

Роль цитокинов в патогенезе инфекционных осложнений при хирургическом лечении механической желтухи желчнокаменного генеза

Смирнова О.В., Елманова Н.Г.

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера (НИИ МПС), Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ КНЦ СО РАН)
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить содержание цитокинов в сыворотке крови пациентов с механической желтухой желчнокаменного генеза до и после хирургического лечения в зависимости от развития послеоперационных осложнений.

Материалы и методы. Основная группа состояла из 70 пациентов с верифицированным на основании комплексного клинико-инструментального обследования диагнозом «механическая желтуха желчнокаменного генеза». У 54 больных послеоперационный период был без осложнений и у 16 больных выявлялись различные инфекционные осложнения в послеоперационном периоде. Контрольную группу составили 125 практически здоровых добровольцев. Концентрацию шести цитокинов (интерлейкина (IL) 2, IL-4, IL-18, IL-10, фактора некроза опухоли α (TNF α), интерферона γ (INF γ)) определяли с использованием набора реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) методом иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе Thermo Scientific (BioMerieux, Франция).

Результаты. Установлено наличие статистически значимо высоких концентраций провоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов с механической желтухой желчнокаменного генеза при поступлении относительно данных, полученных при исследовании сыворотки крови контрольной группы и больных с механической желтухой после операции. В послеоперационном периоде у пациентов с механической желтухой без осложнений статистически значимо снижаются показатели провоспалительных цитокинов и увеличивается IL-4, а при развитии инфекционных осложнений – статистически значимо увеличивается уровень провоспалительных цитокинов.

Заключение. В патогенезе механической желтухи важную роль играет локальный воспалительный процесс. Это подтверждается статистически значимыми изменениями изучаемых цитокинов. Установленное нарастание концентрации IL-4, обладающего противовоспалительной активностью, свидетельствует о его значимости в механизмах отсутствия развития инфекционных осложнений в послеоперационном периоде механической желтухи желчнокаменного генеза. Выявленное повышение в сыворотке крови уровня IL-18, TNF α , INF γ позволяет предположить их участие в патогенезе инфекционных осложнений в послеоперационном периоде у пациентов с механической желтухой желчнокаменного генеза.

Ключевые слова: цитокины, патогенез, послеоперационные осложнения, воспаление, механическая желтуха.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование проводилось за счет средств государственного задания НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН.

Соответствие принципам этики. Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено НИИ МПС (протокол № 7 от 16.11.2012).

Для цитирования: Смирнова О.В., Елманова Н.Г. Роль цитокинов в патогенезе инфекционных осложнений при хирургическом лечении механической желтухи желчнокаменного генеза. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (3): 105–111. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-3-105-111>.

The role of cytokines in the pathogenesis of infectious complications in surgical treatment of obstructive jaundice of gallstone origin

Smirnova O.V., Elmanova N.G.

Research Institute of Medical Problems of the North (RI MPN), Federal Research Center “Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences” (FRC KSC SB RAS)
3G, Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the content of cytokines in the blood serum of patients with obstructive jaundice of gallstone origin before and after surgical treatment, depending on the development of postoperative complications.

Materials and methods. The treatment group consisted of 70 patients with the diagnosis of obstructive jaundice of gallstone origin, verified following a comprehensive clinical and instrumental examination. In 54 patients, the postoperative period was uncomplicated, and in 16 patients, various infectious complications in the postoperative period were revealed. The control group consisted of 125 healthy volunteers. The concentration of six cytokines (interleukin (IL)-2, IL-4, IL-18, IL-10, tumor necrosis factor alpha (TNF α), and interferon gamma (INF γ)) was determined using reagent kits manufactured by Vector-Best LLC (Novosibirsk, Russian Federation) by enzyme-linked immunosorbent assay on the Thermo Scientific analyzer (BioMerieux, France).

Results. We identified significantly high concentrations of proinflammatory cytokines in the blood serum of patients with obstructive jaundice of gallstone origin upon admission, compared with the data obtained in the study of blood serum in the control group and in patients with obstructive jaundice after surgery. In the postoperative period in patients with obstructive jaundice without complications, the proinflammatory cytokines are significantly reduced and IL-4 is increased, whereas with the development of infectious complications, the level of proinflammatory cytokines is significantly elevated.

Conclusion. In the pathogenesis of obstructive jaundice, a local inflammatory process plays an essential role. This is confirmed by statistically significant changes in the studied cytokines. The established increase in the concentration of IL-4, which has anti-inflammatory activity, indicates its importance in the mechanisms underlying the absence of infectious complications in the postoperative period of obstructive jaundice of gallstone origin. The revealed increase in the levels of IL-18, TNF α , and INF γ in the blood serum of patients suggests their role in the pathogenesis of infectious complications in the postoperative period of obstructive jaundice of gallstone origin.

Key words: cytokines, pathogenesis, postoperative complications, inflammation, obstructive jaundice.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the funding within the state assignment of RI MPN, FRC KSC SB RAS.

Conformity with the principles of ethics. All participants signed an informed consent to take part in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at Research Institute of Medical Problems of the North (Protocol No. 7 or 16.11.2012).

For citation: Smirnova O.V., Elmanova N.G. The role of cytokines in the pathogenesis of infectious complications in surgical treatment of obstructive jaundice of gallstone origin. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (3): 105–111. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-3-105-111>.

ВВЕДЕНИЕ

Механическая желтуха (МЖ) – острое клиническое состояние, обусловленное появлением препятствия для оттока желчи в двенадцатиперстную кишку [1]. МЖ доброкачественного генеза чаще вызвана желчнокаменной болезнью. В настоящее время многие исследователи указывают на факт увеличения количества пациентов с МЖ во многих странах мира, таким образом, МЖ является медико-социальной проблемой современного общества [2, 3]. Патогенез МЖ сложен, развитие локальной и системной воспалительной реакции, эндотоксикоза способствует деструкции и дезорганизации работы желудочно-кишечного тракта и требует неотложного хирургического пособия для восстановления проходимости желчных проходов и устранения всех осложнений [4–7]. Учитывая данные многочисленных научных исследований о ведущей роли в патогенезе МЖ деструктивно-воспалительного процесса, непосредственными участниками которого являются цитокины, можно предположить, что признаки дисбаланса продукции цитокинов оказывают влияние на течение послеоперационного периода у больных с МЖ. Данные таких исследований неоднозначны и малочисленны [8–10].

В результате инфицирования тканей в послеоперационном периоде у больного МЖ появляется сложная многокомпонентная последовательность реакций, направленная на изолирование и уничтожение патогенного организма, предотвращающая разрушение тканей, запускающая процессы репарации и восстановление гомеостаза. Инициация и развитие воспалительного ответа контролируются провоспалительными цитокинами, продуцируемыми Т-клетками, нейтрофилами, макрофагами в ответ на бактериальный патоген. Клетки иммунной системы продуцируют интерлейкин (IL) 2, фактор некроза опухоли α (TNF α), интерферон γ (INF γ), IL-8. Провоспалительные цитокины выполняют защитную роль, стимулируя фагоцитарную и бактерицидную активность нейтрофилов и макрофагов, запуская антиген-специфический иммунитет, направленный на элиминацию патогена. Защитная роль провоспалительных цитокинов осуществляется в том случае, когда медиаторы работают локально в очаге воспаления, при этом избыточная системная гиперпродукция этих цитокинов способствует появлению бактериально-токсического шока и органных дисфункций. Для преодоления избыточных проявлений системного воспаления у больного МЖ включаются механизмы негативного контроля, обусловленные продукцией противовоспалительных цитокинов (IL-4 и IL-10) и растворимых ингибиторов провос-

палительных цитокинов. Основой патогенеза инфекционных осложнений в послеоперационном периоде при МЖ является развитие цитокинового каскада, включающего провоспалительные и противовоспалительные медиаторы. Баланс между двумя противоположными группами определяет во многом течение и исход инфекционных осложнений при МЖ в послеоперационном периоде [11, 12].

Таким образом, изложенные выше данные позволяют сделать важное заключение об актуальности комплексного изучения содержания и баланса цитокинов до и после хирургического лечения больных с МЖ желчнокаменного генеза для понимания молекулярных механизмов развития послеоперационных осложнений и сформулировать цель настоящего исследования.

Цель работы – определить содержание цитокинов (IL-2, TNF α , INF γ , IL-18, IL-4 и IL-10) у больных с МЖ желчнокаменного генеза до и после хирургического лечения в зависимости от развития послеоперационных осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выполнения поставленной цели были обследованы 70 пациентов, средний возраст ($44,02 \pm 14,88$) лет с верифицированным на основании комплексного клинико-инструментального обследования диагнозом МЖ желчнокаменного генеза. Все больные поступили в хирургическое отделение клиники НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН. Всем пациентам диагноз выставлялся на основании стандартного обследования, включающего изучение анамнеза, клиники, развернутый анализ крови, биохимических показателей (уровень билирубина, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, общего белка и т.д.), инструментальное обследование (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография и т.д.).

В послеоперационном периоде у 16 из 70 больных (22,8%) развились воспалительные инфекционные осложнения, требующие дополнительной медикаментозной коррекции. В качестве контрольных значений определяемых в настоящем исследовании цитокинов в сыворотке крови были использованы данные, полученные у 125 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с группой обследованных больных, которые были отобраны при профилактических осмотрах в лечебно-профилактических учреждениях г. Красноярск. Обследование больных и практически здоровых людей проводилось с разрешения этического комитета НИИ медицинских проблем Севера (протокол № 7 от 16.11.2012), каждый участник подписал информи-

рованное согласие на обследование. В работе с обследованными пациентами соблюдались этические принципы, предъявляемые ст. 24 Конституции РФ и Хельсинкской декларацией, разработанной Всемирной медицинской ассоциацией.

Критериями исключения являлись: наличие туберкулеза, ВИЧ-инфекции, наркотической зависимости; отказ от участия в научном исследовании; возраст старше 80 лет. Материалом исследования выступали венозная кровь, которая дважды забиралась у пациента из локтевой вены до начала этиотропной терапии и спустя 7 сут после операционного лечения. Образцы сыворотки крови были заморожены и до проведения исследования хранились в холодильнике при -70°C . Однократно замороженная сыворотка крови размораживалась до комнатной температуры перед исследованием.

Концентрацию шести цитокинов: IL-2, IL-4, IL-18, IL-10, TNF α , INF γ – определяли с использованием набора реагентов (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск) методом иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе Thermo Scientific (BioMerieux, Франция).

Концентрация цитокинов определена в пг/мл [13, 14]. Анализ статистических данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Отсутствие нормального распределения признаков во всех полученных выборках обнаружено при использовании критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Статистическую значимость различий оценивали с помощью непараметрического критерия Вилкоксона для зависимых выборок и с помощью критерия Манна – Уитни с поправкой Бонферрони для независимых выборок. Все данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me [Q_1-Q_3]$. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании в сыворотке крови пациентов с неосложненной МЖ желчнокаменного генеза относительно данных, полученных у практически здоровых добровольцев, установлено наличие статистически значимо высоких концентраций цитокинов, имеющих провоспалительные свойства (табл. 1). Выявлено увеличение более чем в 60 раз концентрации TNF α у больных МЖ до операции относительно контрольной группы ($p = 0,0006$), после операции показатель снижался. Это указывает на повышение естественной цитотоксичности моноцитов, макрофагов и NK-клеток [15, 16]. Он выполняет важную роль при воспалении, способствует адгезии гранулоцитов к эндотелию сосудов, ускоряет

трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, повышает фагоцитарную активность нейтрофилов и моноцитов, реализуя развитие завершённого фагоцитоза [17].

Концентрация INF γ увеличена у всех больных МЖ с неосложненным послеоперационным периодом ($p = 0,001$), при этом статистически значимые различия выявляются у больных МЖ до операции относительно контрольной группы. Его образование и секреция возникают после повторной реакции предварительно сенсibilизированных лимфоцитов с антигеном. Интерферон γ стимулирует клетки иммунной системы для развития иммунного ответа.

Обнаружена интенсивная гиперпродукция цитокина IL-18 у больных МЖ до и после хирургического лечения ($p = 0,001$), наиболее выраженное увеличение показателя выявляется у больных до патогенетического лечения МЖ желчнокаменного генеза. Под воздействием IL-18 увеличивается антимикробная резистентность всего организма [18].

Гиперпродукция провоспалительных цитокинов при МЖ доказывает наличие локального и системного воспалительного процесса, который утяжеляет клиническое течение болезни. После проведенного хирургического лечения концентрация провоспалительных цитокинов снижается, но не достигает нормальных контрольных значений, доказывая, что сама операция является хирургической травмой, поддерживающей воспалительный процесс в организме [19–21].

Показано увеличение содержания цитокина, регулятора клеточного антигенспецифического иммунного ответа, IL-2. Медиана концентрации IL-2 в 7 раз выше у пациентов с МЖ до операции и 5 раз больше после операции относительно контрольной группы. Активируя различные сигнальные пути, он вызывает пролиферацию и активацию Т-клеток для осуществления иммунного ответа.

При оценке содержания цитокинов, повышение которых связано с активацией II типа воспаления, установлено статистически значимое снижение медианы концентрации IL-4 и IL-10 у пациентов с МЖ до этиотропного лечения относительно контрольной группы. Таким образом, у больных с МЖ желчнокаменного генеза до оперативного лечения превалирует I тип воспаления. В динамике после операционного лечения у больных с МЖ повышается концентрация цитокина IL-4 относительно контрольной группы, вероятно, выявленные изменения содержания IL-4 не исключают его способность участвовать в развитии соединительной ткани, фиброзированию в месте хирургической травмы. Не исключается роль провоспалительных цитокинов в ограничении мест-

ного воспаления и предотвращения развития системных явлений [22, 23].

У 16 пациентов с МЖ желчнокаменного генеза в послеоперационном периоде возникли инфекционные осложнения (табл. 2). При оценке содержания цитокинов установлено наличие статистически значимо более высокой концентрации TNF α , INF γ , IL-18, обладающих провоспалительными свойствами, исходно и в послеоперационном периоде. При этом медиана концентрации противовоспалительных цитокинов оставалась на низком уровне. Острая гиперпродукция уровня провоспалительных цитокинов в кровотоке способствует развитию системной воспалительной реакции, называемой цитокиновым штормом, с соответствующими клиническими проявлениями, для коррекции которого требуется вовлечение всех органов и систем организма при выраженном нарушении гемостаза. Длительная патологически высокая концентрация провоспалительных цитокинов вызывает серьезные септические осложнения, септический шок и гибель пациента [17, 24, 25]. Таким образом, в состояниях, когда концентрация цитокинов длительное время превышает физиологические значения, изменяется их функция с защитной на патологиче-

скую [15, 26]. Цитокины вследствие неадекватной гиперпродукции оказывают сами гистодеструктивное действие, вызывая состояние полиорганной недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило установить, что в сыворотке крови пациентов с МЖ желчнокаменного генеза до операции выявляются статистически значимо более высокие концентрации цитокинов, обладающих провоспалительной активностью (IL-2, TNF α , INF γ , IL-18), что свидетельствует о значимости в патогенезе МЖ желчнокаменного генеза воспалительного процесса I типа. Установлено, что в сыворотке крови у пациентов с МЖ и неосложненным послеоперационным периодом наблюдается статистически значимо более высокая концентрация IL-4, действие которого направлено на компенсацию последствий развития воспалительного процесса, восстановлению поврежденной ткани гепатобилиарной системы; выявляется сочетанный I и II типы воспаления. Выявленная высокая концентрация TNF α , INF γ , IL-18 в послеоперационном периоде МЖ позволяет предположить их участие в развитии инфекционных осложнений.

Таблица 1

Содержание цитокинов в сыворотке крови у пациентов с МЖ и неосложненным послеоперационным периодом в динамике, пг/мл						
Показатель	Контрольная группа, n = 125 (1)		Больные МЖ до операции, n = 54 (2)		Больные МЖ после операции, n = 54 (3)	
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃
IL-2	1,1	0,5-3,05	7,25	4,72-9,00	5,5	3,0-7,3
			$p_{1-2} = 0,001$		$p_{1-3} = 0,001$	
TNF α	0,54	0,38-0,88	35,7	4,82-86,5	8,1	3,1-51
			$p_{1-2} = 0,0006$		$p_{1-3} = 0,001$	
INF γ	0,6	0,22-4,0	9,2	2,8-21,83	7,3	2,7-8,1
			$p_{1-2} = 0,001$			
IL-18	1,6	0,1-2,1	90	56,9-245,2	61,7	53,88-99,3
			$p_{1-2} = 0,001$		$p_{1-3} = 0,001$	
IL-4	2,15	0,6-4,8	0,01	0,009-2,2	38,4	4,3-377,6
			$p_{1-2} = 0,003$		$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	
IL-10	14,8	8,65-26,85	2,6	1,1-5,4	2,1	1,05-2,75
			$p_{1-2} = 0,001$		$p_{1-3} = 0,04$	

Примечание. Статистически значимые различия между контрольной группой и группой больных МЖ до операции – p_{1-2} ; после операции – p_{1-3} . Статистически значимые различия между группой больных МЖ после операции и группой больных МЖ до операции – p_{2-3} (здесь и в табл. 2).

Таблица 2

Концентрация цитокинов в сыворотке крови пациентов с МЖ с осложненным послеоперационным периодом в динамике, пг/мл						
Показатель	Контрольная группа, n=125 (1)		Больные МЖ до операции, n = 16 (2)		Больные МЖ после операции, n = 16 (3)	
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃
IL-2	1,1	0,5-3,05	9,43	6,12-11,7	12,26	7,96-15,21
			$p_{1-2} = 0,001$		$p_{1-3} = 0,001$	

Окончание табл. 2

Показатель	Контрольная группа, n = 125 (1)		Больные МЖ до операции, n = 16 (2)		Больные МЖ после операции, n = 16 (3)	
	TNF α	0,54	0,38–0,88	46,41	6,27–112,5	60,33
			$p_{1-2} = 0,001$		$p_{1-3} = 0,001$	
INF γ	0,6	0,22–4,0	12,0	3,64–28,4	15,6	4,73–36,9
			$p_{1-2} = 0,001$			
IL-18	1,6	0,1–2,1	117	73,97–318,8	80,21	70,04–129,1
			$p_{1-2} = 0,001$		$p_{1-3} = 0,0006$	
IL-4	2,15	0,6–4,8	0,013	0,012–2,86	0,017	0,015–2,9
			$p_{1-2} = 0,001$		$p_{1-3} = 0,00001$	
IL-10	14,8	8,65–26,85	2,2	0,19–4,4	0,9	0,85–2,75
			$p_{1-2} = 0,001$		$p_{1-3} = 0,001$	

ЛИТЕРАТУРА

1. Гальперин Э.И. Классификация тяжести механической желтухи. *Анналы хирургической гепатологии*. 2012; 2 (17): 26–33.
2. Воронова Е.А., Пахомова Р.А. Современные представления о классификации механической желтухи. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 6: 298.
3. Калаханова Б.Х., Чеченин Г.М. Современный подход к выбору сроков эндобилиарного протезирования у больных механической желтухой опухолевого генеза. *Клиническая медицина*. 2014; 6 (4): 97–101.
4. Даденко Б.М., Борисенко В.Б. Механическая желтуха, острый холангит, билиарный сепсис: их патогенетическая взаимосвязь и принципы дифференциальной диагностики. *Новости хирургии*. 2013; 21 (5): 31–39.
5. 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; 74 (1): 74–78.
6. Рутенберг Г.М., Румянцев Г.М., Протасов А.В. Эффективность применения малоинвазивных оперативных доступов при хирургическом лечении холедохолитиаза. *Эндоскопическая хирургия*. 2008; 14 (1): 3–8.
7. Kint J.F., van den Bergh J.E., van Gelder R.E. Percutaneous treatment of common bile duct stones: results and complications in 110 consecutive patients. *Dig. Surg.* 2015; 32 (1): 9–15. DOI: 10.1159/000370129
8. Мостюк Е.М., Дергач В.Я., Кривенцов М.А., Шелепа Е.Д., Сегаль Д.Ф. Прогноз и профилактика послеоперационной печеночной недостаточности при механической желтухе. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2015; 2 (18): 48–51.
9. Гаджиев Дж.Н., Тагиев Э.Г., Гаджиев Н.Дж. Состояние цитокинового статуса у больных с механической желтухой доброкачественного генеза. *Хирургия*. 2015; 5: 56–58.
10. Воронова А.А., Винник Ю.С., Пахомова Р.А. Хирургическая тактика доброкачественной хирургической желтухи в зависимости от ее степени тяжести. *Фундаментальные исследования*. 2015; 1(8): 1554–1557.
11. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. *Цитокины и воспаление*. 2004; 3 (2): 16–22.
12. Хаитов Р.М. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016: 716.
13. 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.
14. Смирнова О.В., Титова Н.М., Манчук В.Т., Елманова Н.Г. Особенности цитокиновой регуляции у больных механической желтухой различного генеза. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 4: 425.
15. Бебезов Х.С., Осмонов Т.А., Бебезов Б.Х., Раимкулов А.Э., Еремков Т.А. Результаты чрескожных чреспеченочных эндобилиарных вмешательств в хирургии желчных путей. *Анналы хирургической гепатологии*. 2006; 11 (4): 44–49.
16. Xu F., Dai C., Peng S., Zhao Y., Jia C.-J., Xu Y.-Q. Preconditioning with glutamine protects against ischemia/reperfusion-induced hepatic injury in rats with obstructive jaundice. *Pharmacology*. 2014; 93 (3-4): 155–165. DOI: 10.1159/000360181.
17. Chen J., Wu F., Long Y., Yu W. Glutathione supplementation attenuates oxidativestress and improves vascular hyporesponsiveness in experimental obstructive jaundice. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2015; 486148. DOI: 10.1155/2015/486148.
18. Смирнова О.В., Цуканов В.В., Титова Н.М., Губанов Б.Г. Особенности цитокиновой регуляции у больных механической желтухой злокачественного генеза. *Медицинская иммунология*. 2018; 20 (1): 135–144. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-1-135-144.
19. Тарасенко С.В., Натальский А.А., Никифоров А.А. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков, TNF α и IL-4 у больных механической желтухой. *Цитокины и воспаление*. 2014; 13 (1): 51–59.
20. Jones C., Badger S., Black J. The use of antiendotoxin peptides in obstructive jaundice endotoxemia. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 24 (3): 248–254. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32834dfb8c.
21. 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; 24 (2): 10–24. DOI: 10.16931/1995-5464.2019210-24.
22. Беляев А.Н. Хвостунов С.И., Беляев С.А., Костин С.В. Метаболическая коррекция церебральных нарушений при

- обтурационном холестазе (экспериментальное исследование). *Анналы хирургической гепатологии*. 2016; 21 (2): 86–97.
23. Ветшев П.С., Стойко Ю.М., Левчук А.Л., Бардаков В.Г. Возможности современных методов диагностики и обоснование лечебной тактики при механической желтухе. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2008; 2: 24–32.
24. Артемов А.В., Розиков Ю.Ш., Буланов Н.Н., Чеминаева Н.Р. Эффективность новых способов диагностики и лечения при заболеваниях внепеченочных желчных протоков. *Медицинская визуализация*. 2006; 6: 60–64.
25. Badger S.A., Jones C. Cytokine response to portal endotoxaemia and neutrophil stimulation in obstructive jaundice. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 24 (1): 25–32. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32834b0dd3.
26. Крышен В.П., Рязанов Д.Ю., Полюдов А.А., Задорожный В.В., Рубан А.Г. Лечебно-диагностическая тактика у больных с синдромом обтурационной желтухи. *Kharkiv Surgical School*. 2013; 5 (62): 19–25.

Сведения об авторах

Смирнова Ольга Валентиновна, д-р мед. наук, доцент, зав. лабораторией клинической патофизиологии, НИИ МПС – ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск. ORCID 0000-0003-3992-9207.

Елманова Нина Георгиевна, мл. науч. сотрудник, лаборатория клинической патофизиологии, НИИ МПС – ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск.

(✉) **Смирнова Ольга Валентиновна**, e-mail: ovsmirnova71@mail.ru

Поступила в редакцию 17.04.2020

Подписана в печать 29.09.2020