 2006. Т. 5. № 2. С. 15–29.
9. Косякова Н.И., Прохоренко С.В., Прохоренко И.Р. Дисбаланс продукции цитокинов у больных тяжелым хирургическим сепсисом // Иммунология. 2005. Т. 26, № 5. С. 319–321.
10. Останин А.А., Леплина О.Ю., Тихонова М.А. и др. Хирургический сепсис. Ч. I. Иммунологические маркеры системной воспалительной реакции. Вестн. хирургии. 2002. 161 (3). С. 101–107.
11. Axelsson J., Ferreira M., Adolfsson L. et al. Cytokines in Blood from Septic Patients Interact With Surface-Immobilized Heparin // ASAIO J. 2010. Vol. 56 (1). P. 48–51.
12. Cinel I., Steven M. Opal, Molecular Biology of Inflammation and Sepsis, Crit Care Med. 2009. Vol. 37 (1). P. 291–304.
13. Eppinger M.J., Ward P.A., Boiling S.F., Deeb G.M. Regulatory effects of interleukin-10 on lung ischemia-reperfusion injury // J Thorac Cardiovasc Surg. 1996. Vol. 112. P. 1301–1305.
14. Krane M., Mazzitelli D., Schreiber U. et al. Lifebridge B2T-A New Portable Cardiopulmonary Bypass System // ASAIO J. 2010. Vol. 56 (1). P. 52–56.
15. Matveev Yu.G., Suskova V.S. et al. Cardiopulmonary bypass with leukocyte filter: reduction in the systemic inflammatory response syndrome // 7-th Symposium of World artificial organ, immunology and Transplantation society (Waits). Russia., St.-Petersburg, 2005. P. 59–60.
16. Taylor K.M. SIRS – the systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. Ann. Thorac. Surg. 1996. Vol. 61. P. 1607–1608.
17. Van der Poll T., Van Deventer S.J.H. Bacterial sepsis and septic shock. Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis. Inf. Dis. Clinics of North America 1999. Vol. 13 (2). P. 413–426.

КАЛЕНДАРЬ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ НА 2011 ГОД

Дата	Мероприятие	Место проведения; организация, ответственная за проведение
30–31 мая 2011 г.	III Всероссийская конференция с международным участием «Донорство органов – ключевая проблема трансплантологии»	г. Москва ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» 123182, ул. Щукинская, 1 Тел.: (499)196-18-03 (499)190-38-77 e-mail: transplantology@mail.ru
9 ноября 2011 г.	Вторые Шумаковские чтения «Трансплантология и искусственные органы» (к 80-летию В.И. Шумакова)	г. Москва ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» 123182, ул. Щукинская, 1 Тел.: (499)196-18-03 (499)190-38-77 e-mail: transplantology@mail.ru