

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО ГЕНЕЗА

Смирнова О.В.^{1,2}, Цуканов В.В.¹, Титова Н.М.², Губанов Б.Г.¹

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

² ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет», г. Красноярск, Россия

Резюме. Механическая желтуха (МЖ) злокачественного генеза — это клинический синдром, обусловленный обтурацией желчевыводящих путей в результате злокачественного опухолевого роста и характеризующийся специфическим окрашиванием кожных покровов, слизистых оболочек и склер, из-за повышенного накопления билирубина в сыворотке крови и в других жидкостях и тканях организма. У больных механической желтухой выявляются различные иммунные нарушения. На иммунную реактивность организма при механической желтухе воздействуют токсический, инфекционный, опухолевый факторы. В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение содержания некоторых провоспалительных (IL-2, IL-18, TNF α , IFN γ) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов у больных МЖ злокачественного генеза в зависимости от уровня билирубина. В исследование были включены 50 больных МЖ злокачественного генеза. Контрольная группа, состоящая из 125 практически здоровых добровольцев, сопоставима по полу и возрасту с группой изучения. Содержание цитокинов в сыворотке крови больных и здоровых лиц определяли иммуноферментным анализом с использованием наборов реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест». Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов прикладных программ Statistica for Windows 8.0 и Microsoft Excel.

В группе больных механической желтухой злокачественного генеза до операции были увеличены параметры IL-2, TNF α , IFN γ и IL-18, снижены значения IL-4 и IL-10 по сравнению с практически здоровыми людьми. У больных МЖ злокачественного генеза выявляются особенности цитокиновой регуляции в виде увеличения провоспалительных и иммуностимулирующих цитокинов и снижения противовоспалительных цитокинов. Установлен приоритетный характер иммунного реагирования с учетом уровня цитокинов в сыворотке крови у больных МЖ злокачественного генеза в виде преобладания Th1-иммунного ответа. Особенности цитокиновой регуляции больных МЖ злокачественного генеза зависят от содержания билирубина в крови. Наибольшее количество изменений выявлялось у больных с уровнем билирубина более 60 мкмоль/л. В целом показатели цитокинов односторонне изменялись в группах больных МЖ с различным уровнем билирубина, кроме IL-10. Данный параметр практически в 6 раз увеличивался в группе больных МЖ с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л относительно контрольной группы и приблизительно в 40 раз относительно оставшихся 2 групп, данное биологическое действие, вероятно, обусловлено злокачественной этиологией МЖ.

Ключевые слова: цитокины, иммуноферментный анализ, механическая желтуха

Адрес для переписки:

Смирнова Ольга Валентиновна
Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера
660062, 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 in the North
660062, Russian Federation, Krasnoyarsk,
Partisan Zheleznyak str., 3g.
Phone: 7 (913) 567-97-19.
E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

Образец цитирования:

О.В. Смирнова, В.В. Цуканов, Н.М. Титова, Б.Г. Губанов «Особенности цитокиновой регуляции у больных механической желтухой злокачественного генеза» // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 1. С. 135–140. doi: 10.15789/1563-0625-2018-1-135-144
© Смирнова О.В. и соавт., 2018

For citation:

O.V. Smirnova, V.V. Tsukanov, N.M. Titova, B.G. Gubanov "Features of cytokine regulation in patients with mechanical jaundice of malignant genesis", Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya, 2018, Vol. 20, no. 1, pp. 135–140. doi: 10.15789/1563-0625-2018-1-135-144
DOI: 10.15789/1563-0625-2018-1-135-144

FEATURES OF CYTOKINE REGULATION IN PATIENTS WITH MECHANICAL JAUNDICE OF MALIGNANT GENESIS

Smirnova O.V.^{a,b}, Tsukanov V.V.^a, Titova N.M.^b, Gubanov B.G.^a

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

^b Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract. Mechanical jaundice (MJ) of malignant genesis is a clinical syndrome caused by obturation of bile ducts due to malignant tumor growth. It is characterized by specific pigmentation of skin, mucous membranes and sclerae due to increased accumulation of bilirubin in blood serum and other fluids and tissues of the organism. Various immune disorders are detected in patients with mechanical jaundice. Immune reactivity in mechanical jaundice is affected by toxic, infectious, or tumor factors. In connection with these findings, the aim of our study was to measure levels of some pro-inflammatory (IL-2, IL-18, TNF α , IFN γ) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10) cytokines in patients with malignant disease, depending on serum bilirubin levels. The study included 50 patients with MJ by malignant origin. A control group consisted of 125 practically healthy volunteers comparable with the study group by sex and age. Blood serum cytokine contents in patients and controls was determined by enzyme immunoassay using reagent kits produced by ZAO Vector-Best. Statistical evaluation of data was carried out by means of Statistica for Windows 8.0 and Microsoft Excel software.

The levels of IL-2, TNF α , IFN γ and IL-18 were increased before surgery in the patients with mechanical jaundice of malignant genesis, while IL-4 and IL-10 values were reduced in comparison with healthy controls. Altered cytokine regulation in the MJ group manifests as increase in proinflammatory and immunostimulatory cytokine levels, along with decrease in anti-inflammatory cytokine amounts. Predominant feature of immune response may be regarded as prevalence of Th1-immune response when taking into account cytokine levels in blood serum of patients with MJ of malignant genesis. The features of cytokine regulation of patients with malignant MJ depend on the bilirubin content in blood serum. These changes were most frequent in patients with bilirubin level exceeding 60 $\mu\text{mol/L}$. In general, the quantitative indices of cytokines exhibited unidirectional changes in the groups of MJ patients with different bilirubin levels, except of IL-10. This parameter showed almost 6-fold increase in MJ patients with bilirubin level < 60 $\mu\text{mol/L}$ against control group, and approximately 40 times with respect to the remaining 2 groups. This biological effect may occur due to malignant etiology of the MJ.

Keywords: cytokines, enzyme immunoassay, mechanical jaundice

Введение

Механическая желтуха (МЖ) — это клинический синдром, обусловленный обтурацией желчевыводящих путей и характеризующийся специфическим окрашиванием кожных покровов, слизистых оболочек и склер, из-за повышенного накопления билирубина в сыворотке крови и в других жидкостях и тканях организма [1, 4, 9]. Частота развития данного состояния при злокачественных поражениях колеблется от 36,6 до 47,0%. Наиболее частой причиной механической желтухи злокачественного генеза являются рак печеночных и общего желчного протоков, рак БДС, рак головки поджелудочной железы, метастазы лимфомы в воротах печени [6, 7]. В зависимости от уровня общего билирубина, общего белка сыворотки крови, наличия осложнений и «опухолевого» фактора Э.И. Гальперин и соавт. разработали классификацию тяжести механической желтухи [3]. При механической желтухе на иммунную реактивность организма воздействуют токсический, инфекционный, опухолевый факторы [2]. По данным литературы, у больных МЖ выявляются разнообразные иммунные нарушения [5, 10, 11, 12, 13]. В связи с этим

целью нашего исследования явилось изучение содержания некоторых провоспалительных (IL-2, IL-18, TNF α , IFN γ) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов у больных МЖ злокачественного генеза в зависимости от уровня билирубина.

Материалы и методы

В исследование были включены 50 больных МЖ злокачественного генеза. Контрольная группа, состоящая из 125 практически здоровых добровольцев, сопоставима по полу и возрасту с группой изучения. Обследование больных и практически здоровых людей проводилось с разрешения этического комитета НИИ МПС, при этом каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование. В работе с обследованными пациентами соблюдались этические принципы, предъявляемые ст. 24 Конституции РФ и Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации.

Содержание цитокинов (IL-2, IL-4, IL-10, IL-18, TNF α , IFN γ) в сыворотке крови больных и здоровых лиц определяли иммуноферментным анализом с использованием наборов реагентов

производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). По результатам исследования на персональном компьютере в пакете электронных таблиц MS Excel 2010 была сформирована база данных. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов прикладных программ Statistica for Windows 8.0 (StatSoft Inc., США, 2008) и Microsoft Excel, 2007 (Microsoft, США). Обработка полученных данных включала подсчет непараметрических данных: медиану (Me) и персентили ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$). Статистическую значимость различий определяли с использованием рангового критерия Манна–Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным $p < 0,05$.

Результаты

Цитокины — разнообразная группа небольших по размерам медиаторов белковой природы — молекул-посредников, участвующих в межклеточной передаче сигналов преимущественно в иммунной системе. В зависимости от функции выделяют различные группы цитокинов [8].

IL-2 — иммуностимулирующий цитокин, вырабатывается Т-лимфоцитами, стимулирует их пролиферацию и дифференцировку, увеличивает цитолитическую активность NK-клеток, способствует пролиферации В-лимфоцитов и секреции иммуноглобулинов.

К провоспалительным цитокинам относят IL-18, фактор некроза опухоли альфа, интерферон-гамма. IL-18 вырабатывается большим количеством клеток (моноцитами, макрофагами, дендритными клетками, Т- и В-лимфоцитами, остеобластами, эпидермальными кератиноцитами, эпителиальными клетками, астроцитами, клетками микроглии), способствует активации NK-клеток, является фактором роста и дифференцировки Th1-клеток, повышает активность В-лимфоцитов, увеличивает противоопухолевую реактивность организма. IL-18 является медиатором ангиогенеза, стимулирует продукцию GM-CSF и ингибирует образование остеокластов. TNF α производится макрофагами, моноцитами, эндотелиоцитами, тучными клетками, клетками нейроглии, миелоидными клетками, активированными Т-лимфоцитами, лимфокин-активируемыми NK-клетками. Синтез и секреция TNF α индуцируется продуктами бактериального происхождения. Цитокин активирует фагоцитирующие клетки, участвует в реализации цитотоксических эффектов NK-клеток, индуцирует апоптоз опухолевых и вирус-инфицированных клеток, усиливает экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках, макрофагах, нейтрофилах, повышает синтез простагландинов, обуславливает синтез белков острой фазы, являясь хемоаттрактантом для клеток иммунной

системы. Усиливает ангиогенез. Будучи кофактором ростовых цитокинов, участвует в развитии иммунного ответа, усиливает антителообразование в ответ на тимусзависимые антигены, снижает величину эритро-, миело- и лимфопоэза. Интерферон- γ производится Т-лимфоцитами, NK-клетками и лимфоцитами для активации Th1-клеток, В-лимфоцитов, индуцирует синтез МНС I и II класса, обладает противоопухолевой активностью. Цитокин стимулирует иммунную цитотоксичность, усиливая макрофагальный киллинг, имеет антивирусную активность [8].

IL-4, IL-10 — противовоспалительные цитокины. IL-4 вырабатывается Th2-лимфоцитами, тучными клетками, базофилами, В-лимфоцитами, стромальными клетками. Цитокин индуцирует дифференцировку Т-лимфоцитов в Th2-клетки, подавляя развитие Th1-лимфоцитов. Стимулирует пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, способствуя продукции IgE В-лимфоцитами. Активирует макрофаги, тучные клетки, индуцирует продукцию иммуноглобулинов отдельных классов, вызывает пролиферацию тимоцитов и активированных зрелых Т-клеток, подавляет функцию макрофагов и выработку ими IL-1, TNF и IL-6, вызывая противовоспалительное действие, стимулирует гемопоэз. IL-10 производится Th2-лимфоцитами, цитотоксическими Т-лимфоцитами и моноцитами. Подавляет синтез цитокинов Th1-лимфоцитами, снижает активность макрофагов и пролиферацию Т-клеток. Выступает в качестве кофактора IL-2 и IL-7 в отношении пролиферации тимоцитов, служит синергистом IL-4. Усиливает пролиферацию В-лимфоцитов, защищает их от апоптоза, повышает синтез IgM и IgA, стимулируя противопаразитарную защиту и аллергическую реактивность организма [8].

В группе больных механической желтухой злокачественного генеза содержание IL-2, IFN γ , IL-18 и TNF α было повышено по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

У всех больных МЖ показатели IL-4 и IL-10 были снижены по сравнению с контрольной группой.

Все больные механической желтухой злокачественного генеза были разделены на 3 подгруппы в зависимости от уровня билирубина в сыворотке крови: 13 больных с билирубином менее 60 мкмоль/л, 20 пациентов с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л и 17 больных с содержанием билирубина более 200 мкмоль/л (табл. 2).

У больных механической желтухой злокачественного генеза вне зависимости от уровня билирубина было увеличено содержание IL-2, IL-18 по сравнению с практически здоровыми людьми.

У больных МЖ с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л выявлялось статистически значимое увеличение, а при уровне билирубина 60–

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ У БОЛЬНЫХ МЖ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО ГЕНЕЗА (Me, Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 1. CONTENTS OF SOME CYTOKINES IN THE BLOOD IN PATIENTS WITH MJ OF MALIGNANT GENESIS (Me, Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатели Indicators	Контрольная группа Control group n = 125		Больные МЖ злокачественного генеза Patients with MJ of malignant genesis n = 50	
	Me	Q _{0,25} -Q _{0,75}	Me	Q _{0,25} -Q _{0,75}
IL-2, пг/мл IL-2, pg/mL	1,1	0,5-3,05	8	5,18-11,25
	p = 0,01×10 ⁻¹³			
TNFα, пг/мл TNFα, pg/mL	0,54	0,38-0,88	14,1	6,15-80,05
	p = 0,00001			
IFNγ, пг/мл IFNγ, pg/mL	0,6	0,22-4,0	6,5	3,15-21,88
	p = 0,01			
IL-18, пг/мл IL-18, pg/mL	1,6	0,1-2,1	82,2	71-173,9
	p = 0,04×10 ⁻¹⁰			
IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	2,15	0,6-4,8	0,4	0-3,55
	p = 0,03			
IL-10, пг/мл IL-10, pg/mL	14,8	8,65-26,85	3,5	1-6,65
	p = 0,0003			

200 мкмоль/л и более 200 мкмоль/л – снижение IL-10. У больных МЖ с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л и более 200 мкмоль/л отмечается статистически значимое снижение IL-4 по сравнению с контрольной группой.

В группе больных механической желтухой злокачественного генеза перед операцией с уровнем билирубина в крови менее 60 мкмоль/л были увеличены значения IL-2, IL-10 и IL-18 по сравнению с контрольной группой.

В группе больных механической желтухой злокачественного генеза с уровнем билирубина в крови 60-200 мкмоль/л были повышены концентрации IL-2 и IL-18, снижены IL-4 и IL-10 относительно здоровых людей.

В группе больных механической желтухой злокачественного генеза с уровнем билирубина в крови свыше 200 мкмоль/л были увеличены параметры IL-2 и IL-18, снижены уровни IL-4 и IL-10 по сравнению с контрольной группой, а последний показатель у относительно больных с уровнем билирубина в крови – 60-200 мкмоль/л.

Обсуждение

В группе больных механической желтухой злокачественного генеза до операции были увеличены параметры IL-2, TNFα, IFNγ и IL-18, снижены значения IL-4 и IL-10 по сравнению с практически здоровыми людьми. Таким образом, у больных МЖ злокачественного генеза выявляются особенности цитокиновой регуляции в виде увеличения провоспалительных и иммуностимулирующих цитокинов и снижения

противовоспалительных цитокинов. Установлен приоритетный характер иммунного реагирования с учетом уровня цитокинов в сыворотке крови у больных МЖ злокачественного генеза в виде преобладания Th1-иммунного ответа.

Особенности цитокиновой регуляции больных МЖ злокачественного генеза зависят от содержания билирубина в крови. Наибольшее количество изменений выявлялось у больных с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л и более 200 мкмоль/л, следовательно, токсическое действие билирубина начинается с содержания 60 мкмоль/л. В целом показатели цитокинов однонаправленно изменялись в группах больных МЖ с различным уровнем билирубина, кроме IL-10. Данный параметр практически в 6 раз увеличивался в группе больных МЖ с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л относительно контрольной группы и приблизительно в 40 раз относительно оставшихся 2 групп. В такой большой концентрации IL-10 подавлял синтез цитокинов Th1-лимфоцитами, снижал активность макрофагов и пролиферацию Т-клеток, вероятно, данное биологическое действие связано со злокачественным «опухолевым» фактором при данной МЖ. Учитывая однонаправленные изменения в цитокинах у больных МЖ злокачественного генеза с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л и более 200 мкмоль/л, а именно – повышение провоспалительных и снижение противовоспалительных цитокинов, можно заключить, что в данном случае действие «опухолевого» фактора значительно усиливается токсическим и инфекционным агентами [14].

ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ ПЕРЕД ОПЕРАЦИЕЙ У БОЛЬНЫХ МЖ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО ГЕНЕЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ БИЛИРУБИНА (Me, Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 2. CONTENTS OF SOME CYTOKINES IN BLOOD SERUM BEFORE SURGERY IN PATIENTS WITH MJ OF MALIGNANT GENESIS, DEPENDING ON BILIRUBIN LEVELS (Me, Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатели Indicators	Контрольная группа Control group n = 125		Больные МЖ с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л Patients with MJ with a bilirubin level less than 60 μmol/l n = 13		Больные МЖ с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л Patients with MJ with a bilirubin level of 60-200 μmol/l n = 20		Больные МЖ с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л Patients with MJ with a bilirubin level more than 200 μmol/l n = 17	
	1		2		3		4	
	Me	Q _{0,25} -Q _{0,75}	Me	Q _{0,25} -Q _{0,75}	Me	Q _{0,25} -Q _{0,75}	Me	Q _{0,25} -Q _{0,75}
IL-2, пг/мл IL-2, pg/mL	1,1	0,5-3,05	8,6	8,3-13,2	8,95	5,18-15,75	7,2	4,4-8,9
			p ₁₋₂ = 0,000006		p ₁₋₃ = 0,02×10 ⁻¹¹		p ₁₋₄ = 0,09×10 ⁻¹¹	
TNFα, пг/мл TNFα, pg/mL	0,54	0,38-0,88	43,1	23,5-62,7	8,3	3,1-101,7	14,3	10,7-53,7
IFNγ, пг/мл IFNγ, pg/mL	0,6	0,22-4,0	28,55	19,4-37,6	4,3	2,4-6,5	6	4,55-10,8
IL-18, пг/мл IL-18, pg/mL	1,6	0,1-2,1	122,9	96,95-148,85	77,3	56,3-177,6	89,1	80,35-157,85
			p ₁₋₂ = 0,003		p ₁₋₃ = 0,07×10 ⁻⁷		p ₁₋₄ = 0,000002	
IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	2,15	0,6-4,8	0	0-1,15	1,9	0-4,4	0,1	0-3,5
					p ₁₋₃ = 0,001		p ₁₋₄ = 0,00003	
IL-10, пг/мл IL-10, pg/mL	14,8	8,65-26,85	98,2	51,2-145,2	4,7	1,7-7,45	2,2	1-4,93
			p ₁₋₂ = 0,01		p ₁₋₃ = 0,005		p ₁₋₄ = 0,0001, p ₃₋₄ = 0,03	

Список литературы / References

- Александров Л.В., Ачкасов Е.Е., Негребова М.Г. Нарушение трофического статуса и его коррекция у больных с механической желтухой, обусловленной желчнокаменной болезнью // Московский хирургический журнал, 2010. №1. С. 27-31. [Alexandrov L.V., Achkasov E.E., Negreba M.G. Violation of trophic status and its correction in patients with obstructive jaundice caused by gallstone disease. *Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal = Moscow Surgical Journal*, 2010, no. 1, pp. 27-31. (In Russ.)]
- Баширов А.Б., Алибеков А.Е. Иммунокоррекция при хирургическом лечении механической желтухи // Сборник тезисов докладов III конгресса ассоциации хирургов им. Н.И. Пирогова. М., 2006. С. 181-182. [Bashirov A.B., Alibekov A.E. Immunotherapy in the surgical treatment of obstructive jaundice. *Sbornik tezisev dokladov III kongressa assotsiatsii khirurgov im. N.I. Pirogova = Abstracts of the III Congress of the N.I. Pirogov Association of Surgeons*. Moscow, 2006, pp. 181-182.]
- Гальперин Э.И., Момунова О.Н. Классификация тяжести механической желтухи // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2013. № 1. С. 5-9. Galperin E.I., Momunova O.N. Classification of severity of jaundice. *Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Surgery, N.I. Pirogov Journal*, 2013, no. 1, pp. 5-9. (In Russ.)]
- Герасимов А.В., Розен В.В., Давыдова О.В. Результаты применения чрескожных чреспеченочных вмешательств у больных механической желтухой и холангитом // Бюллетень медицинских интернет-конференций, 2013. Т. 3, № 3. С. 505-506. [Gerasimov A.V., Rozen V.V., Davydov O.V. Results of percutaneous intrahepatic interventions in patients with obstructive jaundice and cholangitis. *Byulleten meditsinskikh internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet Conferences*, 2013, Vol. 3, no. 3, pp. 505-506. (In Russ.)]
- Гивировская Н.Е., Ступин В.А., Лаптев В.В., Цкаев А.Ю. Изменения и коррекция показателей иммунной системы при механической желтухе доброкачественного генеза // Анналы хирургической гепатологии, 2008. № 2. С. 69-75. [Givirovskaya N.E., Stupin V.A., Laptev V.V., Tskaev A.Yu. The changes and correction of immune system in the genesis of benign obstructive jaundice. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of Surgical Hepatology*, 2008, no. 2, pp. 69-75. (In Russ.)]
- Кубачев К.Г., Борисов А.Е., Кочнев В.В. Осложненный рак панкреатодуоденальной зоны // Анналы хирургической гепатологии, 2007. Т. 12, № 3. С. 80-81. [Kubachev K.G., Borisov A.E., Kochnev V.V. Complicated cancer of pancreatoduodenal zone. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of Surgical Hepatology*, 2007, Vol. 12, no. 3, pp. 80-81. (In Russ.)]

7. Кубышкин В.А., Щеголев А.И., Балукова О.В., Кочатков А.В. Отдаленные результаты лечения протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы: факторы, влияющие на прогноз течения заболевания // *Анналы хирургической гепатологии*, 2004. Т. 9, № 1. С. 129-134. [Kubyshkin V.A., Shchegolev A.I., Balukova O.V., Kochatkov A.V. Long-term results of treatment of ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: factors affecting the prognosis of the disease. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of Surgical Hepatology*, 2004, Vol. 9, no. 1, pp. 129-134. (In Russ.)]

8. Козлов В.А., Борисов А.Г., Смирнова С.В., Савченко А.А. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений: руководство для врачей. Новосибирск: Наука, 2009. 274 с. [Kozlov V.A., Borisov A.G., Smirnova S.V., Savchenko A.A. Practical aspects of diagnosis and treatment of immune disorders: a guide for doctors]. Novosibirsk: Science, 2009. 274 p.

9. Натальский А.А., Тарасенко С.В., Зайцев О.В., Песков О.Д. Оценка качества жизни у больных с синдромом механической желтухи // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*, 2014. Т. 126, № 3. С. 51-54. [Natsalskiy A.A., Tarasenko S.V., Zaitsev O.V., Peskov O.D. Quality of life in patients with obstructive jaundice syndrome. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*, 2014, Vol. 126, no. 3, pp. 51-54. (In Russ.)]

10. Смирнова О.В., Титова Н.М., Елманова Н.Г. Особенности хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов больных механической желтухой доброкачественного генеза // *Российский иммунологический журнал*, 2015. Т. 9, № 2 (1) (18). С. 313-315. [Smirnova O.V., Titova N.M., Yelmanova N.G. Features chemiluminescent activity of neutrophils of patients with obstructive jaundice of benign origin. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2015, Vol. 9, no. 2 (1) (18), pp. 313-315. (In Russ.)]

11. Смирнова О.В., Титова Н.М., Каспаров Э.В., Елманова Н.Г. Хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов в прогрессировании механической желтухи в зависимости от уровня билирубина и генеза желтухи // *Медицинская иммунология*, 2016. Т. 18, № 3. С. 269-278. [Smirnova O.V., Titova N.M., Kasparov E.V., Yelmanova N.G. Chemiluminescent activity of neutrophils in the progression of jaundice depending on the level of bilirubin and jaundice genesis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical immunology (Russia)*, 2016, Vol. 18, no. 3, pp. 269-278. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2016-3-269-278.

12. 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. С. 425. [Smirnova O.V., Titova N.M., Manchuk V.T., Yelmanova N.G. Features cytokine regulation in patients with obstructive jaundice of various origins. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*, 2015, no. 4, p. 425. (In Russ.)]

13. Смирнова О.В., Титова Н.М., Манчук В.Т., Елманова Н.Г., Кочетова Л.В., Пахомова Р.А. Особенности клеточного звена иммунитета у больных механической желтухой доброкачественного генеза в зависимости от уровня билирубина // *Фундаментальные исследования*, 2015. № 2-10. С. 2174-2179. [Smirnova O.V., Titova N.M., Manchuk V.T., Yelmanova N.G., Kochetova L.V., Pakhomova R.A. Peculiarities of cellular immunity in patients with obstructive jaundice of benign origin depending on the level of bilirubin. *Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental Research*, 2015, no. 2-10, pp. 2174-2179. (In Russ.)]

14. Migita K., Watanabe A., Yoshioka T., Kinoshita S., Ohya T. Clinical outcome of malignant biliary obstruction caused by metastatic gastric cancer. *World J. Surgery*, 2009, Vol. 33, no. 11, pp. 2396-2402.

Авторы:

Смирнова О.В. — д.м.н., заведующая лабораторией клинической патофизиологии, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера; профессор кафедры медицинской биологии ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет», г. Красноярск, Россия

Цуканов В.В. — д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, г. Красноярск, Россия

Титова Н.М. — к.б.н., профессор кафедры медицинской биологии ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет», г. Красноярск, Россия

Губанов Б.Г. — соискатель кандидатской диссертации, Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, г. Красноярск, Россия

Authors:

Smirnova O.V., PhD, MD (Medicine), Head, Department of Clinical Pathophysiology, Research Institute of Medical Problems in the North; Professor, Department of Medical Biology, Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Tsukanov V.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Clinical Department of Digestive Pathology in Adults and Children, Research Institute of Medical Problems in the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

Titova N.M., PhD (Biology), Professor, Department of Medical Biology, Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Gubanov B.G., Postgraduate Student, Research Institute of Medical Problems in the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

Поступила 17.05.2017

Отправлена на доработку 21.06.2017

Принята к печати 21.06.2017

Received 17.05.2017

Revision received 21.06.2017

Accepted 21.06.2017