

ЭКСПРЕССИЯ HLA-DR НА МОНОЦИТАХ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Соловьева И.Г., Егоров Д.Н. *, Черенкова М.М. *,
Вардосанидзе К.В. *, Черных Е.Р., Абрамов В.В.

ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН, г. Новосибирск;

* Городская клиническая больница №1, г. Новосибирск, Россия

Резюме. В настоящем исследовании показано, что у больных, радикально оперированных по поводу рака желудка, низкий уровень экспрессии HLA-DR на моноцитах периферической крови сопряжен с осложненным течением послеоперационного периода и худшими результатами четырехлетней выживаемости. Уровень указанной экспрессии до операции положительно коррелирует с уровнем надсегментарной симпатической активности. В то же время, после радикальной операции по поводу рака желудка у пациентов с высокой надсегментарной симпатической активностью регистрируются достоверно более низкие параметры экспрессии HLA-DR на моноцитах, более частое развитие послеоперационных воспалительных осложнений (20,1% и 7,8%, $p < 0,01$) и более низкие показатели трех- (61,5% и 78,7%, $p < 0,05$) и пятилетней (54,7% и 78,7%, $p < 0,01$) выживаемости в сравнении с пациентами с низкой надсегментарной симпатической активностью.

Ключевые слова: моноциты, HLA-DR-экспрессия, рак желудка, вегетативная нервная система.

Solovjeva I.G., Egorov D.N., Cherenkova M.M., Vardosanidze K.V., Chernih E.R., Abramov V.V.

HLA-DR EXPRESSION ON BLOOD MONOCYTES IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

Abstract. In the present study it has been shown that low level of blood monocytes HLA-DR expression is associated with postoperative infectious complications and worst 4-year survival in patients radically operated apropos of gastric cancer. The level of the monocytes HLA-DR expression has positively correlated with the level of sympathetic activity before operation. At the same time patients who had high level of sympathetic activity was determined significantly lower level of HLA-DR expression on monocytes after the operation, more often development of postoperative infectious complications (20.1% vs 7.8%, $p < 0.01$) and lower 3-year (61.5% vs 78.7%, $p < 0.05$) and 5-year (54.7% vs 78.7%, $p < 0.01$) survival in comparison with the patients who had low level of sympathetic activity. (*Med.Immunol.*, 2004, vol.6, № 6, pp 523-528)

Введение

Известно, что операционный стресс негативно влияет на уровень антиген-презентирующей функции моноцитов в послеоперационном периоде [12, 14]. Показано, что низкий уровень экспрессии антигенов II класса гистосовместимости на моноцитах периферической крови ассоциируется с осложненным течением послеоперационного периода и развитием вторичной инфекции при сепсисе [8, 9, 10, 13]. В то же время в литературе последних лет приводятся данные

о сопряженности уровня HLA-DR-экспрессии на моноцитах с показателями выживаемости больных со злокачественными новообразованиями [11].

Учитывая то, что нервная система способна модулировать иммунные функции, мы предположили, что на уровень HLA-DR-экспрессии на моноцитах может оказывать влияние исходное состояние регуляторных систем организма, в частности, активность вегетативной нервной системы [1, 2, 4, 5].

Целью работы было исследование взаимосвязи между уровнем экспрессии HLA-DR на моноцитах периферической крови, частотой развития послеоперационных воспалительных осложнений и показателями выживаемости у больных, радикально оперированных по поводу рака желудка. Кроме того, в задачи исследования входило установление факторов, способных воздействовать на экспрессию анти-

Адрес для переписки:

Соловьева Ирина Геннадьевна,
630099, Новосибирск, ул. Яншинская, 14
ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН,
Тел.: (383-2) 22-06-72, факс: (383-2) 22-70-28.
E-mail: elko@mail.ksn.ru

генов II класса гистосовместимости на моноцитах у этой категории больных, что может влиять и на результаты лечения больных раком желудка.

Материалы и методы

Обследовано 270 больных, радикально оперированных по поводу рака желудка в онкологическом отделении №2 МУЗ ГКБ №1 г. Новосибирска в 1997-2000 гг. Среди них мужчин было 169 (62,6%), женщин – 101 (37,4%). Средний возраст больных составил $58,2 \pm 1,3$ лет. I-II стадия опухолевого процесса зарегистрирована у 155 пациентов (57,4%), III – у 78 (28,9%) и IV – у 37 (13,7%). При гистологическом исследовании рак кишечного типа наблюдался у 139 пациентов (51,5%), диффузного типа – у 131 (48,5%). Объем операций был следующим: субтотальная резекция желудка – 57 случаев (21,1%), гастрэктомия – 37 (13,7%), расширенная гастрэктомия – 45 (16,7%), комбинированная гастрэктомия – 20 (7,4%), расширенно-комбинированная гастрэктомия – 71 (26,3%), другие операции – 40 (14,8%). Осложнения воспалительного характера в послеоперационном периоде зарегистрированы у 40 человек (14,6%). Структура осложнений была следующей: абсцесс брюшной полости – у 24 человек (59,9%), гнойный перитонит – у 5 (11,9%), сепсис – у 4 (9,5%), нагноение послеоперационного шва – у 5 (11,9%), гнойно-некротическая флегмона передней брюшной стенки – у 2 (4,8%) и эмпиема плевры – у 1 (2,4%). Послеоперационная летальность составила 5,6%. Десять больных погибли от гнойно-септических осложнений и 5 – от сердечно-легочной недостаточности.

Иммунологические методы. Относительное содержание моноцитов с высоким уровнем экспрессии HLA-DR-молекул (HLA-DR^{high}) определяли на проточном цитофлуориметре (FACS, Becton Dickinson) с использованием соответствующих моноклональных антител («Сорбент», Москва), при этом также оценивали средний уровень флуоресценции (mean fluorescence, MF) HLA-DR-молекул на моноцитах и индекс экспрессии, рассчитываемый как отношение количества моноцитов, экспрессирующих HLA-DR-антиген к общему количеству моноцитов в периферической крови.

Определение уровня HLA-DR-экспрессии на моноцитах периферической крови проведено у 82 пациентов до операции после поступления в стационар и после выполнения радикальной операции по поводу рака желудка: на 1-2 и 6-7 сутки послеоперационного периода. Распределение по полу, возрасту, стадии опухолевого процесса, объему оперативного вмешательства, количеству осложнений в этой группе больных соответствовало основной группе, характеризованной выше. В качестве контроля использовали кровь 59 доноров.

Уровень симпатической активности определяли методом вариационной пульсометрии Р.М. Баев-

ского, который заключается в математическом анализе последовательного ряда R-R интервалов [2]. Запись кардиоритмограммы производили с помощью ритмокардиометра РКМ-001. Записывали пять ритмограмм по 256 R-R-интервалов каждая: в состоянии покоя, две нагрузочные пробы (обратный счет в уме и гипервентиляция) с восстановительными периодами. Анализ кардиоритмограмм производили в соответствии с методическими рекомендациями [Баевский Р.М., 1984]. Определяли следующие показатели: 1) Сигма – среднее квадратичное отклонение динамического ряда; 2) Мода (Мо) – наиболее часто встречающееся значение R-R; 3) Вариационный размах (ВР) – разница между максимальным и минимальным значениями R-R; 4) Амплитуда моды (Амо) – число кардиоинтервалов в %, соответствующих диапазону моды. На основании описанных параметров вычисляли интегративный показатель – индекс напряжения регуляторных систем (ИН = $\text{Амо} / 2\text{ВР} \times \text{Мо}$), который отражает степень централизации управления сердечным ритмом. Высокий индекс напряжения (ИН) сопряжен с преобладанием в регуляции сердечным ритмом надсегментарной симпатической активности.

Тестирование уровня симпатической активности проводилось всем обследованным больным после поступления в стационар не менее, чем за два дня до операции. У обследованной группы больных был вычислен среднеарифметический ИН, он оказался равным 100 у.е. У пациентов с ИН более 100 у.е. уровень надсегментарной симпатической активности расценивался как высокий, у больных с ИН менее 100 – как низкий (в сравнении с первой группой).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы «STATISTICA 5.1». Сравнение вариационных рядов осуществлялось методами параметрической и непараметрической статистики.

Результаты

В сравнении с группой здоровых доноров у больных раком желудка в периоперационном периоде регистрируется значимое снижение всех исследуемых показателей экспрессии HLA-DR на моноцитах ($p < 0,001$) (табл.1). Кроме того, из данных таблицы 1 следует, что в общей группе больных в первые и на 6-7 сутки послеоперационного периода достоверно снижается только относительное количество моноцитов с высокой экспрессией HLA-DR-молекул в сравнении с дооперационным уровнем ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно).

Динамика параметров, характеризующих уровень HLA-DR-экспрессии на моноцитах у больных раком желудка с осложненным и благоприятным течением послеоперационного периода, приведена в табл. 2.

Табл. 1. ПОКАЗАТЕЛИ ЭКСПРЕССИИ HLA DR НА МОНОЦИТАХ У БОЛЬНЫХ, РАДИКАЛЬНО ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ РАКА ЖЕЛУДКА, И ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ

Параметры	Здоровые (n=16-34) M ± m	Больные раком желудка		
		До операции (n=43-82) M ± m	1-2 сутки после операции (n=26-60) M ± m	6-7 сутки после операции (n=27-54) M ± m
Средний уровень экспрессии HLA-DR-антигена моноцитами (y.e.)	642±49 #	381±23	317±23	322±35
Индекс экспрессии HLA-DR-антигена (y.e.)	0,44±0,03 #	0,32±0,03	0,32±0,01	0,31±0,01
HLA-DR ^{high} моноциты (%)	44±2,1 #	29,5±1,8	24,7±1,4*	23,2±1,4**

Примечание: M ± m – средняя и ошибка средней; * - p<0,05, ** - p<0,01 – достоверность различий с дооперационным уровнем; # - p<0,001 – различия между показателями больных раком желудка во все сроки периоперационного периода и здоровыми донорами.

Табл. 2. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ HLA DR-ЭКСПРЕССИИ НА МОНОЦИТАХ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА

Параметры	Больные без осложнений			Больные с осложненным послеоперационным периодом		
	До операции (n=32-43) M ± m	1-2 сутки после операции (n=30-47) M ± m	6-7 сутки после операции (n=27-38) M ± m	До операции (n=16-17) M ± m	1-2 сутки после операции (n=8-10) M ± m	6-7 сутки после операции (n=12-17) M ± m
Средний уровень экспрессии HLA-DR-антигена на моноцитах (y.e.)	352±25	331±28	347±44	465±45#	277±36**	235±37**
Индекс экспрессии HLA-DR-антигена (y.e.)	0,32±0,01	0,32±0,02	0,31±0,01	0,34±0,02	0,31±0,02	0,28±0,01**
HLA-DR ^{high} моноциты (%)	29,5±2,2	25,3±1,5	25,1±1,7	29,9±2,9	23,1±3,2	19,6±1,8**

Примечание: M ± m – средняя и ошибка средней; * - p<0,05, ** - p<0,01 – достоверность внутригрупповых различий с дооперационным уровнем; # - p<0,05 – различия между группами больных с благоприятным и осложненным течением послеоперационного периода.

У пациентов, с развившимися в дальнейшем, воспалительными осложнениями, до операции наблюдается достоверно более высокий уровень экспрессии HLA-DR в сравнении с группой больных без осложнений (p=0,02). В послеоперационном периоде экспрессия HLA-DR на моноцитах значимо снижается по сравнению с дооперационным уровнем у пациентов с осложнениями (p<0,01) и достоверно не меняется у оппозитной группы.

При проведении корреляционного анализа методом Спирмена между параметрами иммунной системы у больных раком желудка в периоперационном периоде и показателями выживаемости получена положительная зависимость между средним уровнем экспрессии HLA-DR–антигена на моноцитах периферической крови на 6-7 сутки послеоперационного периода и показателями четырехлетней выживаемости (n=8; R=0,83; p=0,04). У пациентов, проживших четыре года после операции, индекс экспрессии HLA-DR-антигена на моноцитах на 6-7 сутки послеоперационного периода достоверно выше, чем у недоживших до этого срока (0,33±0,03 и 0,21±0,01 соответственно, где p<0,05 и n=8), хотя необходимы дальнейшие исследования, с привлечением большего количества пациентов.

Таким образом, низкие показатели HLA-DR-экспрессии на моноцитах в послеоперационном пери-

оде у больных, радикально оперированных по поводу рака желудка, ассоциируются с развитием воспалительных осложнений и низкими показателями четырехлетней выживаемости.

Чем обусловлены различия в показателях HLA-DR-экспрессии на моноцитах периферической крови у больных раком желудка в послеоперационном периоде?

Нами не было обнаружено достоверных различий показателей экспрессии HLA-DR на моноцитах у больных раком желудка разного пола, возраста, а также зависимости указанного параметра от стадии опухолевого процесса и объема оперативного вмешательства.

В связи с этим было предположено, что уровень экспрессии антигенов II класса гистосовместимости на моноцитах у больных раком желудка может зависеть от особенностей вегетативной регуляции, в частности, от уровня надсегментарной симпатической активности.

До операции у больных раком желудка регистрируется положительная корреляция между уровнем надсегментарной симпатической активности и уровнем экспрессии HLA-DR-антигена на моноцитах (n=43; R=0,34; p=0,02). Динамика показателей экспрессии HLA-DR на моноцитах в периопераци-

онном периоде у больных раком желудка в зависимости от уровня надсегментарной симпатической активности, тестируемого до операции, представлена в табл. 3. В первые сутки после операции в периферической крови больных раком желудка вне зависимости от уровня симпатической активности наблюдается тенденция к снижению параметров указанной экспрессии. На 6-7 сутки послеоперационного периода регистрируется достоверное снижение рассматриваемых показателей в группе пациентов с высоким уровнем надсегментарной симпатической активности в сравнении с дооперационным уровнем ($p<0,05$) и отсутствие значимых различий у пациентов оппозитной группы.

При анализе частоты развития послеоперационных воспалительных осложнений у больных после радикальной операции по поводу рака желудка оказалось, что у пациентов с высокой надсегментарной симпатической активностью указанные осложнения развиваются достоверно чаще, чем у больных с низким уровнем симпатической активности ($p<0,01$) (табл. 4).

Анализ отдаленных результатов лечения радикально оперированных по поводу рака желудка больных показал, что у пациентов с высоким уровнем надсегментарной симпатической активности регистрируются более низкие показатели двух-, трех-, четырех- и пятилетней выживаемости в сравнении с больными оппозитной группы ($p<0,01$) (рис.1).

Таким образом, у больных раком желудка высокий уровень надсегментарной симпатической активности, тестируемый до операции, сопряжен с достоверным снижением показателей HLA-DR-экспрес-

сии на моноцитах периферической крови в послеоперационном периоде, более частым развитием послеоперационных воспалительных осложнений и низкими показателями выживаемости в сравнении с пациентами с низким уровнем надсегментарной симпатической активности.

Обсуждение

Известно, что экспрессия антигенов II класса гистосовместимости на антиген-презентирующих клетках является одним из основных условий формирования специфического иммунного ответа. Презентация бактериального антигена в комплексе с антигенами II класса гистосовместимости является пусковым сигналом к активации участка генома Т-лимфоцитов (CD4+), ответственного за их пролиферацию с последующим формированием клеточного или гуморального специфического иммунного ответа [6, 7]. Можно полагать, что более частое развитие воспалительных осложнений у пациентов с низкой экспрессией HLA-DR-молекул на моноцитах является следствием связанного с этим пониженного уровня клеточного иммунного ответа.

В настоящем исследовании показано, что у больных раком желудка уже до операции регистрируются достоверно более низкие параметры HLA-DR-экспрессии на моноцитах периферической крови в сравнении с группой здоровых доноров ($p<0,01$). После выполнения радикальной операции у пациентов с благоприятным течением послеоперационного периода параметры указанной экспрессии значимо не меняются, в группе больных с воспалительными после-

Табл. 3. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ HLA DR-ЭКСПРЕССИИ НА МОНОЦИТАХ У БОЛЬНЫХ, РАДИКАЛЬНО ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ РАКА ЖЕЛУДКА, С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ НАДСЕГМЕНТАРНОЙ СИМПАТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ (M±m)

Параметры	Больные с высоким уровнем симпатической активности			Больные с низким уровнем симпатической активности		
	До операции (n=48)	1-2 сутки после операции (n=18)	6-7 сутки после операции (n=15)	До операции (n=31)	1-2 сутки после операции (n=12)	6-7 сутки после операции (n=8)
Уровень экспрессии HLA-DR-антигена на моноцитах (y.e.)	391,7±30	335,0±49	268,9±50*	358,6±46	323,0±69	298,0±92
Индекс экспрессии HLA-DR-антигена (y.e.)	0,33±0,01	0,32±0,01	0,3±0,01	0,32±0,01	0,33±0,02	0,3±0,02
HLA-DR ^{high} моноциты (%)	27,2±2,2	24,5±3,1	20,6±2,9*	34,6±8,2	24,8±5,9	23,0±5,4

Примечание: M ± m – средняя и ошибка средних; * - $p<0,05$ – достоверность различий с дооперационным уровнем.

Табл. 4. ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ, РАДИКАЛЬНО ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ РАКА ЖЕЛУДКА, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ НАДСЕГМЕНТАРНОЙ СИМПАТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Показатель	Количество больных	Гнойно-септические осложнения
Больные с высокой симпатической активностью	154 (57%)	31*(20,1%)
Больные с низкой симпатической активностью	116 (43%)	9*(7,8%)
Итого	270 (100%)	40 (14,8%)

Примечание: * - $p<0,01$.

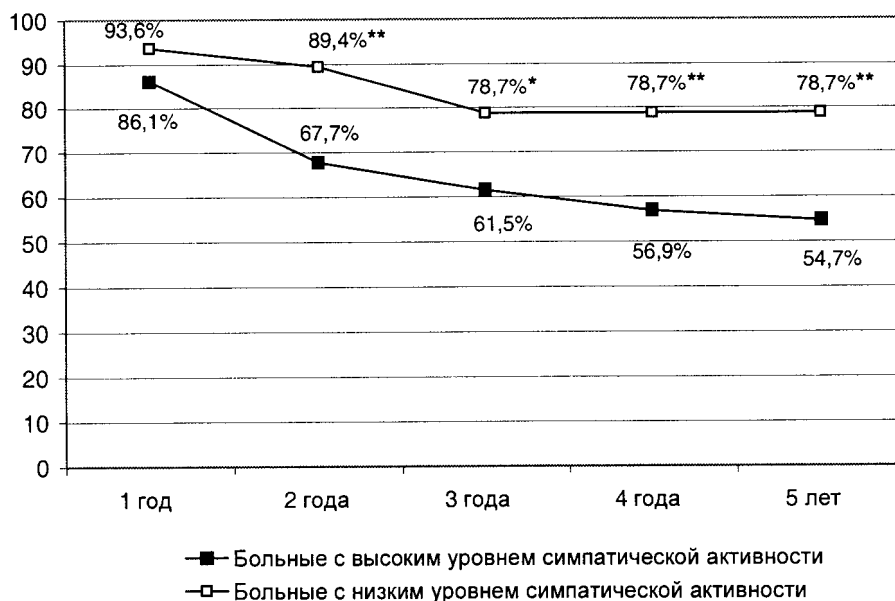


Рис. 1. Выживаемость больных, радикально оперированных по поводу рака желудка, в зависимости от уровня надсегментарной симпатической активности. Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ – достоверность различий показателей выживаемости между группами пациентов с высоким и низким уровнем надсегментарной симпатической активности;

- в группе больных с высоким уровнем надсегментарной симпатической активности $n=65$, в оппозитной группе - $n=47$;
 - сравниваемые группы пациентов значимо не различаются по полу, возрасту, стадии рака желудка.

операционными осложнениями - достоверно снижаются в первые и на 6-7 сутки после операции в сравнении с дооперационным уровнем ($p < 0,01$).

В то же время, снижение параметров HLA-DR-экспрессии на моноцитах у больных раком желудка в послеоперационном периоде может быть связано с влиянием «третьего» фактора.

Так, показано, что уровень HLA-DR-экспрессии на моноцитах до операции положительно коррелирует с уровнем надсегментарной симпатической активности, тестируемым в этот же период. В то же время, после радикальной операции по поводу рака желудка у пациентов с высокой надсегментарной симпатической активностью регистрируются достоверно более низкие параметры экспрессии HLA-DR на моноцитах, более частое развитие послеоперационных воспалительных осложнений (20,1% и 7,8%, $p < 0,01$) и более низкие показатели трех- (61,5% и 78,7%, $p < 0,05$) и пятилетней (54,7% и 77,1%, $p < 0,01$) выживаемости в сравнении с пациентами с низкой надсегментарной симпатической активностью.

Известно, что высокий уровень надсегментарной симпатической активности, определяемый при анализе вариабельности сердечного ритма, свидетельствует об истощении автономного контура управления и вовлечении в регуляцию сердечным ритмом надсегментарных симпатических структур, что косвенно характеризует снижение адаптационных возможностей организма [3].

При этом, до операции усиление надсегментарных симпатических влияний на сердечный ритм у больных раком желудка сопровождается повышени-

ем уровня HLA-DR-экспрессии на моноцитах в сравнении с группой с низким уровнем надсегментарной симпатической активности, что косвенно свидетельствует о напряжении не только центральных вегетативных структур, но и некоторых иммунных функций, связанных с указанной экспрессией. Под действием факторов операционного стресса, видимо, происходит декомпенсация этого механизма, и у больных с высоким уровнем симпатической активности регистрируется значимое снижение параметров HLA-DR-экспрессии на моноцитах. Так, рядом исследователей показано, что с ростом концентрации катехоламинов (адреналина и норадреналина) в плазме крови увеличивается спонтанная секреция IL-10 моноцитами, а воспалительные осложнения после гастрэктомии развиваются у больных раком желудка с высоким уровнем IL-10 и низкими параметрами HLA-DR-экспрессии на моноцитах [8].

Более частое развитие послеоперационных воспалительных осложнений у больных с высокой надсегментарной симпатической активностью сопряжено не только с угнетением экспрессии HLA-DR-молекул на моноцитах, но и низким уровнем митоген-индуцированной пролиферативной активности мононуклеарных клеток и высокими показателями спонтанного и активационного Т-клеточного апоптоза в сравнении с больными с низким уровнем надсегментарной симпатической активности [5].

Низкие показатели двух-пятилетней выживаемости в группе больных с высоким уровнем надсегментарной симпатической активности обусловлены снижением параметров противоопухолевого иммунно-

го ответа в сравнении с больными оппозитной группы [2, 4].

Низкий уровень надсегментарной симпатической активности, участие автономного контура вегетативной нервной системы в регуляции сердечным ритмом ассоциируется с отсутствием достоверного снижения параметров экспрессии антигенов II класса гистосовместимости на моноцитах в послеоперационном периоде и лучшими ближайшими и отдаленными результатами лечения рака желудка в сравнении с пациентами с высоким уровнем надсегментарной симпатической активности.

Таким образом, уровень HLA-DR-экспрессии на моноцитах сопряжен с ближайшими и отдаленными результатами лечения больных раком желудка. Приведенная в данном исследовании динамика HLA-DR-экспрессии на моноцитах у больных с высоким и низким уровнем надсегментарной симпатической активности является лишь частным случаем сопряженности нервной и иммунной систем в организме. Исследование особенностей вегетативной регуляции и их взаимосвязей с параметрами иммунной системы является перспективным направлением дальнейших исследований.

Список литературы

1. Абрамов В.В. Взаимодействие иммунной и нервной систем. – Новосибирск: Наука. Сибирское отделение, 1988. – 165 с.
2. Абрамов В.В., Егоров Д.Н., Вардосанидзе В.К., Козлов В.В. Нервная и иммунная система в канцерогенезе. – Новосибирск: СО РАМН, 1998, 102 с.
3. Баевский Р.М., Кирилов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. – М.: Наука, 1984, 221 с.
4. Лыков А.П., Басс А.А., Ложкин И.Д., Егоров Д.Н., Вардосанидзе К.В., Абрамов В.В., Козлов В.А. Цитотоксическая активность клеток крови у больных раком желудка с различной активностью нервной системы // Иммунология. – 2000. – №6. – С.43-46.
5. Соловьева И.Г. Клинико-иммунологические особенности раннего послеоперационного периода у больных раком желудка с разным уровнем симпатической активности // Дисс. ... кандидата мед. наук. – Новосибирск: ГУ ИКИ СО РАМН, 2002. – 124 с.
6. Ярилин А.А. Основы иммунологии. – М.: Медицина, 1999. – 608с.
7. Ярилин А.А. Межклеточная кооперация при иммунном ответе. Выбор клеткой формы ответа // Иммунология. – 1999. – №1. – с. 17-24.
8. Docke W.-D., Jacobi C., Eberhardt B., Sabat R., Stosslein R., Volk H.-D. Rapid systemic IL-10 release after major trauma and stress may contribute to post-injury immunodepression // The Immune Consequences of Trauma, Shock and Sepsis. – Munich, Germany. – 1997. – P.177-182.
9. Kawasaki T., Ogata M., Kawasaki C., Tomihisa T., Okamoto K., Shigematsu A. Surgical stress induces endotoxin hyporesponsiveness and an early decrease of monocyte mCD14 and HLA-DR expression during surgery // Anesth. Analg. – 2001. – Vol.92. – P.1322-1326.
10. Tschaikowsky K., Hedwig-Geissing M., Schiele A., Bremer F., Schywalsky M., Schuttler J. Coincidence of pro- and anti-inflammatory responses in the early phase of severe sepsis: Longitudinal study of mononuclear histocompatibility leukocyte antigen-DR expression, procalcitonin, C-reactive protein, and changes in T-cell subsets in septic and postoperative patients // Crit. Care Med. – 2002. – Vol.30. – P.1015-1023.
11. van Bokhorst-de van der Schuer, von Blomberg-van der Flier BM, Kuik DJ, Scholten PE, Siroen MP, Snow GB, Quak JJ, van Leeuwen PA Survival of malnourished head and neck cancer patients can be predicted by human leukocyte antigen-DR expression and interleukin-6/tumor necrosis factor-alpha response of the monocyte // J. Parenter. Enteral. Nutr. – 2000. – Vol.24. – P.329-336.
12. Ryhanen P., Surcel H.M., Ilonen J. Decreased expression of class II major histocompatibility complex (MHC) molecules on monocytes is found in open-heart surgery related immunosuppression // Acta. Anaesthesiol. Scand. – 1991. – Vol.35. – P.453-456.
13. Oczenski W., Krenn H., Jilch R., Watzka H., Waldenberger F., Koller U., Schwarz S., Fitzgerald R.D. HLA-DR as a marker for increased risk for systemic inflammation and septic complications after cardiac surgery // Intensive Care Med. – 2003. – Vol.29. – P.1253-1257.
14. Ono S., Mochizuki H. Cytokine production in surgical stress // Nippon. Geka. Gakkai. Zasshi. – 2000. – Vol.101. – P.582-587.

поступила в редакцию 08.04.2004
отправлена на доработку 20.04.2004
принята к печати 30.04.2004