

ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМОЙ

Смирнова О.В.¹, Губанов Б.Г.¹, Каспаров Э.В.¹, Даренская М.А.²,
Колесникова Л.И.², Колесников С.Н.²

¹ Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук”», г. Красноярск, Россия

² ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск, Россия

Резюме. Механическая желтуха, обусловленная холангиокарциномой, занимает особое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями и хирургической патологии в России. Участие неспецифического звена иммунитета и роль нейтрофилов в канцерогенезе в настоящее время оцениваются неоднозначно. Целью настоящего исследования явилось изучение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов периферической крови и его фенотипа при механической желтухе, обусловленной холангиокарциномой. В исследование были включены 56 больных с механической желтухой, обусловленной холангиокарциномой (T₂₋₃N₀₋₁M₀ стадий (II–III клинические стадии) и 90 практически здоровых добровольцев аналогичного возраста. Нейтрофильные гранулоциты выделяли в двойном градиенте плотности фиколл-урографина из венозной крови, которая забиралась у пациентов утром натощак из локтевой вены в вакутейнеры с гепарином при поступлении на стационарное лечение до операции. Спонтанную цитокиновую продукцию (IL-8, IFN α) определяли иммуноферментным анализом с использованием наборов АО «Вектор-Бест». Для оценки фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов рассчитывали фагоцитарный индекс (по Гамбургеру), фагоцитарное число (по Райту) и индекс завершенности фагоцитоза (по Рудик, 2006). Иммунофенотипирование нейтрофильных гранулоцитов с использованием моноклональных антител к CD11b⁺, CD16⁺, CD95⁺ осуществлялось с помощью проточного цитометра FC500 (Beckman Coulter, США).

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием программы Statistica v. 12.0 (StatSoft Inc., США). Для оценки различий в группах использовались непараметрические критерии Краскела–Уоллиса (для трех и более групп сравнения) и Манна–Уитни (для попарного сравнения). Сравнение групп по качественному бинарному признаку проводилось с помощью двустороннего точного критерия Фишера. Данные представлены в виде медианы (25 квартиль–75 квартиль).

Изучение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов периферической крови у больных механической желтухой, обусловленной холангиокарциномой, выявило увеличение их отно-

Адрес для переписки:

Смирнова Ольга Валентиновна
Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера
660022, Россия, г. Красноярск,
ул. Партизана Железняка, 3г.
Тел.: 8 (913) 567-97-19.
E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

Address for correspondence:

Smirnova Olga V.
Research Institute of Medical Problems of the North
660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, Partizan
Zheleznyak str., 3g.
Phone: 7 (913) 567-97-19.
E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

Образец цитирования:

О.В. Смирнова, Б.Г. Губанов, Э.В. Каспаров,
М.А. Даренская, Л.И. Колесникова, С.Н. Колесников
«Характеристика нейтрофильных гранулоцитов
периферической крови у больных механической
желтухой, обусловленной холангиокарциномой» //
Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 1.
С. 89–96. doi: 10.15789/1563-0625-CON-2339
© Смирнова О.В. и соавт., 2022

For citation:

O.V. Smirnova, B.G. Gubanov, E.V. Kasparov,
M.A. Darenskaya, L.I. Kolesnikova, S.I. Kolesnikov
“Characteristics of neutrophilic granulocytes of peripheral
blood in patients with mechanical jaundice caused by
cholangiocarcinoma”, Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya, 2022, Vol. 24, no. 1,
pp. 89–96. doi: 10.15789/1563-0625-CON-2339
DOI: 10.15789/1563-0625-CON-2339

сительного и абсолютного количества, увеличение фагоцитарного индекса и снижение фагоцитарного числа нейтрофильных гранулоцитов, увеличение экспрессии CD11b⁺, CD16⁺, CD95⁺ – иммунологических маркеров. Изменение секреторной активности нейтрофилов характеризовалось снижением продукции цитокинов (IL-2, IFN α). Увеличение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов со снижением их продукции цитокинов позволяет предположить, что при механической желтухе, обусловленной холангиокарциномой, на клинических стадиях T₂₋₃N₀₋₁M₀ обнаруживается стадия равновесия между клетками иммунной системы и злокачественной опухолью.

Ключевые слова: механическая желтуха, нейтрофильные гранулоциты, холангиокарцинома

CHARACTERISTICS OF NEUTROPHILIC GRANULOCYTES OF PERIPHERAL BLOOD IN PATIENTS WITH MECHANICAL JAUNDICE CAUSED BY CHOLANGIOCARCINOMA

Smirnova O.V.^a, Gubanov B.G.^a, Kasparov E.V.^a, Darenskaya M.A.^b, Kolesnikova L.I.^b, Kolesnikov S.I.^b

^a *Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation*

^b *Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation*

Abstract. Obstructive jaundice caused by cholangiocarcinoma takes a special place among malignant disorders and surgical pathology in Russia. Involvement of nonspecific immunity and the role of neutrophils in carcinogenesis are ambiguously evaluated. The aim of this study was to study functional activity of peripheral blood neutrophilic granulocytes and their phenotype in obstructive jaundice caused by cholangiocarcinoma. The study included 56 patients with obstructive jaundice associated with cholangiocarcinoma at the T₂₋₃N₀₋₁M₀ stage (clinical stages II-III), and 90 apparently healthy volunteers of similar age group. Neutrophilic granulocytes were isolated from peripheral blood by means of double-density Ficoll-Urografin gradient. Venous blood was collected in patients into vacutainers with heparin upon admission to the hospital, before the surgery was performed. Spontaneous cytokine production (IL-8, IFN α) was determined by enzyme-linked immunosorbent assay using Vector-Best diagnostic kits. To assess phagocytic activity of neutrophilic granulocytes, the phagocytic index (according to Hamburger), number of phagocytes (according to Wright) and the index of completed phagocytosis (according to Rudik, 2006) were calculated. Immunophenotyping of neutrophilic granulocytes was carried out using an FC500 flow cytometer (Beckman Coulter, USA) with monoclonal antibodies to CD11b⁺, CD16⁺, CD95⁺. The results were statistically analyzed using the Statistica v.12.0 software (StatSoft Inc., USA). To assess intergroup differences, the nonparametric Kruskal-Wallis tests (for three or more comparison groups) and Mann-Whitney tests (for pairwise comparison) were used. Comparison of groups for a qualitative binary trait was carried out using the two-sided Fisher's exact test. Data are presented as Median (25 quartile-75 quartile).

The study of the functional activity of peripheral blood neutrophils in obstructive jaundice patients caused by cholangiocarcinoma revealed an increase in their relative and absolute number, increased phagocytic index and decreased phagocytic number of neutrophilic granulocytes, increased expression of CD11b⁺, CD16⁺, CD95⁺ immunological markers. The changes in neutrophil secretory activity were characterized by a decrease in cytokine production (IL-2, IFN α). An increase in functional activity of neutrophilic granulocytes, along with a decrease in their cytokine production suggests that, in obstructive jaundice observed in cholangiocarcinoma at clinical stage T₂₋₃N₀₋₁M₀, an equilibrium stage is revealed between the cells of immune system and malignant tumor.

Keywords: obstructive jaundice, neutrophilic granulocytes, cholangiocarcinoma

Введение

Механическая желтуха (МЖ), обусловленная холангиокарциномой, занимает особое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями и хирургической патологии в России [4, 19, 22, 23]. Развитие осложнения в виде МЖ свидетельствует о прогрессировании холангиокарциномы, способствуя повышению смертности в данной группе больных [2, 6, 11, 24]. Участие неспецифического звена иммунитета и роль нейтрофилов в канцерогенезе в настоящее время оцениваются неоднозначно [7, 9, 21]. Имеются данные о проопухолевом действии нейтрофильных гранулоцитов при злокачественной опухолевой прогрессии в виде активации неоангиогенеза, инвазии опухолевых клеток, индукции Т-клеточной иммуносупрессии [1, 20, 25, 26]. Одновременно нейтрофилы являются эффекторными противоопухолевыми клетками. Цитотоксическое действие гранул нейтрофилов способствует уничтожению опухоли [3, 10, 27, 28, 29]. Продуцируемые нейтрофилами цитокины активируют другие эффекторные клетки. В настоящее время выделяют две популяции опухолеассоциированных нейтрофилов с противоопухолевой (N1) и проопухолевой активностью (N2). Микроокружение опухоли влияет на фенотип опухолеассоциированных нейтрофильных гранулоцитов, при этом конечный вариант зависит от вида опухоли, ее локализации и стадии [5, 8, 12, 30, 31].

Целью настоящего исследования явилось изучение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов периферической крови и его фенотипа при МЖ, обусловленной холангиокарциномой.

Материалы и методы

В исследование были включены 56 больных с МЖ, обусловленной холангиокарциномой (T₂₋₃N₀₋₁M₀ стадий (II-III клинические стадии)). Возраст обследованных больных был от 45 до 73 лет, средний возраст составил 57,3±5,03 лет. Все больные МЖ получали комплексное лечение, включающее хирургическую коррекцию МЖ в виде декомпрессии желчных протоков с дальнейшим назначением стандартной полихимиотерапии, операции и/или химиолучевой терапии или сочетанной лучевой терапии. В качестве контрольной группы были 90 практически здоровых добровольцев аналогичного возраста.

Объектом исследования была венозная кровь, которая забиралась у пациентов утром натощак из локтевой вены в вакутейнеры с гепарином при поступлении на стационарное лечение до операции. Нейтрофильные гранулоциты выделяли

в двойном градиенте плотности фиколл-урографина ($\rho = 1,117$ и $1,077$ г/мл). Суспензию из нейтрофилов отмывали физиологическим раствором трижды. Чистота фракции нейтрофильных гранулоцитов составила 94-95%. Спонтанную цитокиновую продукцию (IL-8, IFN α) определяли иммуноферментным анализом с использованием наборов АО «Вектор-Бест». Для оценки фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов рассчитывали фагоцитарный индекс (по Гамбургеру), фагоцитарное число (по Райту) и индекс завершенности фагоцитоза (по Рудик, 2006). Иммунофенотипирование нейтрофильных гранулоцитов с использованием моноклональных антител к CD11b⁺, CD16⁺, CD95⁺ осуществлялось с помощью проточного цитометра FC500 (Beckman Coulter, США).

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием программы Statistica v. 12.0 (StatSoft Inc., США). Для оценки различий в группах использовались непараметрические критерии Краскела–Уоллиса (для трех и более групп сравнения) и Манна–Уитни (для попарного сравнения). Сравнение групп по качественному бинарному признаку проводилось с помощью двустороннего точного критерия Фишера. Данные представлены в виде $Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})$.

Результаты

Выявлено увеличение относительного и абсолютного количества нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови больных МЖ, обусловленной холангиокарциномой, относительно контрольной группы (таблица 1). Имеются данные, что прогрессирование злокачественного роста ассоциировано с нейтрофилезом периферической крови вследствие опухолеиндуцированного гранулоцитопоза, который осуществляет противоопухолевый механизм воспалительного процесса при раке. Три типа антимикробных эффекторных гранул (азурофильные, желатиновые и секреторные), при активации клетки выбрасываются во внеклеточное пространство для создания внеклеточных нейтрофильных ловушек, либо в фаголизосому, осуществляя цитотоксичное действие в отношении клеток опухоли. Везикулы нейтрофилов осуществляют с одной стороны цитолитическое действие, с другой – оказывают влияние на функцию собственно нейтрофилов и других эффекторных клеток.

У пациентов основной группы обнаружилось увеличение фагоцитарного индекса и снижение фагоцитарного числа нейтрофильных гранулоцитов относительно контрольной группы. Увеличение числа нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе, может свидетельствовать о нормаль-

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙТРОФИЛОВ У БОЛЬНЫХ МЖ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМОЙ ОТНОСИТЕЛЬНО КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF NEUTROPHILS IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE DUE TO CHOLANGIOCARCINOMA IN RELATION TO CONTROL GROUP, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатели Indicators	Контрольная группа Control group	Больные МЖ Patients with obstructive jaundice	р, критерий Манна-Уитни p, Mann-Whitney test
Нейтрофилы, % Neutrophils, %	54,3 (43,8-61,3)	66,2 (48,2-72,1)	p = 0,032
Нейтрофилы, × 10 ⁹ Neutrophils, × 10 ⁹	3,5 (3,1-3,9)	7,1 (6,0-8,1)	p = 0,02
ФИ, % Phagocytic index, %	40,2 (34,4-47,2)	51,3 (45,2-55,8)	p = 0,043
ФЧ, ед. Phagocytic number, unit	3,2 (2,5-3,8)	1,5 (1,2-1,6)	p = 0,03
CD11b ⁺ , %	28,4 (25,2-32,1)	39,3 (35,1-42,4)	p = 0,02
CD16 ⁺ , %	49,1 (47,3-51,2)	55,2 (48,3-56,1)	p = 0,045
CD95 ⁺ , %	18,3 (16,1-21,4)	68,3 (49,2-73,6)	p < 0,001
IL-8, пг/мл IL-8, pg/ml	57,2 (53,1-61,2)	26,2 (18,9-31,2)	p < 0,001
IFNα, ед/мл IFNα, unit/ml	7,1 (6,4-7,3)	3,6 (2,9-4,2)	p < 0,001

ном киллинге патогенов, а при избыточном образовании активных радикалов о повреждении иммунных клеток и окружающих тканей. Альтернативой фагоцитозу является участие нейтрофилов в нейтрофильных внеклеточных ловушках (NET), которые выбрасываются во внеклеточное пространство нейтрофилами после активации. По данным Brinkmann и соавт. (2004), в составе NET имеются ДНК, гистоны, белки, ферменты везикул нейтрофилов. С помощью NET нейтрофильные гранулоциты способны ограничить патологический объект и его уничтожить. Имеется мнение, что создание NET нейтрофилами относится к механизмам врожденного иммунитета, благодаря которому осуществляется основная защита организма нейтрофилами от инфекционных микроорганизмов. У пациентов, страдающих злокачественными заболеваниями, отмечается проопухольный механизм NET.

Обсуждение

Существуют различные популяции нейтрофильных гранулоцитов с различными возможностями. Под действием цитокинов нейтрофилы активируются и дифференцируются, экспрессируя на поверхности различные CD-рецепторы. Соответствующий набор CD-маркеров отражает активационные и эффекторные особенности

данных клеток. Поверхностные рецепторы запускают в нейтрофилах внутриклеточные каскадные реакции, активируют процессы создания активных радикалов, создание NET, фагоцитоз, адгезию, продукцию цитокинов. У больных МЖ, обусловленной холангиокарциномой, в нейтрофилах выявлялось увеличение экспрессии CD11b⁺ относительно контрольной группы. Маркер CD11b⁺ является адгезионным рецептором и рецептором комплемента, взаимодействующим с компонентом C3 комплемента. Активация CD11b⁺ в нейтрофильных гранулоцитов усиливает их цитотоксичность при иммунологическом ответе. Отмечалось увеличение экспрессии CD16⁺ у больных МЖ, обусловленной холангиокарциномой относительно контрольной группы, что, вероятно, указывает на увеличение их функциональной активности из-за гипербилирубинемии, хронического воспалительного процесса и наличия опухолевого фактора. CD95⁺ – показатель апоптоза клеток. Отмечалось увеличение экспрессии CD95⁺ нейтрофилами у больных МЖ, обусловленной холангиокарциномой, относительно контрольной группы. Длительная и интенсивная интоксикация организма из-за увеличения содержания билирубина в периферической крови, наличие патогенов увеличивают фагоцитарную активность микрофагов, повыша-

ют активность микробицидных компонентов их гранул.

Нейтрофилы осуществляют продукцию цитокинов. У больных МЖ, обусловленной холангиокарциномой, отмечалось снижение содержания IL-8 и IFN α относительно практически здоровых добровольцев. Уменьшение содержания IL-8 снижает хемотаксис нейтрофилов, выброс лизосомальных ферментов, дегрануляцию и «дыхательный взрыв», уменьшает сродство нейтрофилов к эндотелиальным клеткам, выход лейкотриенов В4 из клеток. Снижение содержания IFN α уменьшает антивирусную и противоопухолевую активность, снижает иммунную цитотоксичность.

Изменения в иммунитете при злокачественных опухолях [13, 16, 18] сопровождаются изменениями метаболического статуса клеток иммунной системы [14, 15] и нарушениями в системе ПОЛ-АОЗ [17].

Заключение

Результаты проведенного исследования предполагают влияние механической желтухи и самой опухоли — холангиокарциномы на нейтрофильные гранулоциты периферической крови. Имеется теория иммуноредактирования, которая оценивает взаимодействие иммунной системы и злокачественной опухоли в три стадии — элиминации, равновесия и избегания. На стадии элиминации опухолевые цитокины и факторы роста изменяют морфологические и функциональные характеристики нейтрофилов. Увеличивается

секреторная активность клеток, образование активных форм кислорода, повышается экспрессия рецепторов на поверхности клеток как результат влияния опухоли на нейтрофильные гранулоциты. Для стадии равновесия характерно наличие морфологических изменений в клетках (увеличение размеров клетки, их адгезионной способности) при повышенной функциональной активности. На стадии избегания снижается функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов, уменьшается спонтанная и индуцированная продукция активных форм кислорода, противоопухолевая активность клеток заменяется на проопухолевую.

Таким образом, изучение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов периферической крови у больных МЖ, обусловленной холангиокарциномой, выявило увеличение их относительного и абсолютного количества, увеличение фагоцитарного индекса и снижение фагоцитарного числа нейтрофильных гранулоцитов, увеличение экспрессии CD11b⁺, CD16⁺, CD95⁺ — иммунологических маркеров. Изменение секреторной активности нейтрофилов характеризовалось снижением продукции цитокинов (IL-2, IFN α). Увеличение функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов со снижением их продукции цитокинов позволяет предположить, что при МЖ, обусловленной холангиокарциномой, на клинических стадиях T₂₋₃N₀₋₁M₀ имеется стадия равновесия между клетками иммунной системы и злокачественной опухолью.

Список литературы / References

1. Антонеева И.И., Генинг Т.П. Нейтрофильные гранулоциты в динамике прогрессии рака яичников // Клиническая лабораторная диагностика, 2007. № 8. С. 43-45. [Antoneeva I.I., Gening T.P. Neutrophilic granulocytes in the dynamics of ovarian cancer progression. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2007, no. 8, pp. 43-45. (In Russ.)]
2. Гальперин Э.И., Ахаладзе Г.Г., Ветшев П.С., Дюжева Т.Г. Дифференциальный подход к применению минимально инвазивных методов лечения опухолевой механической желтухи // Анналы хирургической гепатологии, 2019. Т. 24, № 8. С. 10-24. [Galperin E.I., Akhaladze G.G., Vetshev P.S., Dyuzheva T.G. Differential approach to the use of minimally invasive methods of treating neoplastic obstructive jaundice. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of Surgical Hepatology*, 2019, Vol. 24, no. 8, pp. 10-24. (In Russ.)]
3. Долгушин И.И., Шишкова Ю.С., Семенова А.Б., Казачков Е.Л., Важенин А.В., Шаманова А.Ю., Димов Г.П. Взгляд на роль нейтрофильной внеклеточной ДНК, как компонента микроокружения опухоли, в процессах канцерогенеза // Уральский медицинский журнал, 2014. № 2 (116). С. 19-22. [Dolgushin I.I., Shishkova Yu.S., Semenova A.B., Kazachkov E.L., Vazhenin A.V., Shamanova A.Yu., Dimov G.P. A look at the role of neutrophilic extracellular DNA as a component of the tumor microenvironment in the processes of carcinogenesis. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal*, 2014, no. 2 (116), pp. 19-22. (In Russ.)]
4. Земсков А.М., Земскова В.М., Земсков М.А., Воронцова З.А., Золоедов В.И. Инновационно-аналитические технологии по итогам традиционного иммунологического мониторинга больных // Вестник новых медицинских технологий, 2019. Т. 26, № 2. С. 40-43. [Zemskov A.M., Zemskova V.M., Zemskov M.A., Vorontsova Z.A., Zolodov V.I. Innovative and analytical technologies based on the results traditional immunological monitoring of patients. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Bulletin of New Medical Technologies*, 2019, Vol. 26, no. 2, pp. 40-43. (In Russ.)]

5. Котовский А.Е., Глебов К.Г., Дюжева Т.Г., Сюзарева Т.А., Магомедова Б.М. Ретроградное эндопротезирование желчных протоков при доброкачественных заболеваниях органов гепатопанкреатодуоденальной зоны // *Анналы хирургической гепатологии*, 2019. Т. 24, № 1. С. 61-70. [Kotovskiy A.E., Glebov K.G., Dyuzheva T.G., Syumareva T.A., Magomedova B.M. Retrograde bile duct endoprosthesis in benign diseases of the hepatopancreatoduodenal zone. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of Surgical Hepatology*, 2019, Vol. 24, no. 1, pp. 61-70. (In Russ.)]
6. Кукош М.В., Демченко В.И., Колесников Д.Л., Ветюгов Д.Е. Этапное лечение механической желтухи, вызванной желчнокаменной болезнью // *Ульяновский медико-биологический журнал*, 2018. № 2. С. 26-31. [Kukosh M.V., Demchenko V.I., Kolesnikov D.L., Vetyugov D.E. Staged treatment of obstructive jaundice caused by cholelithiasis. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal = Ulyanovsk Medico-Biological Journal*, 2018, no. 2, pp. 26-31. (In Russ.)]
7. Мальцева В.Н., Сафронова В.Г. Неоднозначность роли нейтрофилов в генезе опухоли // *Цитология*, 2009. № 51 (6). С. 467-474. [Maltseva V.N., Safronova V.G. ambiguity of the role of neutrophils in tumor genesis. *Tsitologiya = Cytology*, 2009, no. 51 (6), pp. 467-474. (In Russ.)]
8. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Коков Е.А., Сторожук С.В. Особенности трансформации фенотипа субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов CD64(-) CD32(+) CD16(+) CD11b(+) и CD64(+)CD32(+)CD16(+)CD11b(+) пациентов с колоректальным раком под влиянием Г-КСФ, ИФН (альфа) и ИФН (гамма) в системе *in vitro* // *Аллергология и иммунология*, 2011. № 12 (3). С. 256-268. [Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Chudilova G.A., Lomtadidze L.V., Kokov E.A., Storozhuk S.V. Peculiarities of transformation of the phenotype of subpopulations of neutrophilic granulocytes CD64 (-) CD32 (+) CD16 (+) CD11b (+) and CD64 (+) CD32 (+) CD16 (+) CD11b (+) in patients with colorectal cancer under the influence of G-CSF, IFN (alpha) and IFN (gamma) in the *in vitro* system. *Allergologiya i immunologiya = Allergology and Immunology*, 2011, no. 12 (3), pp. 256-268. (In Russ.)]
9. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Клещенко Е.И., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Смерчинская Т.В., Сапун О.И., Сторожук С.В. Варианты трансформации фенотипа нейтрофильных гранулоцитов CD64⁺CD32⁺CD11b⁺ у новорожденных с различными инфекционно-воспалительными заболеваниями // *Цитокины и воспаление*, 2011. № 10 (4). С. 61-65. [Nesterova I.V., Kolesnikova N.V., Kleshchenko E.I., Chudilova G.A., Lomtadidze L.V., Smerchinskaya T.V., Sapun O.I., Storozhuk S.V. Variants of transformation of the phenotype of neutrophilic granulocytes CD64⁺ CD32⁺ CD11b⁺ in newborns with various infectious and inflammatory diseases. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2011, no. 10 (4), pp. 61-65. (In Russ.)]
10. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Ковалева С.В. Ремоделирование фенотипа нейтрофильных гранулоцитов пациентов с колоректальным раком под влиянием рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) // *Цитокины и воспаление*, 2012. № 11 (3). С. 21-26. [Nesterova I.V., Kolesnikova N.V., Kovaleva S.V. Phenotype remodeling of neutrophilic granulocytes in patients with colorectal cancer under the influence of recombinant granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2012, no. 11 (3), pp. 21-26. (In Russ.)]
11. Праздников Е.Н., Баранов Г.А., Зинатулин Д.Р., Умяров Р.Х., Шевченко В.П., Николаев Н.М. Возможности антеградного доступа в лечении холангиолитиаза, осложненного синдромом механической желтухи // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*, 2018. № 1. С. 21-25. [Prazdnikov E.N., Baranov G.A., Zinatulin D.R., Umyarov R.Kh., Shevchenko V.P., Nikolaev N.M. Possibilities of antegrade access in the treatment of cholangiolithiasis complicated by obstructive jaundice syndrome. *Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Surgery. N. Pirogov Journal*, 2018, no. 1, pp. 21-25. (In Russ.)]
12. Рудик Д.В., Тихомирова Е.И. Методы изучения процесса фагоцитоза и функционально-метаболического состояния фагоцитирующих клеток. Саратов: Изд-во Саратовского университета, 2006. 112 с. [Rudik D.V., Tikhomirova E.I. Methods for studying the process of phagocytosis and functional-metabolic state of phagocytic cells]. Saratov: Publishing House of Saratov University, 2006. 112 p.
13. Смирнова О.В., Манчук В.Т., Агилова Ю.Н. Роль неспецифического иммунитета при прогрессировании миеломной болезни // *Современные проблемы науки и образования*, 2014. № 2. С. 515. [Smirnova O.V., Manchuk V.T., Agilova Yu.N. The role of nonspecific immunity in the progression of myeloma. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*, 2014, no. 2, p. 515. (In Russ.)]
14. Смирнова О.В., Манчук В.Т., Савченко А.А. Метаболический статус лимфоцитов крови при хроническом миелолейкозе и хроническом лимфолейкозе // *Медицинская иммунология*, 2008. Т. 10, № 1. С. 21-26. [Smirnova O.V., Manchuk V.T., Savchenko A.A. Metabolic status of blood lymphocytes in chronic myeloid leukemia and chronic lymphocytic leukemia. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2008, Vol. 10, no. 1, pp. 21-26. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2008-1-21-26.
15. Смирнова О.В., Манчук В.Т. Особенности клеток иммунной системы при остром лимфобластном лейкозе // *Медицинская иммунология*, 2013. Т. 15, № 6. С. 577-584. [Smirnova O.V., Manchuk V.T. Features of cells of the immune system in acute lymphoblastic leukemia. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2013, Vol. 15, no. 6, pp. 577-584. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2013-6-577-584.
16. Смирнова О.В., Савченко А.А., Манчук В.Т., И Москов В. Особенности клеточного и гуморального иммунитета у больных острыми нелимфобластным и лимфобластным лейкозами // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*, 2006. Т. 59, № 1. С. 35-38. [Smirnova O.V., Savchenko A.A., Manchuk V.T., I Moskov V.

Features of cellular and humoral immunity in patients with acute non-lymphoblastic and lymphoblastic leukemia *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*, 2006, Vol. 59, no. 1, pp. 35-38. (In Russ.)]

17. Смирнова О.В., Титова Н.М., Елманова Н.Г. Роль прооксидантной системы в прогрессировании миеломной болезни // Врач-аспирант, 2013. Т. 60, № 5.1. С. 152-157. [Smirnova O.V., Titova N.M., Elmanova N.G. The role of the prooxidant system in the progression of myeloma. *Vrach-aspirant = Postgraduate Doctor*, 2013, Vol. 60, no. 5.1, pp. 152-157. (In Russ.)]

18. Смирнова О.В., Савченко А.А., Манчук В.Т. Хронические лейкозы. Клинические и иммунологические особенности возникновения и развития. Новосибирск, 2012. [Smirnova O.V., Savchenko A.A., Manchuk V.T. Chronic leukemia. Clinical and immunological features of occurrence and development]. Novosibirsk, 2012.

19. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Под ред. М.И. Давыдова и Е.М. Аксель. М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. 226 с. [Statistics of malignant neoplasms in Russia and the CIS countries in 2012. Ed. Davydov M.I., Axel E.M.]. Moscow: Ed. RCRC Group, 2014. 226 p.

20. Abshagen K., König M., Hoppe A., Müller I., Ebert M., Weng H., Holzhütter H.-G., Zanger U.M., Bode J., Vollmar B., Thomas M., Dooley S. Pathobiochemical signatures of cholestatic liver disease in bile duct ligated mice. *BMC Syst. Biol.*, 2015, Vol. 9, 83. doi: 10.1186/s12918-015-0229-0.

21. Gomi H., Takada T., Hwang T.L., K. Akazawa, Mori R., Endo I., Miura F., Kiriya S., Matsunaga N., Itoi T., Yokoe M., Chen M.F., Jan Y.Y., Ker C.G., Wang H.P., Wada K., Yamaue H., Miyazaki M., Yamamoto M. Updated comprehensive epidemiology, microbiology, and outcomes among patients with acute cholangitis. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.*, 2017, Vol. 24, no. 6, pp. 310-318.

22. Martinez-Cecilia D. Oxidative stress influence on renal dysfunction in patients with obstructive jaundice: A case and control prospective study. *Redox Biol.*, 2016, Vol. 8, pp. 160-164.

23. Mayumi T., Okamoto K., Takada T. Tokyo Guidelines 2018: Management bundles for acute cholangitis and cholecystitis. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.*, 2018, Vol. 25, no. 1, pp. 96-100.

24. Mazuski J.E., Tessier J.M., May A.K., Sawyer R.G., Nadler E.P., Rosengart M.R., Chang P.K., O'Neill P.J., Mollen K.P., Huston J.M., Diaz J.J. Jr., Prince J.M. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *Surg. Infect. (Larchmt)*, 2017, Vol. 18, no. 1, pp. 1-76.

25. Melnick S., Fareedy S., Gish D., Nazir S. Duodenal diverticulum: incidental finding with potentially dangerous outcomes. *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.*, 2017, Vol. 7, no. 1, pp. 56-57.

26. Mendonça E.Q., Bernardo W.M., Moura E.G., Chaves D.M., Kondo A., Pu L.Z., Baracat F.I. Endoscopic versus surgical treatment of ampullary adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)*, 2016, Vol. 71, no. 1, pp. 28-35.

27. Tsai C.H., Yeh C.H., Sheen Chen S.M., Huang C.Y., Liu Y.W., Huang C.C., Shen S.C., Tang R.P. The kinetic expression of lipopolysaccharide-binding protein and CD14 gene in obstructive jaundice. *J. Invest. Surg.*, 2015, Vol. 28, no. 1, pp. 18-23.

28. Uysal E., Dokur M. The Helminths Causing Surgical or Endoscopic Abdominal Intervention: A Review Article. *Iran J. Parasitol.*, 2017, Vol. 12, no. 12, pp. 156-168.

29. Williams E., Beckingham I., Sayed G., Gurusamy K., Sturgess R., Webster G., Young T. Updated guideline on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut*, 2017, Vol. 66, no. 5, pp. 765-782

30. Yang Z., Zhang Y., Dong L., Yang C., Gou S., Yin T., Wu H., Wang C. The Reduction of Peripheral Blood CD4⁺ T Cell Indicates Persistent Organ Failure in Acute Pancreatitis. *PLoS One*, 2015, Vol. 10, no. 5, e0125529. doi: 10.1371/journal.pone.0125529.

31. Yokoe M., Hata J., Takada T. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.*, 2018, Vol. 25, no. 1, pp. 41-54.

Авторы:

Смирнова О.В. — д.м.н., доцент, заведующая лабораторией клинической патофизиологии, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», г. Красноярск, Россия

Губанов Б.Г. — младший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», г. Красноярск, Россия

Authors:

Smirnova O.V., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Head, Laboratory of Clinical Pathophysiology, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Gubanov B.G., Junior Research Associate, Laboratory of Clinical Pathophysiology, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk Science Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Каспаров Э.В. — д.м.н., профессор, директор, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; заместитель директора ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»», г. Красноярск, Россия

Даренская М.А. — д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск, Россия

Колесникова Л.И. — д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск, Россия

Колесников С.И. — д.м.н., профессор, академик РАН, главный научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск, Россия

Kasparov E.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Director, Research Institute of Medical Problems of the North; Deputy Director, Krasnoyarsk Science Center, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

Darenskaya M.A., PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, Pathophysiology Laboratory, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation

Kolesnikova L.I., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Scientific Supervisor, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation

Kolesnikov S.I., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Chief Research Associate, Research Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation

Поступила 12.04.2021
Принята к печати 07.11.2021

Received 12.04.2021
Accepted 07.11.2021