

DOI: 10.15690/vramn772

М.Ю. Лебедев¹, М.Н. Шолкина¹, Д.В. Новиков², С.В. Шумилова², В.В. Новиков², А.В. Караулов^{2, 3}

¹ Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр,
Нижний Новгород, Российская Федерация

² Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского,
Нижний Новгород, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
Москва, Российская Федерация

Сывороточное содержание растворимых молекул CD25 и CD95 у ожоговых больных

Обоснование. Ожоговая травма сопровождается модуляцией многих звеньев иммунитета, в том числе системой регуляции, в состав которой входят растворимые формы лейкоцитарных дифференцировочных молекул. Ранее у ожоговых больных были обнаружены изменения в сывороточном содержании растворимых дифференцировочных молекул CD25 (sCD25) и CD95 (sCD95). Несмотря на наличие данных об изменении сывороточного содержания растворимых молекул CD25 и CD95 в крови пациентов с ожоговой травмой, отсутствуют данные о том, какими клетками они продуцируются. **Цель исследования** — провести анализ сывороточного уровня молекул sCD25 и sCD95 в крови пациентов в остром периоде ожоговой травмы в сопоставлении с популяционным составом клеток периферической крови с целью получения данных о типах клеток, продуцирующих молекулы sCD25 и sCD95. **Методы.** Исследованы образцы крови 24 тяжело обожженных пациентов в возрасте от 16 до 77 лет. Определение сывороточного содержания молекул sCD25 и sCD95 проводили иммуноферментным методом. Количество CD45⁺CD25⁺ лимфоцитов, CD45⁺CD95⁺ клеток, CD14⁺CD95⁺ моноцитов, CD16b⁺CD95⁺ нейтрофилов и RFMI (relative mean fluorescence intensity) оценивали с помощью точной цитофлуорометрии. **Результаты.** В первые пять суток от момента ожога сывороточное содержание sCD25 и sCD95 имело тенденцию к повышению. Содержание молекул sCD25 как у выживших, так и погибших больных не зависело от относительного содержания CD45⁺CD25⁺ лимфоцитов, индекса RFMI, но коррелировало с абсолютным содержанием лимфоцитов и лейкоцитов. Сывороточный уровень молекул sCD95 обнаруживал зависимость от абсолютного содержания нейтрофилов и лейкоцитов у выживших больных и абсолютного содержания лимфоцитов, нейтрофилов и лейкоцитов — у погибших. **Заключение.** Полученные данные позволяют заключить, что лимфоциты в раннем периоде ожоговой болезни являются основными клетками-продуцентами sCD25 и влияют на повышение их содержания в сыворотке крови не за счет изменения плотности экспрессии на их мембране молекул CD25 с последующим усилением шеддинга, а путем увеличения количества CD25-положительных клеток. Основными клетками-продуцентами молекул sCD95 у выживших больных в раннем периоде ожоговой болезни, вероятно, являются нейтрофилы и лимфоциты, у погибших — нейтрофилы.

Ключевые слова: растворимые дифференцировочные молекулы, sCD25 (sIL-2R), sCD95 (sFas), ожоговая болезнь.

(Для цитирования): Лебедев М.Ю., Шолкина М.Н., Новиков Д.В., Шумилова С.В., Новиков В.В., Караулов А.В. Сывороточное содержание растворимых молекул CD25 и CD95 у ожоговых больных. *Вестник РАМН.* 2017;72 (4):276–281. doi: 10.15690/vramn772)

Обоснование

Тяжесть состояния больного после ожоговой травмы, высокая частота присоединения посттравматических инфекций во многом определяются состоянием иммунной системы организма пострадавшего [1]. В регуляции иммунитета наряду с другими белками участвуют растворимые дифференцировочные молекулы, продуцируемые клетками иммунной системы [2]. Так, в крови присутствуют растворимые формы молекул CD25 (sCD25). В мембранной форме они присутствуют на активированных лимфоцитах, в том числе на регуляторных Т клетках. Молекула CD25 (IL-2R) представляет собой альфа-цепь рецептора интерлейкина 2. При активации лимфоцитов происходит увеличение мембранной экспрессии CD25.

Растворимые молекулы CD25 продуцируются активированными лимфоцитами. Сывороточный уровень sCD25 служит маркером их активации при различных патологических состояниях, в том числе при механической и ожоговой травме [2–4]. Взаимодействуя с интерлейкином 2, растворимые молекулы sCD25 по принципу обратной связи тормозят иммунные реакции, ограничивая чрезмерно развитый иммунный ответ при

его гиперактивации. В связи с этим молекулы sCD25 рассматривают в качестве фактора супрессии иммунного ответа [5].

Молекула CD95 (Fas) модулирует апоптоз клеток и также служит маркером активации лимфоцитов. CD95 — это мембранный белок I типа с молекулярной массой 43 кДа, который является представителем семейства рецептора фактора некроза опухоли и имеет в своем составе домен смерти [6]. Данная молекула экспрессируется у человека на кортикальных тимоцитах, активированных Т и В лимфоцитах, моноцитах и нейтрофилах. Кроме того, вне иммунной системы CD95 определяется на различных типах нормальных человеческих клеток [7, 8].

Существует растворимая форма Fas-молекулы (sFas/sCD95). Описано несколько вариантов функциональных молекул sFas, которые образуются за счет альтернативного сплайсинга матричной РНК Fas [9, 10]. Известно 3 альтернативных варианта мРНК, кодирующих мембранные молекулы CD95, и 13 вариантов мРНК, кодирующих различные по строению молекулы sFas. Среди них выделяют мРНК доминирующей формы sFas (Fas TMDel) и мРНК нескольких минорных форм, образующихся за счет единичных или комбинированных

делений различных экзонов. Все растворимые формы Fas-молекулы, не содержащие домен смерти, блокируют апоптоз, индуцированный Fas-лигандом в Fas-позитивных клетках [11]. Несмотря на наличие данных об изменении сывороточного содержания растворимых молекул CD25 и CD95 в крови пациентов с ожоговой травмой, отсутствуют данные о том, какими клетками они продуцируются.

Цель исследования — провести анализ сывороточного уровня молекул sCD25 и sCD95 в крови пациентов в остром периоде ожоговой травмы в сопоставлении с изучением популяционного состава клеток периферической крови с целью получения данных о типах клеток, продуцирующих молекулы sCD25 и sCD95.

Методы

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное исследование «случай-контроль», в котором две подгруппы больных с термической травмой сравнивались с группой здоровых добровольцев.

Критерии соответствия

В исследование включали пациентов с термической травмой в возрасте от 16 до 77 лет (в среднем 48 лет) и площадью ожогов от 15 до 80% поверхности тела.

Условия проведения

Исследование проведено на базе Приволжского федерального медицинского исследовательского центра (Нижний Новгород).

Анализ в подгруппах

Группу I (n=18) составили пациенты с термической травмой (площадь ожогов до 80% поверхности тела),

выжившие в течение первых пяти дней после получения травмы.

Группу II (n=6) составили пациенты с термической травмой (площадь ожогов до 80% поверхности тела), погибшие в течение первых пяти дней после получения травмы.

Группу III составили 15 здоровых добровольцев сопоставимого возраста (в среднем 48 лет).

Продолжительность исследования

Биоматериал брали ежедневно однократно в течение 5 дней от момента травмы (или до момента гибели пациента в тех случаях, когда пациент погибал ранее чем через 5 дней). Включение пациентов в исследование и набор материала проходили в течение 2013–2015 гг.

Описание медицинского вмешательства

Все пациенты получали лечение, включающее оперативные вмешательства и медикаментозную терапию. Специфических иммуномодуляторов не использовали. Сыровотку крови забирали в утренние часы одновременно с плановыми анализами, начиная с первых суток от момента травмы. Исследования проводили в динамике в течение 5 дней от момента травмы (или до момента гибели пациента).

Исходы исследования

Исходом исследования являлись ежесуточное определение уровня растворимых молекул Fas и CD25 и оценка количественного содержания популяций клеток крови у выживших и погибших больных в первые 5 суток от момента получения ожоговой травмы.

Методы регистрации исходов

Определение молекул sFas и sCD25 проводили иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител серии ИКО-160 и ИКО-105, как опи-

M.Ju. Lebedev¹, M.N. Sholkina¹, D.V. Novikov², S.V. Shumilova², V.V. Novikov², A.V. Karaulov^{2,3}

¹ Volga Federal Medical Research Center, Nizhny Novgorod, Russian Federation

² N.I. Lobachevskiy National Research Nizhny Novgorod State University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

³ I.M. Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Soluble CD25 and CD95 Molecules Level at Burns

Background: Burn injury is accompanied by modulation of the many components of immunity, including the system regulation, which includes soluble forms of leukocyte differentiation molecules. Earlier in burn patients, we detected changes in serum levels of soluble differentiation molecules CD25 (sCD25) and CD95 (sCD95). Despite the existence of data on change of serum level of the soluble molecules CD25 and CD95 in the blood of patients with a burn trauma, there are no data on particular cell producers. **Aims:** To conduct the analysis of serum level of the molecules sCD25 and sCD95 in the blood of patients with acute burn trauma in comparison with peripheral blood cells composition to obtain data on the types of cells that produce the molecules sCD25 and sCD95. **Materials and methods:** Blood samples from 24 heavily burnt patients aged 16 to 77 years were studied. Determination of sCD25 and sCD95 molecules serum levels was performed by ELISA. Number of CD45⁺CD25⁺ lymphocytes, CD45⁺CD95⁺ cells, CD14⁺CD95⁺ monocytes, CD16b⁺CD95⁺ neutrophils, and RFMI (relative mean fluorescence intensity) was evaluated by flow cytometry. **Results:** In the first five days of the date of burn sCD25 and sCD95 serum levels tended to increase. sCD25 molecules contents in the blood of surviving and dead patients did not depend on the relative content of CD45⁺CD25⁺ lymphocytes, RFMI index, but correlated with the absolute level of lymphocytes and leukocytes. Serum levels of sCD95 molecules showed the dependence on the absolute neutrophil count and leukocytes in the survivors and on the absolute content of lymphocytes, neutrophils, and leukocytes in patients who died. **Conclusions:** The findings suggest that the lymphocytes in the early period of burn disease are the main cells-producers of sCD25 and affect the increase of its content in the blood serum not due to changes in the density of CD25 molecules expression on their membrane followed by increased shedding but by increasing the number of CD25 positive cells. The main cells-producers of sCD95 molecules for survivors in the early period of burn disease are likely to be the neutrophils and lymphocytes; in the dead patients, the main producers are neutrophils.

Key words: CD25, CD95, burns.

(For citation: Lebedev MJu, Sholkina MN, Novikov DV, Shumilova SV, Novikov VV, Karaulov A.V. Soluble CD25 and CD95 Molecules Level at Burns. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72 (4):276–281. doi: 10.15690/vramn772

сано ранее [12, 13]. Результаты выражали в условных единицах (U/ml). В качестве контроля использовали сыворотку 15 здоровых доноров сопоставимого возраста.

Содержание основных популяций лимфоцитов, а также активированных лимфоцитов и активированных нейтрофилов и моноцитов проводили методом многоцветного анализа на цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, США) с использованием моноклональных антител производства Beckman Coulter. Исследовали количество CD45⁺CD25⁺ лимфоцитов, CD45⁺CD95⁺ клеток, CD14⁺CD95⁺ моноцитов, CD16b⁺CD95⁺ нейтрофилов. Результаты выражали в процентах и в относительных показателях интенсивности флуоресценции (relative mean fluorescence intensity, RFMI).

Этическая экспертиза

Локальный этический комитет при ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России одобрил проведение настоящего исследования (протокол заседания № 3 от 06.03.2013).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывали.

Методы статистического анализа данных

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ SPSS-14. Для оценки значимости различий выборочных совокупностей использованы критерии непараметрической статистики, в качестве нижней границы достоверности принят уровень $p < 0,05$. При анализе взаимосвязей использовали коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Изучение иммунологических параметров в периферической крови проводили у 24 пациентов с термической травмой в возрасте от 16 до 77 лет (в среднем 48 лет), IIIБ и IV степени ожога и площадью ожогов от 15 до 80% поверхности тела. У 6 больных ожоговая болезнь привела к летальному исходу.

Основные результаты исследования

У пациентов с ожогами среднее сывороточное содержание исследуемых растворимых молекул sCD25 и sCD95 не имело статистически значимых отличий от нормы (табл. 1). Вместе с тем обнаруживалась тенденция

к повышению сывороточных уровней молекул sCD25 и sCD95.

В образцах крови пациентов, у которых ожоговая болезнь привела к летальному исходу (группа II), по сравнению с выжившими пациентами (группа I) имелась тенденция к повышению в крови как содержания молекул sCD25 (650,2±268,0 и 543,5±104,3 U/ml соответственно), так и уровня sCD95 (549,2±415,2 и 439,3±171,3 U/ml соответственно). Кроме того, у 3 пациентов регистрировался достоверно высокий уровень исследуемых показателей по сравнению с донорами (группа III). Среди них 1 пациент выжил (пациентка А., 55 лет, содержание sCD95 2377,4±260,9 U/ml, sCD25 — 1935,7±282,1 U/ml); 2 пациентов погибли на четвертые сутки от момента травмы (пациентка З., 62 года, sCD95 — 1589,4±274,6 U/ml, sCD25 — 1655,4±204,5 U/ml и пациент К., 60 лет, sCD95 — 1728,34±247,1 U/ml, sCD25 — 1449,0±161,2 U/ml соответственно). Достоверно выяснить причину подобного увеличения концентрации растворимых молекул не удалось, и поэтому эти пациенты были исключены из дальнейшего статистического анализа.

Корреляционный анализ показал наличие достоверной положительной взаимосвязи между содержанием молекул sCD95 и sCD25 у выживших ($r=0,58, p<0,01$), при этом у пострадавших, для которых ожоговая болезнь закончилась летальным исходом, подобной взаимосвязи не наблюдалось.

Исследование CD45⁺CD25⁺ лимфоцитов в первые пять суток от момента травмы показало, что число исследуемых клеток было относительно стабильным показателем и не имело статистически достоверных отличий относительно контроля (16,9±3,8 и 15,9±3,1% соответственно). Индекс RFMI также не отличался от индекса здоровых добровольцев (5,25±2,3 и 5,1±1,4 соответственно). Не выявлено достоверных взаимоотношений между относительным числом CD25⁺ лимфоцитов, индексом RFMI и содержанием в сыворотке крови молекул sCD25. Вместе с тем ожоговая болезнь протекает на фоне увеличения количества лейкоцитов в крови и резких изменений лейкоцитарной формулы, в исследуемый период нами был выявлен лейкоцитоз у всех пациентов. Одновременно определялась относительная лимфопения, но абсолютное число лимфоцитов было в пределах нормальных значений. Корреляционный анализ показал достоверные взаимосвязи между сывороточным содержанием молекул sCD25, с одной стороны, и количеством лейкоцитов ($r=0,37, p<0,01$), лимфоцитов ($r=0,31, p<0,05$) — с другой.

Проведено также сравнительное исследование числа CD45⁺CD95⁺ лимфоцитов, CD14⁺CD95⁺ моноцитов

Таблица 1. Содержание sCD25 и sCD95 в сыворотке крови пациентов с ожогами в первые пять суток от момента термической травмы (U/ml)

Группа	Сутки после травмы	sCD25		sCD95	
Доноры		403,9±83,3		384,2±111,2	
Пациенты с ожогами		Умершие	Выжившие	Умершие	Выжившие
	1	668,4±269,7	539,9±106,1	547,1±419,2	444,2±181,9
	2	658,8±265,2	570,2±104,6	542,4±402,4	440,2±169,1
	3	640,1±266,3	561,2±102,0	556,3±418,6	437,1±168,1
	4	634,7±231,4	524,5±103,7	552,1±417,4	431,7±170,5
	5	652,4±307,4	522,1±105,4	547,3±418,4	446,7±166,9

Таблица 2. Иммунофенотип лейкоцитов периферической крови здоровых доноров и больных в первые 5 суток от момента термической травмы

Популяция клеток	Здоровые добровольцы		Больные после ожоговой травмы	
	%	RMFI	%	RMFI
CD45 ⁺ CD25 ⁺ лимфоциты	15,9±3,1	5,1±1,4	16,9±3,8	5,3±2,3
CD45 ⁺ CD95 ⁺ лимфоциты	10,2±1,5	15,8±2,5	10,0±1,6	18,1±6,0
CD14 ⁺ CD95 ⁺ моноциты	96,9±3,4	8,3±1,9	77,0±4,9	10,8±3,9
CD16b ⁺ CD95 ⁺ нейтрофилы	100,0	28,5±2,5	94,0±5,6	13,8±8,6

и CD16b⁺CD95⁺ нейтрофилов. У здоровых добровольцев количество CD45⁺CD95⁺ лимфоцитов было значительно ниже, чем число CD95⁺ моноцитов и нейтрофилов (табл. 2). Относительное содержание CD16b⁺CD95⁺ нейтрофилов приближалось к 100%. У здоровых добровольцев экспрессия молекул CD95 (по индексу RMFI) была максимально высокой на мембране нейтрофилов (28,5±2,5), затем на мембранах лимфоцитов (15,8±2,5) и моноцитов (8,3±1,9), что совпадает с данными, полученными W. Liles и соавт. [14].

В первые пять суток от момента ожоговой травмы достоверных изменений числа CD95⁺ лимфоцитов и моноцитов в периферической крови обнаружено не было, но выявлена тенденция к увеличению у них индекса RMFI, что отражает увеличение плотности экспрессии молекул CD95 на мембране и активацию клеточного звена иммунной системы в ответ на ожоговую травму в раннем посттравматическом периоде. Количество CD95⁺ нейтрофилов и уровень экспрессии на них молекул Fas имели тенденцию к снижению. Различий между содержанием популяций CD95⁺ лейкоцитов в крови погибших и выживших больных не обнаружено. Анализ корреляционных взаимоотношений между содержанием в сыворотке крови sCD95 молекул, числом клеток в протестированных популяциях CD95⁺ лейкоцитов и показателем RMFI достоверных взаимосвязей не выявил, что указывает на отсутствие взаимосвязей между процессами образования мембранных и растворимых форм молекул CD95 при ожогах.

В исследованный период ожоговой болезни одновременно с лейкоцитозом и относительной, но не абсолютной лимфопенией наблюдались абсолютные нейтрофилез и моноцитопения. В группе выживших пациентов выявлена достоверная положительная взаимосвязь между сывороточным содержанием sCD95 и количеством лейкоцитов ($r=0,37, p<0,01$), а также нейтрофилов ($r=0,34, p<0,05$). У погибших тяжелообожженных выявлены положительные корреляционные взаимоотношения между уровнем в крови sCD95 и числом лейкоцитов ($r=0,91, p<0,01$), абсолютным количеством нейтрофилов ($r=0,88, p<0,01$) и лимфоцитов ($r=0,76, p<0,01$).

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

По результатам исследования показано, что в первые 5 суток от момента ожога сывороточное содержание растворимых молекул CD25 и CD95 имело тенденцию к повышению. Как у выживших, так и погибших больных содержание молекул sCD25 не зависело от относительного содержания CD45⁺CD25⁺ лимфоцитов, индекса RMFI. Однако оно коррелировало с абсолютным содержанием лимфоцитов и лейкоцитов. Сывороточный уровень мо-

лекул sCD95 у выживших больных обнаруживал зависимость от абсолютного содержания нейтрофилов и лейкоцитов: у погибших больных он был связан с абсолютным содержанием лимфоцитов, нейтрофилов и лейкоцитов.

Обсуждение основного результата исследования

Наши предыдущие исследования сывороточного содержания растворимых форм мембранных молекул на протяжении всего периода тяжелой ожоговой болезни показали, что при длительных интервалах между исследованиями уровень изучаемых показателей может резко изменяться (в несколько раз) [12, 15]. Ежедневный мониторинг содержания sCD25 и sCD95 в крови показал, что только у 1 пациента (с благоприятным исходом ожоговой болезни) уровень sCD95 отличался более чем на 40% по сравнению с предыдущими сутками. Для молекул sCD25 ежесуточные изменения были незначительны и составляли в среднем 5–15% (для всех групп обследованных). Вместе с тем одновременно с незначительными суточными колебаниями изначальные уровни исследуемых молекул уже в первые сутки с момента травмы могли значительно различаться и быть как ниже показателей здоровых доноров, так и значительно их превосходить. В первую очередь это относится к сывороточному содержанию sCD95 в образцах сыворотки крови пациентов, у которых ожоговая травма привела к летальному исходу. Таким образом, в первые 5 суток от момента термической травмы сывороточный уровень молекул sCD95 и sCD25 является довольно стабильным показателем. Отсутствие достоверных изменений (наличие только тенденций к увеличению) может объясняться различным содержанием исследуемых молекул в крови до получения ожоговой травмы, то есть зависит от преморбидного фона пострадавших.

Поскольку корреляционный анализ показал наличие достоверной положительной взаимосвязи между содержанием молекул sCD95 и sCD25 только у выживших пациентов, можно предположить, что процессы патогенеза ожоговой травмы, приводящие к гибели больного в ранние сроки от момента ее получения, сопровождаются нарушениями механизмов активации иммунных клеток, в частности последовательностью ее развития. Известно, что молекула CD25 экспрессируется на клетках лимфоидного ряда, причем уровень экспрессии увеличивается при развитии активационных процессов [6]. Активация клеток также сопровождается увеличением экспрессии молекул CD95. При этом молекула CD95 (Fas) обнаруживается на мембранах как лимфоцитов, так и моноцитов и нейтрофилов периферической крови и целого ряда клеток, не относящихся к иммунной системе [14]. Вероятно, любые типы CD95⁺ клеток могут рассматриваться как клетки-продуценты различных форм sCD95, обнаруживаемых в сыворотке крови.

В то же время связь между сывороточным содержанием молекул sCD25, количеством лейкоцитов и лимфоцитов свидетельствует о том, что лимфоциты в раннем периоде ожоговой болезни, являясь основными клетками-продуцентами sCD25, влияют на изменение содержания последнего в сыворотке крови не за счет изменения плотности экспрессии на мембране CD25 рецептора (усиления шеддинга), но преимущественно благодаря своей численности.

Известно, что экспрессия молекул CD95 на лимфоцитах и моноцитах зависит от степени их активации, тогда как нейтрофилы экспрессируют мембранный Fas вне зависимости от их функционального состояния [16, 17]. Выявленное в настоящей работе наличие положительной корреляционной взаимосвязи между сывороточным уровнем sCD95 и числом лейкоцитов свидетельствует о том, что клетки гемопоэтического ряда могут являться продуцентами sCD95. Нейтрофилы как представители естественного иммунитета сразу после получения ожоговой травмы первыми запускают воспалительные и иммунные процессы. Высокая чувствительность нейтрофилов к Fas-зависимому апоптозу [14] позволяет предположить, что одной из стратегий выживания нейтрофилов является усиление синтеза ими растворимых молекул CD95, предотвращающих механизм гибели как самих нейтрофилов, так и других иммунокомпетентных клеток. Вероятно, часть пула молекул sCD95 в периферической крови может появляться в результате массовой гибели нейтрофилов в очаге воспаления (ожоговой ране) как по механизму некроза, так и апоптоза [18]. Многочисленность популяции нейтрофилов позволяет рассматривать их как наиболее вероятный источник молекул sCD95 на ранних сроках ожоговой болезни. В то же время отсутствие взаимоотношений между уровнем sCD95 в кровотоке и абсолютным количеством моноцитов, видимо, связано с малочисленностью последних в ранние сроки после термического поражения и указывает на незначительность роли этих клеток в образовании сывороточного пула sCD95 молекул на раннем этапе ожоговой болезни.

Ограничения исследования

Основным ограничением исследования является анализ сывороточного уровня растворимых дифферен-

цированных молекул CD25 и CD95 и иммунофенотипа периферической крови у больных с тяжелыми ожогами в первые 5 суток после получения ожоговой травмы. Исследование проведено на 24 больных, в одном медицинском исследовательском учреждении, не являлось рандомизированным мультицентровым, но репрезентативным для анализа патогенетических особенностей тяжелой ожоговой болезни.

Заключение

Суммируя полученные результаты, можно заключить, что в первые 5 суток от момента ожоговой травмы сывороточное содержание как sCD25, так и sCD95 молекул является довольно стабильным показателем, очень незначительно изменяющимся при ежесуточном тестировании. Лимфоциты в раннем периоде ожоговой болезни служат основными клетками-продуцентами sCD25 и влияют на повышение его содержания в сыворотке крови не за счет изменения плотности экспрессии на их мембране молекул CD25 с последующим усилением шеддинга, а путем увеличения количества CD25-положительных клеток. У выживших больных основными клетками-продуцентами молекул sCD95 в раннем периоде ожоговой болезни являются нейтрофилы и лимфоциты, у погибших больных основными продуцентами служат нейтрофилы. Остальные популяции клеток не вносят существенного вклада в продукцию растворимых молекул CD95.

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке гранта Российской государственной академии наук (грант №16-14-10179).

Конфликт интересов

Авторы подтвердили отсутствие конфликтов интересов в отношении проведенного исследования и настоящей статьи, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Jewo PI, Fadeyibi IO. Progress in burns research: a review of advances in burn pathophysiology. *Ann Burns Fire Disasters*. 2015;28(2):105–115.
- Teodorczyk-Injeyan JA, McRitchie DI, Peters WJ, et al. Expression and secretion of IL-2 receptor in trauma patients. *Ann Surg*. 1990;212(2):202–208. doi: 10.1097/0000658-199008000-00015.
- Walsh DS, Siritongtaworn P, Pattanapanyasat K, et al. Lymphocyte activation after non-thermal trauma. *Br J Surg*. 2000;87(2):223–230. doi: 10.1046/j.1365-2168.2000.01341.x.
- Teodorczyk-Injeyan JA, Sparkes BG, Lalani S, et al. IL-2 regulation of soluble IL-2 receptor levels following thermal injury. *Clin Exp Immunol*. 1992;90(1):36–42. doi: 10.1111/j.1365-2249.1992.tb05828.x.
- Teodorczyk-Injeyan JA, Sparkes BG, Mills GB, Peters WJ. Immunosuppression follows systemic T lymphocyte activation in the burn patient. *Clin Exp Immunol*. 1991;85(3):515–518. doi: 10.1111/j.1365-2249.1991.tb05759.x.
- Barclay AN, Birkeland ML, Brown MH, et al, editors. The Leucocyte antigen facts book. London, UK: Academic Press; 1993. 424 p.
- Debatin KM, Goldmann CK, Bamford R, et al. Monoclonal-antibody-mediated apoptosis in adult T-cell leukaemia. *Lancet*. 1990;335(8688):497–500. doi: 10.1016/0140-6736(90)90735-N.
- Ricci-Vitiani L, Conticello C, Zeuner A, De Maria R. CD95/CD95L interactions and their role in autoimmunity. *Apoptosis*. 2000;5(5):419–424. doi: 10.1023/A:1009668212375.
- Hughes DP, Crispe IN. A naturally occurring soluble isoform of murine Fas generated by alternative splicing. *J Exp Med*. 1995;182(5):1395–1401. doi: 10.1084/jem.182.5.1395.
- Cascino I, Fiucci G, Papoff G, Ruberti G. Three functional soluble forms of the human apoptosis-inducing Fas molecule are produced by alternative splicing. *J Immunol*. 1995;154(6):2706–2713.
- Hosaka N, Oyaizu N, Kaplan MH, et al. Membrane and soluble forms of Fas (CD95) and Fas ligand in peripheral blood mononuclear cells and in plasma from human immunodeficiency virus-infected persons. *J Infect Dis*. 1998;178(4):1030–1039. doi: 10.1086/515700.
- Lebedev MJ, Ptitina JS, Vilkov SA, 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. doi: 10.1016/S0305-4179(01)00036-5.

13. Novikov VV, Egorova NI, Kurnikov GYu, et al. Serum levels of soluble HLA and IL-2R molecules in patients with urogenital chlamydia infection. *Adv Exp Med Biol.* 2007;601:285–289. doi: 10.1007/978-0-387-72005-0_30.
14. Liles WC, Kiener PA, Ledbetter JA, et al. Differential expression of Fas (CD95) and Fas ligand on normal human phagocytes: Implications for the regulation of apoptosis in neutrophils. *J Exp Med.* 1996;184(2):429–440. doi: 10.1084/jem.184.2.429.
15. Lebedev MJ, Egorova NI, Sholkina MN, et al. Serum levels of different forms of soluble CD38 antigen in burned patients. *Burns.* 2004;30(6):552–556. doi: 10.1016/j.burns.2004.01.029.
16. Iwai K, Miyawaki T, Takizawa T, et al. Differential expression of Bcl-2 and susceptibility to anti-Fas-mediated cell death in peripheral blood lymphocytes, monocytes, and neutrophils. *Blood.* 1994;84(4):1201–1208.
17. Kiener PA, Davis PM, Starling GC, et al. Differential induction of apoptosis by Fas-Fas ligand interactions in human monocytes and macrophages. *J Exp Med.* 1997;185(8):1511–1516. doi: 10.1084/jem.185.8.1511.
18. Savill J. Apoptosis in resolution of inflammation. *J Leukoc Biol.* 1997;61(4):375–380.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Лебедев Михаил Юрьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник группы иммунологии ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России
Адрес: 603155, Нижний Новгород, В. Волжская набережная, д. 18/1, **тел.:** +7 (951) 908-13-42, **e-mail:** miklgito@mail.ru, **SPIN-код:** 6801-2854, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5596-2619>

Шолкина Маргарита Николаевна, кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики клинико-иммунологической лаборатории ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России

Адрес: 603155, Нижний Новгород, В. Волжская набережная, д. 18/1, **тел.:** +7 (831) 436-62-40, **e-mail:** msholkina@inbox.ru, **SPIN-код:** 9563-6356, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0258-3847>

Новиков Дмитрий Викторович, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Центра молекулярной биологии и биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

Адрес: 603950, Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23, **тел./факс:** +7 (831) 419-90-64, **e-mail:** novikov.dv75@mail.ru, **SPIN-код:** 6801-1613, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7049-6935>

Шумилова Светлана Викторовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Центра молекулярной биологии и биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

Адрес: 603950, Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23, **тел./факс:** +7 (831) 419-90-64, **e-mail:** swetlana.shumilova@gmail.com, **SPIN-код:** 9562-9450, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2727-2888>

Новиков Виктор Владимирович, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой молекулярной биологии и биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

Адрес: 603950, Нижний Новгород, ГСП-20, пр. Гагарина, д. 23, **тел./факс:** +7 (831) 462-32-16, **e-mail:** mbre@mail.ru, **SPIN-код:** 5492-7871, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2449-7213>

Караулов Александр Викторович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (495) 635-13-73, **e-mail:** drkaraulov@mail.ru, **SPIN-код:** 4122-5565, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-1930-5424>