

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА С УРОВНЕМ СОДЕРЖАНИЯ ЦИТОКИНОВ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ГНОЙНОМ ПЕРИТОНИТЕ

© 2015 г. А.А. Савченко, Д.Э. Здзитовецкий\*, А.Г. Борисов

*Лаборатория молекулярно-клеточной физиологии и патологии  
ФГБНУ «НИИ медицинских проблем Севера», Красноярск, Россия;*

*\*Кафедра и клиника хирургических болезней им. проф. Ю.М. Лубенского ГБОУ ВПО  
«Красноярский государственный медицинский университет им. проф.  
В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, Красноярск, Россия*

Поступила: 17.07.2013. Принята: 24.08.2015

Исследованы иммунологические показатели у больных с распространенным гнойным перитонитом (РГП). Установлено, что состояние клеточного звена иммунной системы при РГП определяется снижением количества Т-, НК- и НКТ-клеток, но при повышении содержания Th<sub>2</sub>-клеток и В1-лимфоцитов. Состояние гуморального звена иммунной системы при РГП характеризуется повышением содержания IgA и IgG. При повышении концентрации интерлейкина-1β, интерлейкина-6, интерферона-γ и фактора некроза опухоли-α в крови больных РГП нарушаются механизмы взаимосвязей цитокинов с показателями клеточного и гуморального звеньев иммунитета, что, по-видимому, связано с нарушениями в дифференцировке и созревании клеток иммунной системы, а также их миграции клеток в зону воспаления.

*Ключевые слова:* перитонит, лимфоциты, иммуноглобулины, цитокины, взаимосвязь

### ВВЕДЕНИЕ

Активное участие системы иммунитета во многих жизненно важных процессах организма приводит к тому, что нарушения им-

мунореактивности обуславливают широкое как функциональное, так и структурное (патоморфологическое) многообразие проявлений патологий человека [1, 2]. Показано, что перитонит протекает на фоне иммунодефицита, а в терминальной стадии (полиорганной недостаточности) иммунная недостаточность наиболее выражена [3, 4]. Предполагается, что нарушения в иммунной системе имеют решающее значение для возникновения различных осложнений заболевания. Однако внутрисистемные механизмы регуляции реакций клеточного и гуморального иммунитета при распространенном гнойном перитоните (РГП) не изучены. В связи с этим, только детальное изучение иммунопатогенеза РГП позволит разрабатывать эффективные методы иммуноактивной терапии.

Целью исследования явилось изучение особенностей взаимосвязи показателей клеточного и гуморального иммунитета с уровнями концентрации цитокинов у больных РГП.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3 Г, НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Савченко Андрей Анатольевич. Телефон /Факс: 8(391)228-06-83. E-mail: aasavchenko@yandex.ru

#### Авторы:

**Савченко А.А.**, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ «НИИ медицинских проблем Севера», Красноярск, Россия;

**Здзитовецкий Д.Э.**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой и клиникой хирургических болезней им. проф. Ю.М. Лубенского ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, Красноярск, Россия;

**Борисов А.Г.**, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии ФГБНУ «НИИ медицинских проблем Севера», Красноярск, Россия.

## 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 МУЗ «ГБСМП 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 [5]. Тяжесть РГП исходно определяли по Мангеймскому индексу перитонита (МИП) и индексу брюшной полости (ИБП) [6]. Наличие и степень выраженности ПОН исходно и в динамике определяли по шкале SOFA [7]. При оценке тяжести синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) мы придерживались критериев АССР /SCCM [8]. В качестве контроля обследовано 135 здоровых людей аналогичного возрастного диапазона.

Исследование фенотипа лимфоцитов крови проводили методом проточной цитометрии с использованием прямой иммунофлуоресценции цельной периферической крови с использованием моноклональных антител (Beckman Coulter, USA), меченных FITC (fluorescein isothiocyanate), PE или RD1 (phycoerythrin), ECD (phycoerythrin-Texas Red-X), PC5 (phycoerythrin-cyanin 5) и PC7 (phycoerythrin-cyanin 7) в следующих панелях: CD45-FITC / CD4-RD1 / CD8-ECD / CD3-PC5, CD45-FITC / CD56-RD1 / CD19-ECD / CD3-PC5, CD3-FITC / HLA-DR-PE / CD25-PC5 / CD45-PC7, CD4-FITC / CD294-PE / CD45-PC7, CD19-FITC / CD5-PE / CD45-FITC, CD95-FITC / CD19-PE / CD45-PC7. Для удаления эритроцитов пробоподготовку проводили по безотмывочной технологии с использованием лизирующего раствора OptiLyse C (Beckman Coulter, USA). Анализ окрашенных клеток проводили на проточном цитофлуориметре FC-500 (Beckman Coulter, USA).

Содержание IgA, IgM, IgG, интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-6 (IL-6), интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов

производства ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Регистрация результатов осуществлялась при длине волны 450 нм на иммуноферментном анализаторе «Stat Fax 303 Plus» (Awareness Technology Inc., США).

Состояние гуморального иммунитета дополнительно характеризовали уровнем относительного синтеза IgA (IgA / CD19<sup>+</sup>), IgM (IgM / CD19<sup>+</sup>) и IgG (IgG / CD19<sup>+</sup>) [9].

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (C<sub>25</sub> и C<sub>75</sub>). 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).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические проявления ССВР перед первичной операцией по поводу РГП отмечались у 47 (94,0 $\pm$ 3,4%) больных. Преобладали больные с тяжелыми проявлениями ССВР (тяжелый сепсис и септический шок) — 34 (68,0 $\pm$ 6,6%). Тяжесть состояния по шкале SAPS II составила 29 (16; 37) балла. Выраженность ПОН по шкале SOFA составила 2 (1 — 4) балла.

Интраоперационная оценка тяжести РГП дала следующие результаты: МИП в среднем составил 28 (25 — 33), ИБП в среднем 14 (13 — 14). С учетом интраоперационной оценки тяжести РГП у 29 (58,0 $\pm$ 7,0%) больных применён «полуоткрытый» метод хирургического лечения РГП с этапными ревизиями и санациями брюшной полости в программном режиме с интервалом 36 — 48 часов.

При исследовании иммунологических показателей обнаружено, что у больных РГП в периферической крови на фоне выраженного повышения количества лейкоцитов (в 2,4 раза) наблюдается снижение процентного содержания лимфоцитов и абсолютного количества CD3<sup>+</sup>-клеток (**табл. 1**). Кроме того, у больных РГП выявляется понижение относительного и абсолютного количества CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>- и CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>-лимфоцитов, а также определяется снижение процентного уровня CD4<sup>+</sup>CD294<sup>+</sup>-клеток. Следовательно, состояние Т-клеточного иммунитета у больных РГП характеризуется снижением относительного и абсолютного количества цитотоксических

**Таблица 1.** Состояние Т-клеточного звена иммунной системы у больных перитонитом (Ме,  $C_{25}-C_{75}$ )

Показатели	Контроль, n = 135		Перитонит, n = 50		p
	Ме	$C_{25}-C_{75}$	Ме	$C_{25}-C_{75}$	
Лейкоциты, $10^9$ /л	5,75	4,75 – 7,50	13,75	9,00 – 16,25	<0,001
Лимфоциты, %	36,0	29,0 – 45,0	12,5	10,0 – 17,0	<0,001
Лимфоциты, $10^9$ /л	2,11	1,52 – 2,75	1,75	1,38 – 2,57	
CD3 <sup>+</sup> , %	66,9	60,0 – 72,0	66,2	55,9 – 71,1	
CD3 <sup>+</sup> , $10^9$ /л	1,34	0,96 – 1,83	1,07	0,84 – 1,53	0,049
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , %	42,0	34,0 – 48,0	40,0	31,0 – 45,6	
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , $10^9$ /л	0,80	0,53 – 1,19	0,61	0,48 – 0,99	
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , %	27,0	21,0 – 33,0	21,8	16,7 – 27,0	0,007
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , $10^9$ /л	0,56	0,36 – 0,82	0,37	0,20 – 0,60	0,003
CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> , %	11,9	7,0 – 16,5	14,3	6,3 – 31,3	
CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> , $10^9$ /л	0,17	0,11 – 0,34	0,27	0,09 – 0,58	
CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> , %	15,0	9,8 – 20,0	3,6	2,2 – 7,2	<0,001
CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> , $10^9$ /л	0,33	0,22 – 0,50	0,05	0,04 – 0,13	<0,001
CD4 <sup>+</sup> CD294 <sup>+</sup> , %	12,6	11,9 – 15,0	24,4	8,8 – 32,5	0,047
CD4 <sup>+</sup> CD294 <sup>+</sup> , $10^9$ /л	0,49	0,17 – 0,59	0,37	0,20 – 0,70	
CD4 <sup>+</sup> / CD8 <sup>+</sup>	1,50	1,11 – 1,93	1,75	1,30 – 2,43	

Т-лимфоцитов и Т-клеток с маркером поздней активации (HLA-DR-рецептор). Увеличение в периферической крови процентного уровня Th<sub>2</sub>-клеток (CD4<sup>+</sup>CD294<sup>+</sup>-лимфоциты: синтезируют комплекс цитокинов, стимулирующих пролиферацию активированных В-лимфоцитов [2, 10, 11]) отражает повышение регуляторного влияния на гуморальный иммунитет.

При исследовании состояния В-клеточного звена иммунной системы обнаружено 2-кратное повышение процентного количества CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>-лимфоцитов (табл. 2). В1-лимфоциты являются минорной фракцией В-клеток крови, локализуются преимущественно в брюшной и плевральной полостях, синтезируют IgM и IgA к бактериальным антигенам [12, 13]. Особенностью В1-клеток также является их способность выполнять роль антигенпрезентирующих клеток. Необходимо отметить, что только у больных РГП обнаружена положительная взаимосвязь между количеством В1-клеток и уровнем Th<sub>2</sub>-лимфоцитов ( $r=0,60$ ,  $p=0,023$ ).

Состояние клеточного звена иммунной системы у больных РГП также характеризуется снижением относительного и абсолютного количества CD6<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>-клеток (NK-клетки) и абсолютного уровня CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>-лимфоцитов (NKT-клетки) (табл. 2). NK- и NKT-лимфоциты относят к клеткам врожденного иммунитета [2, 14, 15]. Основной функцией

NK-клеток является противоопухолевый и противовирусный иммунитет. NKT-лимфоциты, осуществляя цитотоксическую функцию, являются практически единственным источником IFN- $\gamma$  на первом этапе реакции внедрения патогенов.

При исследовании содержания в сыворотке крови основных классов иммуноглобулинов и их уровней синтеза обнаружено, что у больных РГП в 1,9 раза повышена концентрация IgA и в 1,4 раза – концентрация IgG (табл. 3). При этом у больных РГП наблюдается 2-кратное повышение уровня относительного синтеза IgA. Данная гуморальная реакция определяется поражением слизистых при РГП с наличием бактериальной инфекции.

Сравнительное исследование уровней концентраций цитокинов позволило установить, что в сыворотке крови больных РГП значительно повышено содержание IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  (табл. 4). Концентрация IL-4 при РГП соответствует контрольному диапазону. Подобное изменение в уровнях содержания исследуемых цитокинов соответствует развитию острого воспалительного процесса. При этом увеличение процентного количества Th<sub>2</sub>-лимфоцитов (основные клетки-продуценты) при РГП не привело к повышению концентрации IL-4.

При исследовании взаимосвязи уровней концентрации исследуемых цитокинов с показателями клеточного и гуморального им-

**Таблица 2.** Содержание В-, НК- и ТНК-лимфоцитов у больных перитонитом (Ме,  $C_{25} - C_{75}$ )

Показатели	Контроль, n = 135		Перитонит, n = 50		p
	Ме	$C_{25} - C_{75}$	Ме	$C_{25} - C_{75}$	
CD19 <sup>+</sup> , %	14,0	9,0 – 17,0	14,9	11,3 – 18,0	0,012
CD19 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	0,26	0,17 – 0,39	0,24	0,18 – 0,39	
CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>+</sup> , %	0,9	0,6 – 1,0	1,8	1,0 – 2,9	
CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	0,02	0,01 – 0,04	0,03	0,02 – 0,06	
CD19 <sup>+</sup> CD95 <sup>+</sup> , %	0,7	0,1 – 0,9	1,0	0,1 – 1,4	0,046
CD19 <sup>+</sup> CD95 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	0,01	0,005 – 0,02	0,01	0,005 – 0,03	
CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , %	19,0	13,5 – 22,0	14,5	9,2 – 19,2	0,001
CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	0,39	0,25 – 0,55	0,19	0,12 – 0,39	
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> , %	4,6	2,6 – 11,18	4,5	1,9 – 8,5	0,033
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	0,19	0,07 – 0,32	0,07	0,03 – 0,19	

**Таблица 3.** Содержание основных классов иммуноглобулинов и уровни их синтеза у больных перитонитом (Ме,  $C_{25} - C_{75}$ )

Показатели	Контроль, n = 135		Перитонит, n = 50		p
	Ме	$C_{25} - C_{75}$	Ме	$C_{25} - C_{75}$	
IgA, г /л	2,07	1,32 – 3,20	3,85	2,54 – 4,61	<0,001
IgM, г /л	1,20	0,58 – 1,80	0,72	0,58 – 1,23	0,016
IgG, г /л	11,11	8,60 – 15,00	15,50	8,23 – 21,70	
IgA /CD19 <sup>+</sup> , нг /кл.	7,14	4,02 – 14,56	14,02	8,55 – 19,52	0,004
IgM /CD19 <sup>+</sup> , нг /кл.	4,68	2,45 – 9,17	3,02	2,65 – 5,54	
IgG /CD19 <sup>+</sup> , нг /кл.	44,64	26,57 – 73,68	55,10	27,11 – 97,63	

**Таблица 4.** Содержание некоторых цитокинов в сыворотке крови у больных перитонитом (Ме,  $C_{25} - C_{75}$ )

Показатели	Контроль, n = 135		Перитонит, n = 50		p
	Ме	$C_{25} - C_{75}$	Ме	$C_{25} - C_{75}$	
IL-1 $\beta$ , пг /мл	1,00	0,01 – 4,50	10,25	9,00 – 12,00	<0,001
IL-4, пг /мл	0,01	0,01 – 1,05	1,50	0,01 – 2,70	<0,001
IL-6, пг /мл	4,00	1,67 – 11,42	148,00	50,00 – 279,00	
IFN- $\gamma$ , пг /мл	10,50	5,25 – 20,87	282,50	100,00 – 550,00	<0,001
TNF- $\alpha$ , пг /мл	2,70	0,75 – 30,36	19,00	10,00 – 135,00	<0,001

мунитета у лиц контрольной группы обнаружено, что концентрация IFN- $\gamma$  положительно коррелирует с абсолютным количеством лимфоцитов в периферической крови ( $r = 0,60$ ,  $p = 0,018$ ), CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> ( $r = 0,82$ ,  $p = 0,002$ ), CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> ( $r = 0,65$ ,  $p = 0,022$ ) и CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>-клеток ( $r = 0,60$ ,  $p = 0,041$ ), а также с процентным содержанием CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>-клеток ( $r = 0,69$ ,  $p = 0,002$ ). У лиц контрольной группы концентрация IFN- $\gamma$  взаимосвязана отрицательно только с относительным количеством Т-лим-

фоцитов ( $r = -0,43$ ,  $p = 0,039$ ) и уровнем относительного синтеза Ig G ( $r = -0,68$ ,  $p = 0,014$ ). У больных РГП полностью отсутствуют взаимосвязи между концентрацией IFN- $\gamma$  и показателями клеточного и гуморального иммунитета. IFN- $\gamma$  обладает сильным иммунорегуляторным действием и занимает ключевые места в механизмах регуляции адаптивного иммунного ответа [2, 16, 17]. Действительно, у лиц контрольной группы с увеличением концентрации IFN- $\gamma$  в периферической крови повы-

шается количество лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов и НК-клеток. В то же время, при РГП IFN- $\gamma$  полностью исключен из механизмов иммунной регуляции.

Уровень концентрации IL-4 также выражено взаимосвязан с показателями клеточного иммунитета у лиц контрольной группы: с абсолютным содержанием лимфоцитов ( $r=0,69$ ,  $p=0,012$ ), CD3<sup>+</sup>- ( $r=0,67$ ,  $p=0,025$ ), CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>-клеток ( $r=0,69$ ,  $p=0,012$ ), а также с процентным и абсолютным количеством CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-лимфоцитов (соответственно,  $r=0,56$ ,  $p=0,036$  и  $r=0,65$ ,  $p=0,031$ ). Необходимо подчеркнуть, что все указанные взаимосвязи положительные. В то же время, у больных РГП обнаружены только две отрицательные взаимосвязи IL-4 с иммунологическими показателями: с относительным количеством CD19<sup>+</sup>- ( $r=-0,44$ ,  $p=0,040$ ) и CD19<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup>-клеток ( $r=-0,72$ ,  $p=0,013$ ). Известно, что IL-4 является ростовым фактором для В-лимфоцитов [2, 16, 18]. Основными клетками-продуцентами цитокина являются Th<sub>2</sub>-лимфоциты, что и проявляется в положительные корреляционных связях между концентрациями цитокина и количеством различных фракций Т-лимфоцитов (Т-клеток, Т-хелперов и активированных Т-лимфоцитов). У больных РГП отрицательные взаимосвязи IL-4 с В-клетками характеризует нарушение механизмов регуляции гуморального иммунитета.

Максимальное количество взаимосвязей у больных РГП с показателями клеточного и гуморального иммунитета выявляется у IL-1 $\beta$ : с процентным и абсолютным содержанием CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>- ( $r=-0,53$ ,  $p=0,011$  и  $r=-0,48$ ,  $p=0,025$ , соответственно) и CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>-клеток ( $r=-0,51$ ,  $p=0,019$  и  $r=-0,44$ ,  $p=0,047$ , соответственно). В то же время, у лиц контрольной группы обнаружена единственная взаимосвязь показателей клеточного и гуморального иммунитета с IL-1 $\beta$ : IL-1 $\beta$  – относительное количество CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>-лимфоцитов ( $r=-0,46$ ,  $p=0,025$ ). Кроме того, у больных РГП выявляются отрицательные взаимосвязи концентрации IL-6 с относительным количеством CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-лимфоцитов ( $r=-0,43$ ,  $p=0,047$ ) и TNF- $\alpha$  с процентным и абсолютным содержанием CD3<sup>+</sup>CD294<sup>+</sup>-клеток ( $r=-0,71$ ,  $p=0,003$  и  $r=-0,58$ ,  $p=0,023$ , соответственно). У лиц контрольной группы отсутствуют корреляционные связи показателей клеточного и гуморального иммунитета с уровнем концентрации IL-6 и выявляется

одна взаимосвязь с уровнем TNF- $\alpha$  (с процентным количеством лимфоцитов в периферической крови:  $r=-0,59$ ,  $p=0,027$ ).

IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  являются основными провоспалительными цитокинами [16, 19, 20]. IL-6, активируя синтез хемокинов и стимулируя миграцию фагоцитов, также принимает активное участие в воспалительных реакциях [21]. Неудивительно, что у лиц контрольной группы уровни концентраций данных цитокинов слабо коррелируют с показателями популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов. При РГП повышение концентрации данных цитокинов сопровождается появлением целого спектра корреляционных связей с показателями клеточного иммунитета. Однако, все выявленные у больных РГП взаимосвязи между уровнями концентрации цитокинов и показателями клеточного и гуморального иммунитета отрицательные. Можно предположить, что повышение концентрации провоспалительных цитокинов в крови больных РГП осуществляется на фоне дисбаланса популяционном и субпопуляционном составе лимфоцитов, развивающегося за счет нарушений в дифференцировке и созревании клеток иммунной системы, а также их миграции клеток в зону воспаления.

Таким образом, у больных РГП выявляется дисбаланс в иммунной системе, который характеризуется недостаточностью клеточного звена и повышением активности гуморального. Состояние клеточного звена иммунной системы при РГП определяется снижением количества Т- (прежде всего за счет фракций цитотоксических Т-лимфоцитов и экспрессирующих маркер поздней активации), НК- и НКТ-клеток. При этом в периферической крови больных РГП повышается содержание Th<sub>2</sub>-клеток и В1-лимфоцитов. Состояние гуморального звена иммунной системы при РГП характеризуется повышением содержания IgA и IgG. При повышении концентрации IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  в крови больных РГП нарушаются механизмы взаимосвязи цитокинов с показателями клеточного и гуморального звеньев иммунитета, что, по-видимому, связано с нарушениями в дифференцировке и созревании клеток иммунной системы, а также их миграции клеток в зону воспаления. Полученные результаты исследования определяют необходимость проведения иммуноактивной терапии, направленной на клеточное звено иммунной системы, для повышения

эффективности лечения и восстановления после острого воспалительного процесса.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Козлов В.А., Борисов А.Г., Смирнова С.В., Савченко А.А. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений. Новосибирск: Наука, 2009, 274 с. [Kozlov V.A., Borisov A.G., Smirnova S.V., Savchenko A.A. Practical aspects of diagnosis and treatment of immune disorders. Novosibirsk: Nauka, 2009, 274 p.]
2. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010, 752 с. [Yarilin A.A. Immunology. Moscow: GAOTAR-Media, 2010, 752 p.]
3. Гумилевский Б.Ю., Гумилевская О.Л., Кабурнеева О.Г. Особенности иммунологических нарушений у пациентов перитонеального диализа с разной степенью риска развития перитонита. Вестник Волгоградского медицинского университета 2011, 3, 88–91. [Gumilevskij B.Ju., Gumilevskaja O.L., Kaburneeva O.G. Features of immunological disorders in patients of peritoneal dialysis with varying degrees of peritonitis risk. Bulletin of the Volgograd Medical University 2011, 3, 88–91.]
4. Bierhoff M., Krutwagen E., van Bommel E.F., Verburgh C.A. Listeria peritonitis in patients on peritoneal dialysis: two cases and a review of the literature. Neth. J. Med. 201, 69, 10, 461–464.
5. Le Gall J.-R., Lemeshow S., Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. JAMA 1993, 270, 2957–2963.
6. Linder M.M., Wacha H., Feldmann U. Der Mannheimer Peritonitis-Index. Ein Instrument zur intraoperativen Prognose der Peritonitis. Chirurg 1987, 58, 84–91.
7. Vincent J.L., Moreno R., Takala J. 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, 22, 7, 707–710.
8. 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, 20, 6, 864–874.
9. Земсков А.М., Земсков В.М. Дополнительные методы оценки иммунного статуса. Клинич. лабораторная диагностика 1994, 3, 34–35. [Zemskov A.M., Zemskov V.M. Additional methods for assessing the immune status. Clinical laboratory diagnostics 1994, 3, 34–35.]
10. De Fanis U., Mori F., Kurnat R.J., Lee W.K., Bova M., Adkinson N.F., Casolaro V. GATA3 up-regulation associated with surface expression of CD294 / CRTH2: a unique feature of human Th cells. Blood 2007, 109(10), 4343–4350.
11. Harris N., Gause W.C. To B or not to B: B cells and the Th2-type immune response to helminthes. Trends Immunol 2011, 32, 2, 80–88.
12. Сугорова Е.В. В-1 лимфоциты. Происхождение, дифференцировка, функции. Успехи современной биологии 2009, 129, 1, 27–38. [Sidorova E.V. B-1 lymphocytes. Origins, differentiation, function. The successes of modern biology 2009, 129, 1, 27–38.]
13. Soriano F.G., Barbeiro H.V., Barbeiro D.F. Inflammatory response: role of B1 cells. Shock 2013, 39, Suppl. 1, 5–9.
14. Godfrey D.I., Rossjohn J. New ways to turn on NKT cell. J. Exp. Med. 2011, 208, 6, 1121–1125.
15. Monteiro M., Almeida C.F., Agua-Doce A., Graca L. Induced IL-17-producing invariant NKT cells require activation in presence of TGF- $\beta$  and IL-1 $\beta$ . J. Immunol. 2013, 190, 2, 805–811.
16. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб: ООО "Издательство Фолиант", 2008, 552 с. [Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. St. Petersburg ООО "Publishing Tome", 2008, 552 p.]
17. Cope A., Le Friec G., Cardone J., Kemper C. The Th1 life cycle: molecular control of IFN- $\gamma$  to IL-10 switching. Trends Immunol. 2011, 32, 6, 278–286.
18. Pillai M.R., Bix M. Evolution of IL4 and pathogen antagonism. Growth Factors 2011, 29, 4, 153–160.
19. Barker B.R., Taxman D.J., Ting J.P. Cross-regulation between the IL-1 $\beta$  /IL-18 processing inflammasome and other inflammatory cytokines. Curr. Opin. Immunol. 2011, 23, 5, 591–597.
20. Sahoo M., Ceballos-Olvera I., del Barrio L., Re F. Role of the inflammasome, IL-1 $\beta$ , and IL-18 in bacterial infections. Scientific World Journal 2011, 11, 2037–2050.
21. Grivennikov S.I., Karin M. Inflammatory cytokines in cancer: tumour necrosis factor and interleukin 6 take the stage. Ann. Rheum. Dis. 2011, 70, Suppl. 1, 104–108.

## CORRELATION OF CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY AND CYTOKINE LEVELS IN PATIENTS WITH WIDESPREAD PURULENT PERITONITIS

A.A. Savchenko, D.Je. Zdzitoveckij\*, A.G. Borisov

*The Laboratory of the Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation;*  
*\*Department and Clinic of Surgical Diseases named after prof. Yu.M. Lubenskogo of the Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation*

**Received:** 17.07.2013. **Accepted:** 24.08.2015

Investigated immunological parameters in patients with extensive purulent peritonitis (EPP). It is established that the state of cellular immunity in EPP is determined by reduction in the number of T-, NK- and NKT-cells, but with increasing content of Th<sub>2</sub>-cells and B1-lymphocytes. Status of humoral immune system in EPP is characterized by increased content of IgA and IgG. With increasing concentration of IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  in blood of patients with EPP violate the linkages cytokines to indicators of cellular and humoral immunity, which appears to be associated with disturbances in the differentiation and maturation of immune system cells, as well as the migration of cells in the area of inflammation.

*Key words:* peritonitis, lymphocytes, IgA and IgG, cytokines, correlation

### Authors

**Savchenko A.A.**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Molecular-Cellular Physiology and Pathology Laboratory of the Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation; 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, Partizana Jeleznayka str. 3 G, Research Institute of Medical Problems of the North. Phone /Fax: 8(391)228-06-83. E-mail: aasavchenko@yandex.ru

**Zdzitoveckij D.Je.**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department and Clinic of Surgical Diseases named after prof. Yu.M. Lubenskogo of the Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation;

**Borisov A.G.**, PhD, Leading Researcher of the Molecular-Cellular Physiology and Pathology Laboratory of the Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation.