© Смирнова О.В., Елманова Н.Г., 2020

Смирнова О.В., Елманова Н.Г.

Взаимообусловленность влияний I и II типов воспаления на процессы липопероксидации и антиоксидантной защиты у пациентов с механической желтухой желчнокаменного генеза в послеоперационном периоде

Обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Федеральный исследовательский центр Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 660022, г. Красноярск, Российская Федерация

Резюме

Введение. Патогенез механической желтухи (МЖ) сложен, характеризуется развитием местной и системной воспалительных реакций, эндотоксикоза и сопутствующих органических и гистодеструктивных изменений. Воспалительная активация иммунных клеток стимулирует транскрипцию генов, ответственных за окислительный стресс; активные формы кислорода разрушают мембраны иммунокомпетентных клеток, пролонгируя локальное воспаление.

Цель исследования – оценка вклада иммуновоспалительных изменений в процессы липопероксидации и функционирование антиоксидантной защиты в формировании послеоперационных осложнений у больных МЖ желчнокаменного генеза.

Материал и методы. Обследованы 70 больных с клинической картиной МЖ. Изучена концентрация 6 цитокинов: I (ИЛ-2, ИЛ-8, ФНО α , ИФН- γ) и II (ИЛ-4, ИЛ-10) типов воспаления методом иммуноферментного анализа. Содержание малонового диальдегида и активность антиоксидантных ферментов изучали в эритроцитах спектрофотометрическими методами. Статистические данные анализировали с помощью прикладных программ Statistica 10.

Результаты. Продemonстрирована преимущественная роль в патогенезе МЖ с осложненным послеоперационным периодом воспалительного процесса I типа, а в патогенезе МЖ с неосложненным послеоперационным периодом – воспаления I и II типов. Обнаружено значительное повышение содержания малонового диальдегида в эритроцитах у больных обеих сравниваемых групп, что подтверждает усиление процессов липопероксидации в раннем послеоперационном периоде. Вместе с тем выявленные в нашей работе результаты, указывающие на усиление активности антиоксидантной защиты, увеличение активности ферментов супероксиддисмутазы и каталазы, которые способствуют снижению проявлений окислительного стресса и свидетельствуют скорее о протекторной роли воспаления II типа у больных МЖ с неосложненным послеоперационным периодом.

Заключение. У больных МЖ с осложненным послеоперационным периодом выявляется усиление процессов липопероксидации, снижение активности ферментов антиоксидантной защиты и преимущественный I тип воспаления. У больных МЖ с неосложненным послеоперационным периодом проявления окислительного стресса компенсируются повышением активности энзимов антиоксидантной защиты, выявляются I и II типы воспаления.

Ключевые слова: механическая желтуха; окислительный стресс; цитокины; антиоксидантные ферменты

Статья поступила 06.06.2020. Принята в печать 16.07.2020.

Для цитирования: Смирнова О.В., Елманова Н.Г. Влияние I и II типов воспаления на процессы липопероксидации и антиоксидантной защиты у пациентов с механической желтухой желчнокаменного генеза в послеоперационном периоде. Иммунология. 2020; 41(4): 354–362. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-3-354-362>

Финансирование. Работа проводилась за счет средств государственного задания НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН № 007-01216ПР.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Смирнова Ольга Валентиновна –
доктор медицинских наук, доцент,
заведующая лабораторией
клинической патофизиологии
НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН,
Минобрнауки России
Красноярск, Российская Федерация
E-mail: ovsmirnova71@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3992-9207>

Smirnova O.V., Elmanova N.G.

Interconditionality of the effects of types I and II of inflammation on the processes of lipid peroxidation and antioxidant protection in patients with obstructive jaundice of gallstone origin in the postoperative period

Research Institute of Medical Problems of the North, Ministry of Science and High Education of Russian Federation, 660022, Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract

Introduction. The pathogenesis of obstructive jaundice is complex, characterized by the development of local and systemic inflammatory reactions, endotoxemia and associated organ and histodestructive changes. Inflammatory activation of immune cells stimulates the transcription of genes responsible for oxidative stress, reactive oxygen species destroy the membranes of immunocompetent cells, prolonging local inflammation.

Aim of the study was to assess the contribution of immuno-inflammatory changes to lipid peroxidation processes and the functioning of antioxidant defense in the formation of postoperative complications in patients with obstructive jaundice of gallstone origin.

Material and methods. 70 patients with a clinical picture of obstructive jaundice were examined. The concentration of 6 cytokines was studied: type I inflammation (IL-2, IL-8, TNF α , IFN- γ); type II (IL-4, IL-10) by enzyme immunoassay. The content of malondialdehyde and the activity of antioxidant enzymes were studied in red blood cells by spectrophotometric methods. Analysis of statistical data was carried out using the Statistica 10 application programs.

Results. The predominant role in the pathogenesis of obstructive jaundice with a complicated postoperative period of type I inflammatory process has been demonstrated, and in the pathogenesis of obstructive jaundice with an uncomplicated postoperative period of type I and type II inflammation. A significant increase in the content of malondialdehyde in red blood cells was found in patients of both compared groups, which confirms the strengthening of lipid peroxidation in the early postoperative period. At the same time, the results revealed in our work, indicating an increase in the activity of antioxidant defense, an increase in the activity of superoxide dismutase and catalase enzymes, which contribute to a decrease in the manifestations of oxidative stress and are more likely indicative of the protective role of type II inflammation in OJ patients with uncomplicated postoperative period.

Conclusion. In patients with OJ with a complicated postoperative period, an increase in the processes of lipid peroxidation, a decrease in the activity of antioxidant enzymes and a predominant type I inflammation are revealed. In patients with OJ with an uncomplicated postoperative period, the manifestations of oxidative stress are compensated by an increase in the activity of antioxidant enzymes, types I and II of inflammation are detected.

Keywords: obstructive jaundice; oxidative stress; cytokines; antioxidant enzymes

Received 06.06.2020. Accepted 16.07.2020.

For citation: Smirnova O.V., Elmanova N.G. Interconditionality of the effects of types I and II of inflammation on the processes of lipid peroxidation and antioxidant protection in patients with obstructive jaundice of gallstone origin in the postoperative period. *Immunologiya*. 2020; 41 (4): 354–62. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-3-354-362> (in Russian)

Funding. The work was carried out at the expense of the State task of the Research Institute of Medical Problems of the North No 007-01216PP.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Введение

Механическая желтуха (МЖ) остается одной из проблем неотложной медицины, а среди факторов риска развития МЖ доброкачественного генеза важная роль принадлежит холелитиазу [1]. Патогенез МЖ сложен, характеризуется развитием местной и системной вос-

палительных реакций, эндотоксикоза и сопутствующих органических и гистодеструктивных изменений [2]. В качестве вероятных патофизиологических причин развития осложнений в послеоперационном периоде МЖ называли операцию как сильнейшую травму организма, окислительный стресс [3, 4]. В последние годы все

For correspondence

Olga V. Smirnova –
MD, Assistant Professor,
Head of the Laboratory
of Clinical Pathophysiology,
Scientific Research Institute
of Medical Problems
of the North, Ministry
of Science and High Education
of Russian Federation
Krasnoyarsk, Russian Federation
E-mail: ovsmirnova71@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3992-9207>

чаще в качестве основного механизма послеоперационных осложнений, включающего большинство вышеперечисленных факторов, рассматривают длительный воспалительный процесс в гепатобилиарной зоне [5]. Провоспалительные цитокины интерлейкин (ИЛ)-8 и фактор некроза опухоли α (ФНО α) выполняют ключевую роль в развитии воспаления при МЖ. ФНО α стимулирует фактор транскрипции NF- κ B, активирующий ген ИЛ-8 в макрофагах и эпителиальных клетках. ИЛ-8 выполняет роль мощного хемоаттрактанта для нейтрофилов, ФНО α усиливает воспалительный процесс [2]. Воспалительная активация иммунных клеток стимулирует транскрипцию генов, ответственных за окислительный стресс, активные формы кислорода разрушают мембраны иммунокомпетентных клеток, пролонгируя локальное воспаление. Все это способствует развитию «порочного воспалительного круга» и появлению септических послеоперационных осложнений [6, 7].

Однако конкретные клеточные иммунные механизмы, лежащие в основе воспалительной реакции у больных МЖ желчнокаменного генеза с неосложненным послеоперационным периодом, и их отличия от механизмов МЖ с осложненным послеоперационным периодом во многом остаются неизученными. Практически отсутствуют данные о том, какой из известных типов воспаления преобладает у больных МЖ с осложненным послеоперационным периодом, как изменяется система перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОЗ) в зависимости от типа воспаления. Каждый тип воспаления характеризуется своим профилем клеток-индукторов и клеток-эффекторов с различным набором цитокинов и своими особенностями [8]. Без четкого понимания характеристик того или иного типа воспаления во взаимосвязи с особенностями ПОЛ-АОЗ-систем невозможно изучить все патофизиологические механизмы послеоперационных осложнений при МЖ желчнокаменного генеза.

Цель нашей работы – оценка вклада иммуновоспалительных изменений в процессы липопероксидации и функционирования антиоксидантной защиты в формировании послеоперационных осложнений у больных МЖ желчнокаменного генеза.

Материал и методы

Характеристика обследованных групп и дизайн исследования. Обследованы 70 больных 35–69 лет (средний возраст $46,8 \pm 9$ лет) с клинической картиной МЖ, подтвержденной инструментальными (ультразвуковое исследование, рентгеновское обследование, магнитно-резонансная томография и т. д.) и лабораторными методами исследования (клинический и биохимический анализ крови, гемостаз и т. д.), находившихся на лечении в хирургических отделениях Красноярской межрайонной клинической больницы скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича г. Красноярск. У всех диагностированная МЖ сопровождалась гипербилирубинемией (от 97 до 367 мкмоль/л). Всем больным проведена чрескожная декомпрессия желчных протоков для купирования желтухи, восстановления гомеостатических показателей организма.

Больных разделили на две группы. В 1-ю группу ($n = 54$) вошли пациенты с клинико-лабораторными маркерами МЖ с неосложненным послеоперационным периодом. Во 2-ю группу ($n = 16$) включили пациентов с МЖ с осложненным послеоперационным периодом. Больные двух групп были сопоставимы по полу, возрасту, длительности МЖ.

Группу сравнения составили 125 практически здоровых добровольцев, отобранных при профилактических медицинских осмотрах в поликлиническом отделении НИИ МПС Красноярск. Все участники исследования подписывали форму информированного согласия о добровольном участии в исследовании. При исследовании соблюдались все принципы Хельсинкской декларации ВМА.

Методы изучения иммуновоспалительных изменений. В образцах венозной крови, взятой на 7-е сутки после оперативного лечения, у больных определяли следующие концентрации цитокинов методом иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе «Thermo Scientific» (BioMerieux, Франция). Концентрацию цитокинов определяли в пг/мл. Изучали концентрацию 6 цитокинов: I (ИЛ-2, ИЛ-8, ФНО α , ИФН γ) и II (ИЛ-4, ИЛ-10) типа в сыворотке крови [9]. Использовались диагностические тест-системы ЗАО «Вектор-Бест».

Для характеристики процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты использовали следующие биохимические маркеры: малоновый диальдегид, супероксиддисмутаза, каталаза. Содержание малонового диальдегида и активность антиоксидантных ферментов изучали в эритроцитах крови спектрофотометрическими методами. Концентрацию малонового диальдегида (МДА) определяли по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой сразу после эксфузии крови.

Для оценки антиоксидантной системы (АОС) определяли активность супероксиддисмутазы (СОД) по методу Сироты Т.В. (1999) при ингибировании восстановления нитросинеготеразолия супероксидом, образованным при аутоокислении адреналина. Для оценки активности каталазы в плазме крови использовали метод Королюка М.А. [4].

Для дополнительной информации о преобладающем типе воспаления изучали содержание лейкоцитов и их субпопуляций в крови обеих групп исследования, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), отражающий оценку тяжести воспалительной интоксикации организма и степени разрушения тканей:

$$\text{ЛИИ} = (4 \times \text{Миелоциты} + 3 \times \text{Юные} + 2 \times \text{Палочкоядерные нейтрофилы} + 1 \times \text{Сегментоядерные нейтрофилы}) (\text{плазматиты} + 1) / (\text{моноциты} + \text{лимфоциты}) (\text{эозинофилы} + 1).$$

ЛИИ может использоваться как коэффициент прогноза при ведении послеоперационных больных для определения степени воспалительного процесса и риска развития инфекционных осложнений.

Статистические данные анализировали с помощью прикладных программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Обнаружено отсутствие нормального распределения признаков во всех выборках при использовании критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лилиефорса. В исследовании использовали методы непараметрической статистики. Все данные представлены в виде медианы и интерквартильного разброса медианы (Me) [Q_1 – Q_3]. Статистически значимые различия считали при помощи U -критерия Манна–Уитни ($p < 0,05$).

Результаты

Клиническая характеристика больных МЖ с осложненным послеоперационным периодом в сравнении с больными МЖ с неосложненным течением

Анализ клинической картины послеоперационного периода у пациентов с МЖ с гнойными осложнениями выявил преобладание болевого синдрома. Изучение факторов риска развития осложнений в сравниваемых группах выявило статистически достоверное преобла-

дание фактора длительности анамнеза желчнокаменной болезни у пациентов с МЖ с осложненным послеоперационным периодом (10 лет и более). В то же время частота абдоминального ожирения и другие заболевания гепатобилиарной зоны в группах статистически не различались.

При детальном сравнительном анализе состояния печени и почек выявлены более высокие показатели цитолиза в виде повышения уровня трансаминаз и холестерина, а также снижение синтетической функции печени у больных МЖ с осложненным послеоперационным периодом.

Сравнение типа иммуновоспалительных изменений у больных МЖ с осложненным и неосложненным послеоперационным периодом

Изменения концентрации цитокинов в сыворотке крови больных в сравнении с таковыми у здоровых лиц, представленные в табл. 1, включают значительное повышение концентрации провоспалительных цитокинов в обеих группах больных. Отмечено статистически достоверное увеличение уровней ИЛ-2, ФНО α , ИФН- γ у больных МЖ с осложненным послеоперационным периодом относительно не только группы сравнения, но и больных с неосложненным течением МЖ.

У больных МЖ с неосложненным послеоперационным периодом обнаруживается значительное уве-

Таблица 1. Содержание цитокинов в сыворотке крови у больных механической желтухой (МЖ) с неосложненным и осложненным послеоперационным периодом относительно группы сравнения, пг/мл, Me [Q_1 – Q_3]

Показатель, пг/мл	Группа сравнения, $n = 125$ (1)		Больные МЖ с неосложненным послеоперационным периодом, $n = 54$ (2)		Больные МЖ с осложненным послеоперационным периодом, $n = 16$ (3)	
	Me	C_{25} – C_{75}	Me	C_{25} – C_{75}	Me	C_{25} – C_{75}
ИЛ-2	1,1	0,5–3,05	5,5	3–7,3	12,26	7,96–15,21
			$p_{1-2} = 0,00 \cdot 10^{-10}$		$p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$	
ФНО α	0,54	0,38–0,88	8,1	3,1–51	60,33	8,15–146,19
			$p_{1-2} = 0,001$		$p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$	
ИФН- γ	0,6	0,22–4,0	7,3	2,7–8,1	15,6	4,73–36,9
			$p_{1-2} = 0,001$		$p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$	
ИЛ-8	1,6	0,1–2,1	61,7	53,88–99,3	80,21	70,04–129,1
			$p_{1-2} = 0,0006$		$p_{1-3} = 0,0006$	
ИЛ-4	2,15	0,6–4,8	38,4	4,3–377,6	0,017	0,015–2,9
			$p_{1-2} = 0,00005$		$p_{1-3} = 0,00001$ $p_{2-3} = 0,0012$	
ИЛ-10	14,8	8,65–26,85	2,1	1,05–2,75	0,9	0,85–2,75
			$p_{1-2} = 0,04$		$p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,04$	

Примечание. Здесь и в табл. 3: p_{1-2} – достоверные различия между группой сравнения и группой больных механической желтухой (МЖ) с неосложненным послеоперационным периодом; p_{1-3} – достоверные различия между группой сравнения и группой больных МЖ с осложненным послеоперационным периодом; p_{2-3} – достоверные различия между группой больных МЖ с неосложненным и группой больных МЖ с осложненным послеоперационным периодом.

Таблица 2. Корреляционные связи лейкоцитарного индекса интоксикации с концентрацией цитокинов крови у больных механической желтухой с неосложненным и осложненным послеоперационным периодом

Показатель цитокинов	МЖ с неосложненным послеоперационным периодом ($r = 0,37; p = 0,03$)	МЖ с осложненным послеоперационным периодом ($r = 0,42; p = 0,04$)
ИЛ-2	$r = 0,54; p = 0,001$	$r = -0,27; p = 0,02$
ФНО α	$r = 0,69; p = 0,02$	$r = -0,54; p = 0,001$
ИФН- γ	$r = 0,48; p = 0,03$	$r = -0,26; p = 0,02$
ИЛ-8	$r = -0,4; p = 0,045$	$r = 0,56; p = 0,045$
ИЛ-4	$r = 0,71; p = 0,001$	$r = -0,23; p = 0,01$
ИЛ-10	$r = 0,23; p = 0,03$	$r = -0,33; p = 0,045$

личение содержания цитокина ИЛ-4 относительно индивидуумов группы сравнения и пациентов с МЖ с осложненным послеоперационным периодом. Следует заметить, что в литературе имеются сообщения о преимущественном I типе иммуновоспалительных изменений при МЖ [10]. Результаты нашего исследования показывают, что преимущественный тип воспалительных реакций при МЖ зависит от развития осложнений в послеоперационном периоде. Так, у пациентов с МЖ при неосложненном течении послеоперационного периода выявляется сочетанный I и II типы иммуновоспалительных изменений, а при осложненном течении сохраняется I тип воспалительных реакций.

У больных МЖ с осложненным послеоперационным периодом в крови выявлялся лейкоцитоз (более $17 \cdot 10^9/\text{л}$) с увеличением абсолютных и относительных количеств нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов и их субпопуляций относительно больных МЖ с неосложненным послеоперационным периодом. С целью получения дополнительной информации о преобладающем типе воспаления у сравниваемых групп больных мы проанализировали корреляционные связи между ЛИИ и отдельными концентрациями цитокинов в каждой группе больных (табл. 2).

Из табл. 2 понятно, что механизмы воспаления в сравниваемых группах различаются коренным образом. Почти все показатели, которые положительно коррелируют с величиной ЛИИ у больных МЖ с неосложненным послеоперационным периодом, у больных МЖ с осложненным течением обнаруживают отрицательную корреляцию, и наоборот. Судя по положительной корреляции с ЛИИ, полагаем, что у больных МЖ с неосложненным послеоперационным периодом главными эффекторами воспалительной реакции выступают мононуклеары: моноциты, цитотоксические Т-лимфоциты, что является характерным признаком сочетанного воспаления I и II типов [23–25]. Это согласуется с литературными данными о повышенной активности Th2-клеток у больных МЖ с благоприятным прогнозом послеоперационного периода [26, 27]. Отрицательная корреляция ЛИИ у больных МЖ с осложненным послеоперационным периодом и уровня ИЛ-4 исключает наличие воспаления II типа.

Учитывая приведенные данные, мы провели спектрофотометрическое определение содержания малонового диальдегида (МДА) и активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КАТ) в эритроцитах здоровых доноров и больных для оценки баланса перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты. Результаты, приведенные в табл. 3, свидетельствуют о том, что содержание МДА у всех больных повышено относительно здоровых доноров.

В то же время активности СОД и КАТ достоверно повышены у больных МЖ с неосложненным послеоперационным периодом по сравнению с оставшимися группами. МДА – химически активное соединение, имеющее две альдегидные группы. Он способен вступать в реакцию с белками, липидами, модифицируя белки, ферменты антиоксидантной системы, снижая их активность [33]. СОД и КАТ – tandemная бифункциональная антиоксидантная система, пероксид водорода из реакции, катализируемой СОД, эффективно далее устраняется каталазой [34, 35]. СОД устраняет первично активную форму кислорода – супероксиданион – радикал, запускающий каскад липопероксидации [36, 37]. Низкая активность СОД

Таблица 3. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в эритроцитах у больных механической желтухой (МЖ) с неосложненным и осложненным послеоперационным периодом в сравнении с группой сравнения, $Me [Q_1-Q_3]$

Показатель	Группа сравнения, $n = 125$ (1)		Больные МЖ с неосложненным послеоперационным периодом, $n = 54$ (2)		Больные МЖ с осложненным послеоперационным периодом, $n = 16$ (3)	
	Me	$C_{25}-C_{75}$	Me	$C_{25}-C_{75}$	Me	$C_{25}-C_{75}$
МДА, нмоль/1 г Hb	11,47	9,14–16,76	30,02	24,8–38,8	48,4	43,7–49,6
			$p_{1-2}=0,000005$		$p_{1-3}=0,000001$	
СОД, ед/мин/1 г Hb	1917,1	1668,9–2372,9	2789,2	2479,4–2884,9	1544,5	1424,4–1643,1
			$p_{1-2}=0,001$		$p_{1-3}=0,000006$ $p_{2-3}=0,01$	
КАТ, ммоль/с/1 г Hb	1,77	1,41–2,03	2,7	2,47–2,88	1,5	1,3–1,78
			$p_{1-2}=0,001$		$p_{1-3}=0,000009$	

у пациентов с МЖ с осложненным послеоперационным периодом свидетельствует о высоком уровне аутоокисления гемоглобина у них. Высокая активность каталазы у больных МЖ с неосложненным послеоперационным периодом свидетельствует о высоком содержании в эритроцитах внутриклеточного пероксида водорода, который, вероятно, образовался из-за компенсаторного механизма за счет синтеза фермента на уровне ядерного предшественника эритроцитов. Избыток пероксида водорода может быть обусловлен увеличением реакций с участием флавиновых коферментов и оксидаз [38].

Полученные нами данные об усилении перекисного окисления липидов и снижении антиоксидантной защиты при МЖ с осложненными инфекционными проявлениями в послеоперационном периоде и усилении перекисного окисления липидов и активации антиоксидантной защиты при МЖ с неосложненным течением указывают на протективный эффект I и II типов воспаления и ускоренное развитие инфекционных осложнений при выраженном I типе воспаления.

Таким образом, несмотря на некоторое сходство сдвигов иммуновоспалительного статуса крови у больных МЖ с осложненным и неосложненным послеоперационным периодом, роль этих изменений в патогенезе воспалительного повреждения гепатобилиарной зоны противоположна, и, следовательно, иммуномодулирующая терапия больных МЖ с осложненным послеоперационным периодом должна быть направлена на мишени, отличающиеся от таковых у больных МЖ с неосложненным послеоперационным периодом. У больных МЖ с осложненным послеоперационным периодом наиболее значимых положительных эффектов следует ожидать от лечения, направленного на индукторы и эффекторы I типа воспаления, тогда как у больных МЖ с неосложненным послеоперационным периодом более целесообразна терапия, мишенями которой станут индукторы I и II типов воспаления [39].

Обсуждение

Продемонстрирована преимущественная роль воспалительного процесса I типа в патогенезе механической желтухи с осложненным послеоперационным периодом, а в патогенезе механической желтухи с неосложненным послеоперационным периодом – воспаления I и II типов.

В группе больных МЖ с осложненным послеоперационным периодом наблюдали увеличение количества лимфоцитов, фагоцитов, продуцирующих провоспалительные цитокины (ИЛ-2, ФНО α , ИФН- γ), т. е. можно предположить, что у этих больных имеется дефицит клеток, продуцирующих противовоспалительные цитокины. Выявленное нарушение часто ассоциируется с нарушениями баланса окислительной и антиокислительной систем организма и воспалительными реакциями [11, 12]. В ответ на развитие клеточного стресса, обусловленного окисленными липопротеинами низкой плотности или в ответ на ИЛ-8, вероятно, развивается аутофагия [13–15]. При этом активные формы кисло-

рода участвуют в активации нейтрофилов, повышают их микробицидность и позволяют осуществлять высокоэффективную противомикробную защиту организма [16–18]. В тяжелых случаях они являются источником системных аутоиммунных нарушений или вызывают разрушения эндотелия сосудов [19, 20]. Компенсаторное увеличение количества моноцитов у больных МЖ с осложненным послеоперационным периодом сопровождается аккумуляцией в этих клетках липопротеинов. Отсутствие цитокинов II типа воспаления, возможно, снижает переключение моноцитов/макрофагов на альтернативно активированный M2-фенотип и не активирует образование Трег [21, 22].

У больных МЖ с неосложненным и осложненным послеоперационными периодами выявлено увеличение содержания нейтрофилов относительно группы сравнения, что, вероятно, указывает на различную роль данных клеток иммунной системы в патогенезе заболевания. Нейтрофилы, по-видимому, играют у больных МЖ с неосложненным послеоперационным периодом не только провоспалительную, но и иммунорегуляторную роль, блокируя пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов и секрецию ими цитокинов. Дополнительный вклад в иммунорегуляцию может обеспечивать процесс эффероцитоза. Макрофаги фагоцитируют апоптотические нейтрофилы, при этом в макрофагах ингибируется продукция провоспалительных цитокинов и одновременно стимулируются противовоспалительные и иммунорегуляторные [28, 29].

Противоположная роль нейтрофилов – иммунорегуляторная у больных МЖ с неосложненным послеоперационным периодом и провоспалительная у больных с осложненным течением – может быть связана с фактом многократного превышения концентрации цитокина ФНО α у больных МЖ с осложненным послеоперационным периодом по сравнению с таковым у больных МЖ с неосложненным течением. ФНО α выступает сильным индуктором экзцитоза первичных и вторичных гранул нейтрофилов, содержащих миелопероксидазу, вызывающую образование активных форм кислорода, нейтрофильную эластазу, а также множественные протеиназы, вызывающие апоптоз эндотелия сосудов. Иммунорегулирующая функция нейтрофилов обусловлена высвобождением из третичных гранул аргиназы [26, 30]. В последнее время появились исследования о возможности нейтрофилов, аналогично макрофагам, дифференцироваться в различные функциональные фенотипы, определяющие различный исход воспалительных реакций [31, 32].

Обнаружено значительное повышение содержания малонового диальдегида в эритроцитах у больных обеих сравниваемых групп, что подтверждает усиление процессов липопероксидации в раннем послеоперационном периоде. Вместе с тем полученные в нашей работе результаты указывают на усиление активности антиоксидантной защиты, увеличение активности ферментов супероксиддисмутазы и каталазы, которые способствуют снижению проявлений окислительного

стресса и свидетельствуют скорее о протективной роли воспаления II типа у больных МЖ с неосложненным послеоперационным периодом.

Выводы

1. У больных МЖ с осложненным послеоперационным периодом выявляется усиление процессов липопероксидации, снижение активности ферментов антиоксидантной защиты и преимущественный I тип воспаления.

2. У больных МЖ с неосложненным послеоперационным периодом проявления окислительного стресса

компенсируются повышением активности энзимов антиоксидантной защиты, выявляются I и II типы воспаления.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Смирнова О.В.; сбор и обработка материала – Елманова Н.Г.; статистическая обработка – Смирнова О.В., Елманова Н.Г.; написание текста – Смирнова О.В.; редактирование – Смирнова О.В.; утверждение окончательного варианта статьи – Смирнова О.В., Елманова Н.Г.; ответственность за целостность всех частей статьи – Смирнова О.В.

Литература

1. Воронова Е.А., Пахомова Р.А. Современные представления о классификации механической желтухи. Современные проблемы науки и образования. 2015; 6: 298.
2. Кошевский П.П., Алексеев С.А., Бовтук Н.Я., Картун Л.В. Коррекция эндотоксикоза и дисбаланса противовоспалительных цитокинов в раннем послеоперационном периоде у пациентов с механической желтухой и желчной гипертензией неопухолевой этиологии. Российский медицинский журнал. 2014; 1 (74): 74–8.
3. Нартайлаков М.А., Соколов С.В., Соколов В.П., Грицаенко А.И., Мухамедьянов И.Ф., Рисберг Р.Ю. Анализ осложнений антеградных рентгеноэндобилиарных вмешательств у больных механической желтухой. Медицинский вестник Башкортостана. 2017; 4 (70): 9–13.
4. Гридасов И.М., Горошинская И.А., Ушакова Н.Д., Леонова А.В., Максимов А.Ю. Динамика окислительного стресса и состояние антиоксидантного потенциала у больных с механической желтухой опухолевого генеза при коррекции желчеоттока. Современные проблемы науки и образования. 2013; 5: 297.
5. Рахимова М.Б., Ходжиев С.Э., Разиков А.А., Рахимова М.Э. Оценка состояния гепатобилиарной зоны у больных с хроническими формами ИБС на фоне стандартного лечения. Медицина и здравоохранение : материалы VII Международной научной конференции (г. Краснодар, январь 2019 г.). Краснодар : Новация, 2019: 11–21.
6. Galkina E., Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. Annu. Rev. Immunol. 2009; 27: 165–97. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132620>
7. Dodson M., Darley-Usmar V., Zhang J. cellular metabolic and autophagic pathways: traffic control by redox signaling. Free Radic. Biol. Med. 2013; 63: 207–21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.014>
8. Таширева Л.А., Перельмутер В.М., Манских В.Н., Денисов Е.В., Савельева О.Е., Кайгородова Е.В., Завьялова М.В. Типы иммуновоспалительных реакций как алгоритмы взаимодействия клеток в условиях репаративной регенерации и опухолевого роста. Биохимия. 2017; 5 (82): 732–48.
9. Смирнова О.В., Титова Н.М., Каспаров Э.В., Елманова Н.Г. Характеристика цитокиновой регуляции у больных с синдромом механической желтухи доброкачественного, доброкачественного опухолевого и злокачественного генезов. В мире научных открытий. 2016; 11 (83): 27–41.
10. Курбонов К.М., Назирбоев К.Р. Эндотоксикоз и показатели уровня цитокинов у пациентов с механической желтухой неопухолевого генеза. Новости хирургии. 2017; 4 (25): 359–64.
11. Насиров М.Я., Джамалов Ф.Г., Джамалова Т.П., Захидов З.Т., Гараев Г.Ш., Алекберова С.А. Взаимосвязь оксидативного стресса и цитокинов при экспериментальной механической желтухе. Вісник проблем біології і медицини. 2016; 4 (1): 167–70.
12. Hock B.D., Taylor K.G., Cross N.B., Kettle A.J., Hampton M.B., McKenzie J.L. Effect of activated human polymorphonuclear leucocytes on T lymphocyte proliferation and viability. Immunology. 2012; 137 (3): 249–58. DOI: <https://doi.org/10.1111/imm.12004>
13. Muller C., Salvayre R., Ne'gre-Salvayre A., Vindis C. Oxidized LDLs trigger endoplasmic reticulum stress and autophagy: prevention by HDLs. Autophagy. 2011; 7 (5): 541–3. DOI: <https://doi.org/10.4161/auto.7.5.15003>
14. Mihalache C.C., Simon H.U. Autophagy regulation in macrophages and neutrophils. Exp. Cell Res. 2012; 318 (11): 1187–92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2011.12.021>
15. Меньяло М.Е., Малащенко В.В., Шмаров В.А., Газатова Н.Д., Мелашенко О.Б., Гончаров А.Г., Селедцова Г.В., Селедцов В.И. Роль интерлейкина-8 в непосредственной регуляции функциональной активности Т-лимфоцитов. Медицинская иммунология. 2017; 19 (5): 529–36. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-5-529-536>
16. Radic M., Marion T.N. Neutrophil extracellular chromatin traps connect innate immune response to autoimmunity. Semin. Immunopathol. 2013; 35 (4): 465–80. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-013-0376-6>
17. Keshari R.S., Jyoti A., Dubey M., Kothari N., Kohli M., Bogra J. et al. Cytokines induced neutrophil extracellular traps formation: implication for the inflammatory disease condition. PLoS One. 2012; 7 (10): e48111.
18. Fuchs T.A., Abed U., Goosmann C., Hurwitz R., Schulze I., Wahn V., Weinrauch Y., Brinkmann V., Zychlinsky A. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. J. Cell Biol. 2007; 176 (2): 231–41.
19. Saffarzadeh M., Juenemann C., Queisser M.A., Lochner G., Barreto G., Galuska S.P., Lohmeyer J., Preissner K.T. Neutrophil extracellular traps directly induce epithelial and endothelial cell death: a predominant role of histones. PLoS One. 2012; 7 (2): e32366. doi: [10.1371/journal.pone.0032366](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032366).
20. Darbousset R., Thomas G.M., Mezouar S., Fraere C., Bonier R., Mackman N., Renné T., Dignat-George F., Dubois C., Panicot-Dubois L. Tissue factor-positive neutrophils bind to injure endothelial wall and initiate thrombus formation. Blood. 2012; 120 (10): 2133–43. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-06-437772>
21. Vu M.D., Xiao X., Gao W., Degauque N., Chen M., Kroemer A., Killeen N., Ishii N., Li X.C. OX40 costimulation turns off Foxp3+ tregs. Blood. 2007; 110 (7): 2501–10.
22. Borsellino G., Kleinewietfeld M., Di Mitri D., Sternjak A., Diamantini A., Giometto R., Höpner S., Centonze D., Bernardi G., Dell'Acqua M.L., Rossini P.M., Battistini L., Röttschke O., Falk K. Expression of ectonucleotidase CD39 by Foxp3+ treg cells: hydrolysis of extracellular ATP and immune suppression. Blood. 2007; 110 (4): 1225–32.
23. Островский В.К., Машенко А.В., Янголенко Д.В., Макаров С.В. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях. Клиническая лабораторная диагностика. 2006; 6: 50–3.
24. Федоров В.Э., Гусев К.А. Индивидуализация тактики ведения больных механической желтухой при остром калькулезном холецистите. Фундаментальные исследования. 2015; 1 (3): 618–22.
25. Ferrante C.J., Pinhal-Enfield G., Elson G., Cronstein B.N., Hasko G., Outram S., Leibovich S.J. The adenosine-dependent angiogenic switch of macrophages to an M2-like phenotype is independent of interleukin-4 receptor alpha (IL-4Rα) signaling. Inflammation. 2013; 36 (4): 921–31.
26. Barron L., Smith A.M., El Kasmi K.C., Qualls J.E., Huang X., Cheever A., Borthwick L.A., Wilson M.S., Murray P.J., Wynn T.A. Role of arginase 1 from myeloid cells in Th2-dominated lung inflam-

mation. PLoS One. 2013; 8 (4): e6196. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061961>

27. Тагиев Э.Г. Динамика интерлейкина-4 при хирургическом лечении механической желтухи доброкачественного генеза. Здравоохранение (Минск). 2016; 6: 4–8.

28. Hasko G., Pacher P., Deitch E.A., Vizi E.S. Shaping of monocyte and macrophage function by adenosine receptors. Pharmacol. Ther. 2007; 113 (2): 264–75.

29. Gleissner Ch.A. Macrophage phenotype modulation by CXCL4 in atherosclerosis. Front. Physiol. 2012; 3: 1. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00001>

30. Долгушин И.И. Нейтрофильные гранулоциты: новые лица старых знакомых. Бюллетень сибирской медицины. 2019; 18 (1): 30–7.

31. Villalta A., Nguyen H.X., Deng B., Gotoh T., Tidball J.G. Shifts in macrophage phenotypes and macrophage competition for arginine metabolism affect the severity of muscle pathology in muscular dystrophy. Hum. Mol. Genet. 2009; 18 (3): 482–96. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn376>

32. Tabas I., Bornfeldt K.E. Macrophage phenotype and function in different stages of atherosclerosis. Circ Res. 2016; 118 (4): 653–67. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306256>

33. Kilicoglu B., Gencay C., Kismet K., Serin Kilicoglu S., Erguder I., Erel S., Sunay A.E., Erdemli E., Durak I., Akkus M.A. The ultrastructural research of liver in experimental obstructive jaundice and effect of honey. Am. J. Surg. 2008; 195 (2): 249–56.

■ References

1. Voronova E.A., Pakhomova R.A. Modern views on the classification of obstructive jaundice. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2015; 6: 298. (in Russian)

2. Koshevskiy P.P., Alekseev S.A., Bovtyuk N.Ya., Kartun L.V. Correction of endotoxemia and an imbalance of anti-inflammatory cytokines in the early postoperative period in patients with obstructive jaundice and biliary hypertension of a non-tumor etiology. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. 2014; 1 (74): 74–8. (in Russian)

3. Nartaylakov M.A., Sokolov S.V., Sokolov V.P., Gritsaenko A.I., Mukhamed'yanov I.F., Risberg R.Yu. Analysis of the complications of antegrade X-ray endobiliary interventions in patients with obstructive jaundice. Meditsinskiy vestnik Bashkortostana. 2017; 4 (70): 9–13. (in Russian)

4. Gridasov I.M., Goroshinskaya I.A., Ushakova N.D., Leonova A.V., Maksimov A.Yu. Dynamics of oxidative stress and the state of antioxidant potential in patients with obstructive jaundice of tumor origin during correction of bile outflow. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2013; 5: 297. (in Russian)

5. Rakhimova M.B., Khodzhiev S.E., Razikov A.A., Rakhimova M. E. Assessment of the hepatobiliary zone in patients with chronic forms of ischemic heart disease during standard treatment. In: Meditsina i zdravookhranenie: materialy VII Mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii (g. Krasnodar, Yanvar' 2019) [Medicine and Healthcare: Proceedings of the VII International Scientific Conference (Krasnodar, January 2019)]. Krasnodar: Novatsiya, 2019: 11–21. (in Russian)

6. Galkina E., Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. Annu. Rev. Immunol. 2009; 27: 165–97. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132620>

7. Dodson M., Darley-Usmar V., Zhang J. cellular metabolic and autophagic pathways: traffic control by redox signaling. Free Radic. Biol. Med. 2013; 63: 207–21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.014>

8. Tashireva L.A., Perel'muter V.M., Manskikh V.N., Denisov E.V., Savel'eva O.E., Kaygorodova E.V., Zav'yalova M.V. Types of immuno-inflammatory reactions as algorithms for the interaction of cells in the conditions of reparative regeneration and tumor growth. Biokhimiya. 2017; 5 (82): 732–48. (in Russian)

9. Smirnova O.V., Titova N.M., Kasparov E.V., Elmanova N.G. Characterization of cytokine regulation in patients with obstructive jaundice syndrome of benign, benign tumor and malignant genesis. V mire nauchnykh otkrytiy. 2016; 11 (83): 27–41. (in Russian)

10. Kurbonov K.M., Nazirboev K.R. Endotoxemia and cytokine levels in patients with obstructive jaundice of non-tumor origin. Novosti khirurgii. 2017; 4 (25): 359–64. (in Russian)

11. Nasirov M.Ya., Dzhamalov F.G., Dzhamalova T.P., Zakhidov Z.T., Garaev G.Sh., Alekberova S.A. Interrelation of oxidative stress

34. Hatipoglu S., Yildiz H., Bulbuloglu E., Coskuner I., Kurutas E.B., Hatipoglu F., Ciralik H., Berhuni M.S. Protective effects of intravenous anesthetics on kidney tissue in obstructive jaundice. World J. Gastroenterol. 2014; 20 (12): 3320–6.

35. Ismail N.A., Okasha S.H., Dhawan A., Abdel-Rahman A.O., Shaker O.G., Sadik N.A. Antioxidant enzyme activities in hepatic tissue from children with chronic cholestatic liver disease. Saudi J. Gastroenterol. 2010; 16 (2): 90–4. DOI: <https://doi.org/10.4103/1319-3767.61234>

36. Нимаева О.Д., Карпова А.Б., Прадедова Е.В., Салаяев Р.К. Образование супероксидного анион-радикала и пероксида водорода в вакуолярном содержимом в присутствии гербицидов. Известия Иркутского государственного университета. Серия: Биология. Экология. 2017; 22: 12–26.

37. Assimakopoulos S.F., Mavrikakis A.G., Grintzalis K., Papapostolou I., Zervoudakis G., Konstantinou D., Chroni E., Vagianos C.E., Georgiou C. Superoxide radical formation in diverse organs of rats with experimentally induced obstructive jaundice. Redox Rep. 2008; 13 (4): 179–84. DOI: <https://doi.org/10.1179/135100008X308902>

38. Билова Т.Е., Шарова Е.И. Влияние оксидаз клеточных стенок на содержание H₂O₂ в апопласте проростков кукурузы. Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 3. Биология. 2010; 3: 84–92.

39. Хаитов Р.М. Иммуномодуляторы: мифы и реальность. Иммунология. 2020; 41 (2): 101–6. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-2-101-106>

and cytokines in experimental obstructive jaundice. Visnik problem biologii i meditsini. 2016; 4 (1): 167–70. (in Russian)

12. Hock B.D., Taylor K.G., Cross N.B., Kettle A.J., Hampton M.B., McKenzie J.L. Effect of activated human polymorphonuclear leukocytes on T lymphocyte proliferation and viability. Immunology. 2012; 137 (3): 249–58. DOI: <https://doi.org/10.1111/imm.12004>

13. Muller C., Salvayre R., Ne'gre-Salvayre A., Vindis C. Oxidized LDLs trigger endoplasmic reticulum stress and autophagy: prevention by HDLs. Autophagy. 2011; 7 (5): 541–3. DOI: <https://doi.org/10.4161/auto.7.5.15003>

14. Mihalache C.C., Simon H.U. Autophagy regulation in macrophages and neutrophils. Exp. Cell Res. 2012; 318 (11): 1187–92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2011.12.021>

15. Menyaylo M.E., Malashchenko V.V., Shmarov V.A., Gazatova N.D., Melashchenko O.B., Goncharov A.G., Seledtsova G.V., Seledtsov V.I. The role of interleukin-8 in the direct regulation of the functional activity of T-lymphocytes. Meditsinskaya immunologiya. 2017; 19 (5): 529–36. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-5-529-536> (in Russian)

16. Radic M., Marion T.N. Neutrophil extracellular chromatin traps connect innate immune response to autoimmunity. Semin. Immunopathol. 2013; 35 (4): 465–80. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-013-0376-6>

17. Keshari R.S., Jyoti A., Dubey M., Kothari n., Kohli M., Bogra J., et al. Cytokines induced neutrophil extracellular traps formation: implication for the inflammatory disease condition. PLoS One. 2012; 7 (10): e48111.

18. Fuchs T.A., Abed U., Goosmann C., Hurwitz R., Schulze I., Wahn V., Weinrauch Y., Brinkmann V., Zychlinsky A. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. J. Cell Biol. 2007; 176 (2): 231–41.

19. Saffarzadeh M., Juenemann C., Queisser M.A., Lochnit G., Barreto G., Galuska S.P., Lohmeyer J., Preissner K.T. Neutrophil extracellular traps directly induce epithelial and endothelial cell death: a predominant role of histones. PLoS One. 2012; 7 (2): e32366. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032366>

20. Darbousset R., Thomas G.M., Mezouar S., Fraere C., Bonier R., Mackman N., Renné T., Dignat-George F., Dubois C., Panicot-Dubois L. Tissue factor-positive neutrophils bind to injure endothelial wall and initiate thrombus formation. Blood. 2012; 120 (10): 2133–43. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-06-437772>

21. Vu M.D., Xiao X., Gao W., Degauque N., Chen M., Kroemer A., Killeen N., Ishii N., Li X.C. OX40 costimulation turns off Foxp3+ tregs. Blood. 2007; 110 (7): 2501–10.

22. Borsellino G., Kleinewietfeld M., Di Mitri D., Sternjak A., Diamantini A., Giometto R., Höpner S., Centonze D., Bernardi G., Dell'Acqua M.L., Rossini P.M., Battistini L., Röttschke O., Falk K.

Expression of ectonucleotidase cD39 by Foxp3+ treg cells: hydrolysis of extracellular ATP and immune suppression. *Blood*. 2007; 110 (4): 1225–32.

23. Ostrovskiy V.K., Mashchenko A.V., Yangolenko D.V., Makarov S.V. The indicators of blood and leukocyte intoxication index in assessing the severity and determining the prognosis for inflammatory, purulent and purulent-destructive diseases. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2006; 6: 50–3. (in Russian)

24. Fedorov V.E., Gusev K.A. Individualization of management tactics for patients with obstructive jaundice in acute calculous cholecystitis. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2015; 1 (3): 618–22. (in Russian)

25. Ferrante C.J., Pinhal-Enfield G., Elson G., Cronstein B.N., Hasko G., Outram S., Leibovich S.J. The adenosine-dependent angiogenic switch of macrophages to an M2-like phenotype is independent of interleukin-4 receptor alpha (IL-4R α) signaling. *Inflammation*. 2013; 36 (4): 921–31.

26. Barron L., Smith A.M., El Kasmi K.C., Qualls J.E., Huang X., Cheever A., Borthwick L.A., Wilson M.S., Murray P.J., Wynn T.A. Role of arginase 1 from myeloid cells in th2- dominated lung inflammation. *PLoS One*. 2013; 8 (4): e6196. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061961>

27. Tagiev E.G. The dynamics of interleukin-4 in the surgical treatment of obstructive jaundice of benign origin. *Zdravookhranenie (Minsk)*. 2016; 6: 4–8. (in Russian)

28. Hasko G., Pacher P., Deitch E.A., Vizi E.S. Shaping of monocyte and macrophage function by adenosine receptors. *Pharmacol. Ther.* 2007; 113 (2): 264–75.

29. Gleissner Ch.A. Macrophage phenotype modulation by CXCL4 in atherosclerosis. *Front. Physiol.* 2012; 3: 1. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00001>

30. Dolgushin I.I. Neutrophilic granulocytes: new faces of old acquaintances. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2019; 18 (1): 30–7. (in Russian)

31. Villalta A., Nguyen H.X., Deng B., Gotoh T., Tidball J.G. Shifts in macrophage phenotypes and macrophage competition for arginine

metabolism affect the severity of muscle pathology in muscular dystrophy. *Hum. Mol. Genet.* 2009; 18 (3): 482–96. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn376>

32. Tabas I., Bornfeldt K.E. Macrophage phenotype and function in different stages of atherosclerosis. *Circ Res.* 2016; 118 (4): 653–67. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306256>

33. Kilicoglu B., Gencay C., Kismet K., Serin Kilicoglu S., Erguder I., Erel S., Sunay A.E., Erdemli E., Durak I., Akkus M.A. The ultrastructural research of liver in experimental obstructive jaundice and effect of honey. *Am. J. Surg.* 2008; 195 (2): 249–56.

34. Hatipoglu S., Yildiz H., Bulbuloglu E., Coskuner I., Kurutas E.B., Hatipoglu F., Ciralik H., Berhuni M.S. Protective effects of intravenous anesthetics on kidney tissue in obstructive jaundice. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (12): 3320–6.

35. Ismail N.A., Okasha S.H., Dhawan A., Abdel-Rahman A.O., Shaker O.G., Sadik N.A. Antioxidant enzyme activities in hepatic tissue from children with chronic cholestatic liver disease. *Saudi J. Gastroenterol.* 2010; 16 (2): 90–4. DOI: <https://doi.org/10.4103/1319-3767.61234>

36. Nimaeva O.D., Karpova A.B., Pradedova E.V., Salyaev R.K. Formation of superoxide anion radical and hydrogen peroxide in vacuolar contents in the presence of herbicides. *Izvestiya Irkutskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya. Ekologiya*. 2017; 22: 12–26. (in Russian)

37. Assimakopoulos S.F., Mavrakis A.G., Grintzalis K., Papapostolou I., Zervoudakis G., Konstantinou D., Chroni E., Vagianos C.E., Georgiou C. Superoxide radical formation in diverse organs of rats with experimentally induced obstructive jaundice. *Redox Rep.* 2008; 13 (4): 179–84. DOI: <https://doi.org/10.1179/135100008X308902>

38. Bilova T.E., Sharova E.I. The effect of cell wall oxidases on the content of H₂O₂ in the apoplast of maize seedlings. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 3. Biologiya*. 2010; 3: 84–92. (in Russian)

39. Khaitov R.M. Immunomodulators: myths and reality. *Immunologiya*. 2020; 41 (2): 101–6. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-2-101-106> (in Russian)

Сведения об авторах

Смирнова Ольга Валентиновна – д.м.н., доцент, заведующая лабораторией клинической патофизиологии НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН, Красноярск, Российская Федерация; e-mail: ovsmirnova71@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3992-9207>

Елманова Нина Георгиевна – младший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН, Красноярск, Российская Федерация; e-mail: elm-nina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6073-0601>

Authors' information

Olga V. Smirnova – MD, Assistant Prof., Head of the Laboratory of Clinical Pathophysiology of the KSC SB RAS, Krasnoyarsk, Russian Federation; e-mail: ovsmirnova71@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3992-9207>

Nina G. Elmanova – Junior Researcher of the Laboratory of Clinical Pathophysiology of the KSC SB RAS, Krasnoyarsk, Russian Federation; e-mail: elm-nina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6073-0601>