

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ РЕСПИРАТОРНОГО ВЗРЫВА НЕЙТРОФИЛОВ КРОВИ В ПРОГНОЗЕ РАЗВИТИЯ АБДОМИНАЛЬНОГО СЕПСИСА У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ГНОЙНЫМ ПЕРИТОНИТОМ

Савченко А.А.^{1,2}, Борисов А.Г.^{1,2}, Здзитовецкий Д.Э.², Гвоздев И.И.¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Россия

² ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

Резюме. Целью исследования явилось изучение особенностей взаимосвязи уровней концентрации цитокинов и параметров респираторного взрыва нейтрофилов крови в прогнозе развития абдоминального сепсиса у больных распространенным гнойным перитонитом (РГП). Обследовано 50 больных РГП. Забор крови для проведения исследования осуществляли в 1-ые сутки госпитализации. С 5 по 10 сутки послеоперационного периода у 35 больных (70,0%) развился абдоминальный сепсис, у 15 больных (30,0%) осложнения отсутствовали. В качестве контроля обследовано 67 здоровых людей. Определение уровней концентраций цитокинов осуществляли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. Состояние респираторного взрыва нейтрофильных гранулоцитов исследовали с помощью хемилюминесцентного анализа. Установлено, что у больных РГП на фоне повышения уровней провоспалительных цитокинов и $IFN\gamma$ в сыворотке увеличивается интенсивность респираторного взрыва нейтрофилов крови за счет активации синтеза как первичных, так и вторичных активных форм кислорода (АФК). У больных РГП, у которых в динамике послеоперационного периода разовьется абдоминальный сепсис, хемилюминесцентная активность нейтрофилов крови характеризуется пониженным уровнем спонтанного синтеза первичных АФК и повышенным уровнем спонтанного синтеза вторичных АФК. Уровни синтеза первичных и вторичных АФК нейтрофилами при индукции респираторного взрыва зимозаном незначительно различаются в группах больных РГП в зависимости от последующего развития сепсиса в послеоперационном периоде. У больных РГП, у которых не будет осложнений в послеоперационном периоде, сохраняется доминирование регуляции $IFN\gamma$ активности респираторного взрыва нейтрофилов. У больных, послеоперационный период которых осложнится абдоминальным сепсисом, активность дыхательного взрыва нейтрофилов регу-

Адрес для переписки:

Савченко Андрей Анатольевич
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
медицинских проблем Севера»
660022, Россия, г. Красноярск,
ул. Партизана Железняка, 3г.
Тел./факс: 8 (391) 228-06-33.
E-mail: aasavchenko@yandex.ru

Address for correspondence:

Savchenko Andrey A.
Research Institute of Medical Problems of the North
660022, Russian Federation, Krasnoyarsk,
Partizan Zeleznyak str., 3g.
Phone/Fax: 7 (391) 228-06-33.
E-mail: aasavchenko@yandex.ru

Образец цитирования:

А.А. Савченко, А.Г. Борисов, Д.Э. Здзитовецкий,
И.И. Гвоздев «Особенности цитокиновой регуляции
респираторного взрыва нейтрофилов крови в прогнозе
развития абдоминального сепсиса у больных
распространенным гнойным перитонитом»
// Медицинская иммунология, 2016. Т. 18, № 5. С. 475-482.
doi: 10.15789/1563-0625-2016-5-475-482

For citation:

A.A. Savchenko, A.G. Borisov, D.E. Zdzitovetsky, I.I. Gvozdev
“Cytokine regulation of respiratory burst in blood neutrophils for
prediction of abdominal sepsis in patients with extended purulent
peritonitis”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya*, 2016, Vol. 18, no. 5, pp. 475-482.
doi: 10.15789/1563-0625-2016-5-475-482

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2016-5-475-482>

© Савченко А.А. и соавт., 2016

лируется TNF α и IL-6. Предполагается, что стимулирующее влияние IFN γ и ингибирующее воздействие TNF α и IL-6 на респираторный взрыв нейтрофилов крови у больных РПП связано с выбросом большого количества цитокинов в динамике острого иммуновоспалительного процесса и миграцией активированных клеток в очаг воспаления. Именно изменение уровня цитокинов, регулирующих респираторный взрыв нейтрофилов, и является важным фактором, прогнозирующим развитие абдоминального сепсиса при РПП.

Ключевые слова: нейтрофилы, цитокины, респираторный взрыв, регуляция, перитонит, сепсис

CYTOKINE REGULATION OF RESPIRATORY BURST IN BLOOD NEUTROPHILS FOR PREDICTION OF ABDOMINAL SEPSIS IN PATIENTS WITH EXTENDED PURULENT PERITONITIS

Savchenko A.A.^{a, b}, Borisov A.G.^{a, b}, Zdzitovetsky D.E.^b, Gvozdev I.I.^a

^a Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

^b Krasnoyarsk State V.F. Voino-Yasenetsky Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract. The aim of this study was to evaluate correlations between cytokine concentrations and parameters of respiratory burst in blood neutrophils, in order to predict potential development of abdominal sepsis in the patients with extended purulent peritonitis (EPP). The study involved fifteen patients with EPP. Peripheral blood samples were taken on the first day post-admission. Abdominal sepsis was diagnosed in thirty-five patients (70%) within 5...10 days after surgical intervention. Clinical complications were absent in fifteen patients (30%). Sixty-seven healthy individuals were examined as a control group. Evaluation of the cytokine concentrations was performed by ELISA technique. The degree of respiratory burst in blood neutrophils was measured by means of chemiluminescence assay.

It is revealed that the EPP patients exhibited increased levels of serum proinflammatory cytokines and IFN γ , along with higher intensity of respiratory burst in blood neutrophils, due to activated synthesis of both primary and secondary reactive oxygen species (ROS). The EPP patients who later developed abdominal sepsis showed reduced spontaneous synthesis of primary ROS and increased spontaneous synthesis of secondary ROS. Upon zymosan induction of neutrophils, both primary and secondary ROS levels proved to be similar in the EPP subgroups with or without subsequent sepsis. EPP patients with uncomplicated post-surgical period still exhibited a predominant regulation of respiratory burst of neutrophils by IFN γ activity. Meanwhile, the neutrophil respiratory burst was correlated with TNF α and IL-6 in those patients who further developed abdominal sepsis. A stimulatory effect of IFN γ and a presumably inhibitory action of TNF α and IL-6 upon respiratory burst of blood neutrophils in EPP patients are associated with a release of large cytokine amounts during acute immune inflammatory events, and migration of activated cells to the inflammatory focus. In particular, the changes in the cytokine levels regulating the respiratory burst of neutrophils may be an important factor which predicts development of abdominal sepsis in EPP.

Keywords: neutrophils, cytokines, respiratory burst, regulation, peritonitis, sepsis

Исследование выполнено при финансовой поддержке Краевого государственного автономного учреждения «Красноярский краевой фонд поддержки научной и научно-технической деятельности».

Введение

Нейтрофильные гранулоциты являются высокореактивными клетками иммунной системы. Они быстро мобилизуются в очаг воспаления, от их фагоцитарной активности во многом за-

висит эффективность противомикробной защиты организма [3, 11]. Обладая широким набором рецепторов, нейтрофилы очень чувствительны к окружающей среде и при малейшем нарушении гомеостаза модулируют свои функции, направленные на его восстановление. Доказано, что нейтрофилы способны с помощью гуморальной регуляции (цитокины и другие регуляторные молекулы) и через межклеточные контакты встраиваться в кооперацию с другими клетками иммунной системы в механизмы иммуновоспа-

лительного ответа [1, 10]. В то же время активированные нейтрофилы осуществляют не только эффекторные функции, направленные на элиминацию чужеродного антигена, но и за счет синтеза широкого спектра цитокинов способны стимулировать регуляторные процессы, обеспечивающие развитие воспаления и реакции адаптивного иммунитета [3, 14].

Одним из важных аспектов проявления функциональной активности нейтрофилов является респираторный взрыв, развивающийся при взаимодействии клеток с объектами фагоцитоза, интенсивность которого формируется синтезом активных форм кислорода (АФК) [8, 12]. Хемилюминесцентный анализ, на основе взаимодействия хемилюминесцентных индикаторов с активными формами кислорода, позволяет охарактеризовать различные параметры респираторного взрыва и тем самым оценить уровень реактивности нейтрофильных гранулоцитов [4, 7].

У больных распространенным гнойным перитонитом (РГП) развивается мощная воспалительная реакция, эффективность которой во многом определяет тяжесть течения и исход заболевания. Клиническое состояние больных РГП во многом сопряжено с регуляторным дисбалансом в иммунной системе, который реализуется значительным повышением уровня различных цитокинов, стимулирующих воспалительные процессы [4, 5]. Можно предположить, что нарушение регуляторных процессов в иммунной системе и, как следствие этого, изменение функциональной активности фагоцитирующих клеток определяет риск развития абдоминального сепсиса как осложнения РГП.

Целью исследования явилось изучение особенностей взаимосвязи уровней концентрации цитокинов и параметров респираторного взрыва нейтрофилов крови в прогнозе развития абдоминального сепсиса у больных РГП.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 50 больных с РГП (22 мужчин и 28 женщин) внебольничного и госпитального происхождения, проходивших лечение в отделении гнойной хирургии и отделении реанимации и интенсивной терапии КГБУЗ «КМКБСМП имени Н.С. Карповича» г. Красноярск. Средний возраст больных составил $54,2 \pm 19,2$ года. Из исследования были исключены больные, у которых РГП был осложнением панкреонекроза, неоперабельных онкологических заболеваний органов брюшной

области и неоперабельного нарушения мезентериального кровообращения. Исходную степень тяжести больных определяли по шкале SAPSII [4]. Тяжесть РГП исходно определяли по Мангеймскому индексу перитонита и индексу брюшной полости [2, 4]. Наличие и степень выраженности полиорганной недостаточности исходно и в динамике определяли по шкале SOFA [15]. При оценке тяжести синдрома системной воспалительной реакции мы придерживались критериев ACCP/SCCM [6]. Забор крови для проведения исследования осуществляли в 1-ые сутки госпитализации. С 5 по 10 сутки послеоперационного периода у 35 больных (70,0%) развился абдоминальный сепсис, у 15 больных (30,0%) осложнения отсутствовали. В качестве контроля обследовано 67 здоровых людей аналогичного возрастного диапазона.

Определение уровней концентраций интерлейкина-1 (IL-1 β), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-6 (IL-6), интерферона- γ (IFN γ) и фактора некроза опухоли- α (TNF α) осуществляли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Состояние респираторного взрыва нейтрофильных гранулоцитов исследовали с помощью хемилюминесцентного анализа [3]. В качестве индикаторов хемилюминесценции использовали люминол и люцигенин. Оценка спонтанной и зимозан-индуцированной хемилюминесценции осуществлялась в течение 90 минут на 36-канальном хемилюминесцентном анализаторе «CL3606» (Россия). Определяли следующие характеристики: время выхода на максимум (Tmax), максимальное значение интенсивности (Imax), а также площадь под кривой (S) хемилюминесценции. Усиление хемилюминесценции, индуцированной зимозаном, оценивали отношением площади индуцированной хемилюминесценции (Синд.) к площади спонтанной (Сспонт.) и определяли как индекс активации (Синд./Сспонт.).

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (Q_{0,25} и Q_{0,75}). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Для исследования силы взаимосвязей показателей вычислялся коэффициент ранговой корреляции по Спирмену. Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007).

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ РГП В ПРОГНОЗЕ РАЗВИТИЯ СЕПСИСА (Me, Q_{0,25}-Q_{0,75})

| Показатели | Контроль n = 67 | | Без последующего развития сепсиса n = 15 | | С последующим развитием сепсиса n = 35 | |
|--------------|--------------------|--------------------------------------|--|--------------------------------------|---|--------------------------------------|
| | 1 | | 2 | | 3 | |
| | Me | Q _{0,25} -Q _{0,75} | Me | Q _{0,25} -Q _{0,75} | Me | Q _{0,25} -Q _{0,75} |
| IL-1β, пг/мл | 1,00 | 0,01-4,50 | 9,50 | 9,00-11,00 | 10,60 | 8,85-12,25 |
| | | | p ₁₋₂ < 0,001 | | p ₁₋₃ < 0,001 | |
| IL-4, пг/мл | 0,01 | 0,01-1,05 | 0,85 | 0,01-2,70 | 0,75 | 0,01-2,85 |
| IL-6, пг/мл | 4,00 | 1,66-11,42 | 144,5 | 130,0-290,0 | 200,5 | 32,0-275,0 |
| | | | p ₁₋₂ < 0,001 | | p ₁₋₃ < 0,001 | |
| IFNγ, пг/мл | 17,93 | 7,02-36,56 | 34,56 | 18,45-76,75 | 66,78 | 47,07-107,8 |
| | | | p ₁₋₂ < 0,001 | | p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,040 | |
| TNFα, пг/мл | 2,75 | 0,75-30,36 | 19,00 | 10,00-50,00 | 29,50 | 10,50-145,0 |
| | | | p ₁₋₂ = 0,030 | | p ₁₋₃ < 0,001 | |

Примечание. p₁ – статистически значимые различия с показателями контрольной группы;
p₂ – статистически значимые различия с показателями больных РГП, у которых не будет сепсиса.

Результаты

Исследование уровней концентрации цитокинов позволило установить, что независимо от развития или неразвития сепсиса у больных РГП по сравнению с контрольными значениями повышено содержание IL-1β, IL-6, IFNγ и TNFα (табл. 1). Однако концентрация IFNγ в сыворотке крови больных РГП, у которых в послеоперационном периоде развился абдоминальный сепсис, значительно выше, чем у пациентов без осложнений.

При исследовании люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов крови обнаружено, что независимо от развития абдоминального сепсиса при РГП уменьшено время выхода на максимум спонтанной хемилюминесценции (табл. 2). При этом только у больных, у которых не будет сепсиса, повышен максимум интенсивности спонтанной люцигенин-зависимой хемилюминесценции относительно контрольных значений и выявленных у лиц с последующим осложнением. Независимо от развития осложнения у больных РГП повышен максимум интенсивности, но снижена площадь под кривой зимозан-индуцированной хемилюминесценции нейтрофилов. Только у больных с отсутствием в послеоперационном периоде сепсиса снижен индекс активации люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов крови относительно контрольного уровня и значений, выяв-

ленных у пациентов с последующим развитием сепсиса.

Известно, что люцигенин окисляется и люминесцирует только под влиянием супероксид-радикала, который определяется как первичная АФК и синтезируется в системе НАДФН-оксидазы [4, 13]. В то же время бактерицидная активность нейтрофилов также определяется и уровнем синтеза вторичных форм кислорода [3]. Для оценки суммарного уровня синтеза и первичных, и вторичных АФК мы определяли показатель люминол-зависимой хемилюминесценции.

Обнаружено, что максимум интенсивности люминол-зависимой спонтанной хемилюминесценции нейтрофилов при РГП повышен относительно контрольных значений (см. табл. 2). При этом у больных с отсутствием осложнений послеоперационного периода максимум интенсивности данной кривой выше, чем у пациентов, у которых развивается сепсис. Максимум интенсивности зимозан-индуцированной и индекс активации люминол-зависимой хемилюминесценции повышен у больных РГП относительно контрольных значений независимо от развития осложнений в послеоперационном периоде. В то же время, площадь под кривой люминол-зависимой индуцированной хемилюминесценции нейтрофилов повышена только у больных, у которых в послеоперационном периоде развивается абдоминальный сепсис.

ТАБЛИЦА 2. ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ РГП В ПРОГНОЗЕ РАЗВИТИЯ СЕПСИСА (Me, $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

| Показатели | Контроль n = 67 | | Без последующего развития сепсиса n = 15 | | С последующим развитием сепсиса n = 35 | |
|--|--------------------|-------------------------|--|-------------------------|--|-------------------------|
| | 1 | | 2 | | 3 | |
| | Me | $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ | Me | $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ | Me | $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ |
| Спонтанная люцигенин-зависимая хемилюминесценция | | | | | | |
| Tmax, сек. | 2718 | 2010-3791 | 1651 | 1193-2606 | 2028 | 1136-2531 |
| | | | $p_{1-2} = 0,010$ | | $p_{1-3} = 0,001$ | |
| Imax, о.е. $\times 10^3$ | 5,68 | 2,55-14,06 | 42,07 | 10,07-76,31 | 13,47 | 2,23-31,85 |
| | | | $p_{1-2} = 0,002$ | | $p_{2-3} = 0,043$ | |
| S, о.е. \times сек. $\times 10^5$ | 2,28 | 0,96-5,85 | 2,20 | 1,34-7,84 | 1,81 | 0,17-4,34 |
| Зимозан-индуцированная люцигенин-зависимая хемилюминесценция | | | | | | |
| Tmax, сек. | 2064 | 1676-2722 | 2020 | 1401-2186 | 2172 | 1008-2550 |
| Imax, о.е. $\times 10^3$ | 12,87 | 7,83-27,64 | 25,91 | 17,10-47,40 | 22,98 | 9,13-35,90 |
| | | | $p_{1-2} = 0,031$ | | $p_{1-3} = 0,026$ | |
| S, о.е. \times сек. $\times 10^5$ | 4,53 | 2,52-8,22 | 2,49 | 1,41-4,44 | 2,80 | 1,20-6,28 |
| | | | $p_{1-2} = 0,048$ | | $p_{1-3} = 0,049$ | |
| Синд./ Спонт. | 2,04 | 1,20-3,60 | 1,04 | 0,34-1,77 | 1,78 | 1,20-6,28 |
| | | | $p_{1-2} = 0,031$ | | $p_{2-3} = 0,041$ | |
| Спонтанная люминол-зависимая хемилюминесценция | | | | | | |
| Tmax, сек. | 1003 | 609-1574 | 1097 | 863-1168 | 1138 | 895-1373 |
| | | | | | | |
| Imax, о.е. $\times 10^3$ | 8,68 | 3,81-23,08 | 26,71 | 12,38-37,48 | 31,92 | 18,17-46,61 |
| | | | $p_{1-2} = 0,015$ | | $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,049$ | |
| S, о.е. \times сек. $\times 10^5$ | 2,70 | 1,13-7,55 | 2,45 | 0,56-3,29 | 3,41 | 1,94-7,00 |
| Зимозан-индуцированная люминол-зависимая хемилюминесценция | | | | | | |
| Tmax, сек. | 1117 | 805-1489 | 1052 | 955-1348 | 1009 | 708-1377 |
| Imax, о.е. $\times 10^3$ | 17,93 | 7,02-36,56 | 34,56 | 18,45-76,75 | 66,78 | 47,07-107,81 |
| | | | $p_{1-2} = 0,007$ | | $p_{1-3} < 0,001$ | |
| S, о.е. \times сек. $\times 10^5$ | 5,74 | 1,97-11,20 | 6,76 | 1,60-9,10 | 8,60 | 4,10-11,30 |
| | | | | | $p_{1-3} = 0,029$ | |
| Синд./ Спонт. | 1,72 | 1,33-2,53 | 2,75 | 1,63-5,34 | 2,24 | 1,50-3,43 |
| | | | $p_{1-2} = 0,026$ | | $p_{1-3} = 0,043$ | |

Примечание. См. примечание к таблице 1.

С помощью корреляционного анализа исследованы особенности взаимосвязи между хемилюминесцентными показателями нейтрофилов и уровнями концентрации цитокинов в сыворотке крови. Обнаружено, что у лиц контрольной группы концентрация $IFN\gamma$ отрицательно взаимосвязана с максимумом интенсивности люминол-зависимой спонтанной ($r = -0,85$; $p = 0,014$) и площадью под кривой зимозан-индуцированной хемилюминесценции ($r = -0,96$; $p < 0,001$). У больных РГП с отсутствием в послеоперационном периоде сепсиса концентрация $IFN\gamma$ положительно коррелирует с максимумом интенсивности спонтанной ($r = 0,78$; $p = 0,013$) и индуцированной ($r = 0,75$; $p = 0,020$) люминол-зависимой хемилюминесценции, а также отрицательно – с временем выхода на максимум индуцированной ($r = -0,72$; $p = 0,030$) и индексом активации ($r = -0,80$; $p = 0,010$) люминол-зависимой хемилюминесценции. У больных РГП, у которых в послеоперационном периоде разовьется абдоминальный сепсис, концентрация $TNF\alpha$ отрицательно взаимосвязана с максимумом люминол-зависимой зимозан-индуцированной хемилюминесценции ($r = -0,52$; $p = 0,020$), а концентрация $IL-6$ также отрицательно с площадью под кривой данной хемилюминесцентной реакции ($r = -0,61$; $p = 0,008$).

Обсуждение

Течение и исход перитонита во многом определяется эффективностью воспалительных процессов и изменениями функциональной активности нейтрофилов как основной популяцией клеток, принимающих участие в процессах воспаления. Респираторный взрыв является важным защитным механизмом, лежащим в основе реактивности данной популяции клеток [4, 7, 8]. Установлено, что у больных РГП, послеоперационный период которых будет протекать без осложнений, уровень спонтанного синтеза первичных АФК нейтрофилами крови выше, чем у здоровых людей и больных с сепсисом. Реакция НАДФН-оксидазы на индукцию респираторного взрыва зимозаном при РГП незначительна, однако при отсутствии развития осложнений основного заболевания выявляется снижение индекса активации. Уровень спонтанного синтеза вторичных АФК нейтрофилами крови у больных без сепсиса в послеоперационном периоде выше, чем у здоровых лиц, но ниже, чем у больных с сепсисом. Индукция синтеза вторичных АФК под воздействием зимозана более выражена у пациентов с РГП, у которых

послеоперационный период будет осложнен сепсисом. При этом необходимо отметить, что бактерицидная активность нейтрофилов в большей степени определяется синтезом первичных АФК [4, 8, 12].

Уровни концентрации исследуемых цитокинов в сыворотке крови больных РГП отражают высокую активность иммунновоспалительного процесса. Вместе с тем содержание $IFN\gamma$ у больных с послеоперационным абдоминальным сепсисом в 1,9 раза выше, чем у пациентов, у которых послеоперационный период будет протекать без осложнений. Известно, что $IFN\gamma$ ингибирует развитие нейтрофильных гранулоцитов в динамике воспалительной реакции [9]. Соответственно, исходя из выявленных взаимосвязей между уровнями концентраций цитокинов и показателей респираторного взрыва нейтрофилов, можно заключить, что у здоровых людей при увеличении концентрации $IFN\gamma$ ингибирует спонтанный и индуцированный синтез вторичных АФК. У больных РГП, у которых не будет осложнений в послеоперационном периоде, сохраняется доминирование регуляции $IFN\gamma$ активности респираторного взрыва нейтрофилов. Однако, в отличие от здоровых людей, у лиц данной группы $IFN\gamma$ стимулирует спонтанный и индуцированный синтез вторичных АФК нейтрофилами крови, при ускорении выхода на максимум зимозан-индуцированной хемилюминесценции и ингибировании индекса активации люминол-зависимой хемилюминесценции. У больных, послеоперационный период которых осложнится абдоминальным сепсисом, активность дыхательного взрыва нейтрофилов регулируется $TNF\alpha$ и $IL-6$. Оба цитокина являются провоспалительными, стимулируют миграцию и функциональную активность фагоцитирующих клеток [1]. Тем не менее, у больных данной группы регуляторное влияние $TNF\alpha$ и $IL-6$ на нейтрофилы крови реализуется в ингибировании индуцированного синтеза вторичных АФК. Можно предположить, что стимулирующее влияние $IFN\gamma$ и ингибирующее воздействие $TNF\alpha$ и $IL-6$ на респираторный взрыв нейтрофилов крови у больных РГП связано с выбросом большого количества цитокинов в динамике острого иммунновоспалительного процесса и миграцией активированных клеток в очаг воспаления. При этом именно изменение самих цитокинов, регулирующих респираторный взрыв нейтрофилов, и является важным фактором, прогнозирующим развитие сепсиса при РГП.

Таким образом, у больных РГП на фоне повышения уровней провоспалительных цитокинов и $IFN\gamma$ в сыворотке увеличивается интенсивность респираторного взрыва нейтрофилов крови за счет активации синтеза как первичных, так и вторичных АФК. У больных РГП, у которых в динамике послеоперационного периода разовьется абдоминальный сепсис, хемилюминесцентная активность нейтрофилов крови характеризуется пониженным уровнем спонтанного синтеза первичных АФК и повышенным уровнем спонтан-

ного синтеза вторичных АФК. Уровни синтеза первичных и вторичных АФК нейтрофилами при индукции респираторного взрыва зимозаном незначительно различаются в группах больных РГП в зависимости от последующего развития сепсиса в послеоперационном периоде. Важным в прогнозе развития абдоминального сепсиса у больных РГП является значительное увеличение концентрации $IFN\gamma$ в сыворотке крови и регуляторная зависимость респираторного взрыва нейтрофилов от $TNF\alpha$ и IL-6 в дооперационном периоде.

Список литературы / References

1. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с. [Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines]. St. Petersburg: Foliant, 2008. 552 p.
2. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р., Подачин П.В., Бурневич С.З., Гиткович В.Е., Гайнулин Ш.М. Программируемый перитонеальный лаваж в лечении распространенного перитонита // *Анналы хирургии*, 1996. № 3. С. 25-29. [Savelyev V.S., Filimonov M.I., Gelfand B.R., Podachin P.V., Burnevich S.Z., Gitkovich V.E., Gaynulin Sh.M. Programmable peritoneal lavage in the treatment of widespread peritonitis. *Annaly khirurgii = Annals of Surgery*, 1996, no. 3, pp. 25-29. (In Russ.)]
3. Савченко А.А., Здзитовецкий А.Г., Борисов А.Г., Лузан Н.А. Хемилюминесцентная и энзиматическая активность нейтрофильных гранулоцитов у больных распространенным гнойным перитонитом в зависимости от исхода заболевания // *Вестник РАМН*, 2014. № 5-6. С. 23-28. [Savchenko A.A., Zdzitovetskiy D.E., Borisov A.G., Luzan N.A. Chemiluminescent and enzyme activity of neutrophils in patients with widespread purulent peritonitis depending on the outcome of disease. *Vestnik RAMN = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2014, no. 5-6, pp. 23-28. (In Russ.)]
4. Савченко А.А., Здзитовецкий Д.Э., Борисов А.Г. Иммунометаболические нарушения при распространенном гнойном перитоните. Новосибирск: Наука, 2013. 142 с. [Savchenko A.A., Zdzitovetskiy D.E., Borisov A.G. Immune and Metabolic Disorders by the Widespread Purulent Peritonitis]. Novosibirsk: Science, 2013. 142 p.
5. Савченко А.А., Здзитовецкий Д.Э., Борисов А.Г., Лузан Н.А. Хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов и уровни концентрации цитокинов у больных распространенным гнойным перитонитом // *Цитокины и воспаление*, 2013. Т. 12, № 1-2. С. 115-119. [Savchenko A.A., Zdzitovetskiy D.E., Borisov A.G., Luzan N.A. Neutrophil chemiluminescent activity and cytokine concentration levels in patients with extensive purulent peritonitis. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2013, Vol. 12, no. 1-2, pp. 115-119. (In Russ.)]
6. Bone R.S., Balk R.A.B., Cerra F.B. American college of Chest Physicians. Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guide lines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit. Care Med.*, 1992, Vol. 20, no. 6, pp. 864-874.
7. Braga P.C., Lattuada N., Greco V., Sibilia V., Falchi M., Bianchi T., Dal Sasso M. Diclofenac-Choline Antioxidant Activity Investigated by means of Luminol Amplified Chemiluminescence of Human Neutrophil Bursts and Electron Paramagnetic Resonance Spectroscopy. *Drug Res. (Stuttg.)*, 2015, Vol. 65, no. 5, pp. 244-251.
8. Chen X.H., Deng Y.C., Zhong B.Y., Hao F. *Aspergillus fumigatus* diffusates suppress polymorphonuclear neutrophil phagocytic functions and respiratory burst levels in hematopoietic stem cell transplantation patients. *Genet. Mol. Res.*, 2015, Vol. 14, no. 3, pp. 9233-9243.
9. De Bruin A.M., Libregts S.F., Valkhof M., Boon L., Touw I.P., Nolte M.A. $IFN\gamma$ induces monopoiesis and inhibits neutrophil development during inflammation. *Blood*, 2012, Vol. 119, no. 6, pp. 153-155.
10. Hajishengallis G., Chavakis T., Hajishengallis E., Lambris J.D. Neutrophil homeostasis and inflammation: novel paradigms from studying periodontitis. *J. Leukoc. Biol.*, 2015, Vol. 98, no. 4, pp. 539-548.
11. Kolaczowska E., Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat. Rev. Immunol.*, 2013, Vol. 13, no. 3, pp. 159-175.
12. Kovács I., Horváth M., Kovács T., Somogyi K., Tretter L., Geiszt M., Petheő G.L. Comparison of proton channel, phagocyte oxidase, and respiratory burst levels between human eosinophil and neutrophil granulocytes. *Free Radic. Res.*, 2014, Vol. 48, no. 10, pp. 1190-1199.

13. Kuribayashi F, Tsuruta S, Yamazaki T, Nunoi H, Imajoh-Ohmi S, Kanegasaki S, Nakamura M. Cell adhesion markedly increases lucigenin-enhanced chemiluminescence of the phagocyte NADPH oxidase. *Genes Cells*, 2008, Vol. 13, no. 12, pp. 1249-1256.
14. Pliyev B.K. Anti-adhesive proteins and resolution of neutrophil-mediated inflammation. *Immunobiology*, 2013, Vol. 218, no. 8, pp. 1085-1092.
15. Vincent J.L., Moreno R., Takala J., Willatts S., De Mendonça A., Bruining H., Reinhart C.K., Suter P.M., Thijs L.G. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.*, 1996, Vol. 22, no. 7. pp. 707-710.

Авторы:

Савченко А.А. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

Борисов А.Г. — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

Здзитовецкий Д.Э. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой и клиникой хирургических болезней им. проф. Ю.М. Лубенского ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия

Гвоздев И.И. — младший научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Россия

Authors:

Savchenko A.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Molecular and Cellular Physiology and Pathology, Research Institute of Medical Problems of the North; Krasnoyarsk V.F. Voino-Yasenetsky State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Borisov A.G., PhD (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory of Molecular and Cellular Physiology and Pathology, Research Institute of Medical Problems of the North; Krasnoyarsk V.F. Voino-Yasenetsky State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Zdzitovetsky D.E., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of Department and Clinic of Surgical Illnesses it. J.M. Lubinskogo, Krasnoyarsk State V.F. Voino-Yasenetsky Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Gvozdev I.I., Junior Research Associate, Laboratory of Molecular and Cellular Physiology and Pathology, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

Поступила 10.03.2016
Отправлена на доработку 31.05.2016
Принята к печати 05.07.2016

Received 10.03.2016
Revision received 31.05.2016
Accepted 05.07.2016