

Е.Е. Чепурных^{1, 2}, И.А. Шурыгина², Е.С. Шаульская^{1, 2}, М.Г. Шурыгин²**РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ РАСПРОСТРАНЁННОГО ГНОЙНОГО ПЕРИТОНИТА**¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия² ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Иркутск, Россия

Проанализированы современные данные отечественной и зарубежной литературы по развитию цитокинового каскада при распространённом гнойном перитоните. Изучена роль цитокинов в формировании синдрома системного воспалительного ответа, который определяет тяжесть экстраабдоминальных осложнений и полиорганной недостаточности. Основным звеном при развитии распространённого гнойного перитонита является дисбаланс системы провоспалительных цитокинов и противовоспалительных регуляторов. Цитокиновый профиль у данной группы больных имеет диагностическую и прогностическую ценность и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: распространённый гнойный перитонит, патогенез, цитокины

ROLE OF CYTOKINES IN THE PATHOGENESIS OF DIFFUSE BACTERIAL PERITONITISЕ.Е. Chepurnykh^{1, 2}, I.A. Shurygina², E.S. Shaul'skaja^{1, 2}, M.G. Shurygin²¹ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia² Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russia

We analyzed present-day data in Russian and foreign literature on development of cytokine cascade in diffuse bacterial peritonitis having studied the role of cytokines in forming systemic inflammation response syndrome. It has been showed that cytokines primary regulate local protective response by forming typical inflammatory reaction with its classic local manifestations and natural anti-microbial resistance mechanisms. The main stage in the development of diffuse bacterial peritonitis is a disbalance in the system of proinflammatory cytokines and anti-inflammatory mediators; and this disbalance defines the severity of extraabdominal complications and multisystem organ failure. In the article, the markers of inflammation severity are described assisting in evaluation of the course of inflammation process and postoperative survival rate. Due to changes in immune system of the patients, it is necessary to assess complexly their immune status including cytokine profile, which in this group of patients is of diagnostic and prognostic value and needs to be further studied.

Key words: diffuse bacterial peritonitis, pathogenesis, cytokines

В последние десятилетия отмечается рост хирургических воспалительных заболеваний органов брюшной полости, а также частоты гнойных осложнений [8, 12]. В структуре гнойных осложнений перитонит, деструктивные поражения органов брюшной полости, и, как правило, запущенные формы данных заболеваний, занимают одно из первых мест – в 15–25 % течение ургентных хирургических заболеваний осложняется перитонитом [2, 7, 11]. Проблема эффективного лечения распространённого гнойного перитонита остаётся актуальной и в начале XXI века. Развитие теоретической и практической хирургии не привело к радикальному решению проблемы лечения распространённого гнойного перитонита [2, 7, 11, 12].

Перитонит сопровождается достаточно высоким процентом летальности. В отечественной медицинской литературе встречаются как оптимистичные (12–15 %), так и пессимистичные (до 50 %) показатели летальности, а в случае госпитального перитонита этот показатель может достигать 90 % [2, 11]. По данным зарубежных авторов, перитонит является основным осложнением перитонеального диализа с летальностью: США – 16 %, Гонконг – > 18 % [31, 48]. Такой большой разброс летальности обусловлен этиологией, исходным состоянием больных (соматический, иммунологический статус), характером течения патологического процесса, степенью распространения по-

ражения брюшины и, как следствие, тяжести клинических проявлений, а также применением различных по эффективности методов лечения перитонита [3, 5, 7].

В норме полость брюшины является стерильной, поскольку брюшина обладает рядом свойств, которые обеспечивают местный гомеостаз и гомеостаз организма в целом. Это особенности анатомии и морфологии клеток брюшины, функциональные особенности сосудистой системы – гемоциркуляция, лимфоциркуляция. Брюшина выстлана монослоем мезотелиальных клеток, а полость брюшины представляет собой внесосудистое пространство, заполненное прозрачной перитонеальной жидкостью [39, 49]. Клеточный состав перитонеальной жидкости представлен в основном макрофагами, небольшим количеством лимфоцитов (в основном Т-памяти), NK-клеток, полиморфноядерных лейкоцитов, а также дендритных клеток [36, 48].

Возбудителями абдоминальных хирургических инфекций является условно-патогенная грамположительная и/или грамотрицательная микрофлора [12]. Контаминация бактерий из кишечника является одним из основных источников воспаления брюшины (проникновение микроорганизмов в результате травм, хирургических вмешательств, перфорации, ишемии кишечника, опухолевых процессов кишечника и органов малого таза) [7]. Бактериальные патогены выступают в роли триггеров активации иммуноком-

петентных клеток и запуска сложного каскада цитокиновых взаимодействий, лежащих в основе развития противомикробной защиты [3, 5, 17, 30].

Воспаление брюшины носит адаптационно-приспособительный характер, обусловленный реакцией защитных сил организма на местное повреждение [32, 35]. Первой линией иммунной защиты организма на пути поступления микробных перитонеальных токсинов и антигенов является развитие естественного (врождённого) иммунного механизма – так называемой «иммунорезистентности», ограничивающей распространение инфекционных агентов [5, 30, 37]. Механизмы естественной иммунорезистентности представлены клеточными и гуморальными факторами. К клеточным факторам относятся тканевые макрофаги, нейтрофилы и NK-клетки (естественные клетки-киллеры), к гуморальным – система комплемента и естественные IgG-антитела [5, 10, 17]. Классическая активация врождённого иммунного ответа развивается в несколько этапов: распознавание патогенных паттернов, внутриклеточная передача сигнала с рецептора на транскрипционные факторы и активация генов, продукция цитокинов, формирование локального воспаления. Параллельно идёт презентация антигенов макрофагами и дендритными клетками, элиминация патогена путём фагоцитоза. Если бактерии препятствуют процессингу антигена, антигенпрезентирующие клетки используют перекрёстную презентацию [33].

Попадая в брюшную полость, патоген взаимодействует с макрофагами, дендритными клетками, мезотелиальными клетками через специализированные рецепторы (PRR) – паттерн-распознающие рецепторы [21]. PRR-рецепторы узнают консервативные структуры, характерные для того или иного патогена – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP) или молекулы эндогенного происхождения (DAMP) – продукты повреждения, дегенерации клеток и межклеточного матрикса [27, 38]. Данные рецепторы экспрессируются на многих типах клеток и относятся к пяти семействам: Toll-подобные рецепторы (TLR), NOD-подобные рецепторы – нуклеотид-связывающие рецепторы (Nucleotide oligomerization domain receptors (NLR), RIG-I (retinoic acid-inducible gene) подобные рецепторы (RLR), лектины C-типа и Scavenger рецепторы [28, 30].

Toll-подобные рецепторы (TLR) делятся на две субпопуляции: TLR 1,2,4,5,6,11 – экспрессируются на поверхности клеток, распознают бактериальные липиды, липопептиды, пептидогликаны, липополисахариды грамотрицательных бактерий, нуклеотидные комплексы микроорганизмов, флагеллин – компонент жгутиков бактерий, компонент клеточной стенки грибов – зимозан, и TLR 3,7,8,9 – имеют внутриклеточную локализацию (эндосомы, лизосомы) и распознают преимущественно нуклеотидные комплексы микроорганизмов (дцРНК, оцРНК, ДНК), а также собственные эндогенные молекулы: фрагменты фибриногена или фибронектина, β-дефензины, видоизменённые ЛПНП, белки теплового шока (Hsp60, Hsp70, Hsp22), гиалуроновую кислоту [28, 38, 46].

TLR состоит из трёх доменов: внеклеточный LRR – для распознавания PAMP, трансмембранный – обеспечивает передачу сигнала на внутриклеточный домен

и TIR (Toll/interleukin-1 receptor) – консервативный для всех Toll-рецепторов, гомологичен рецептору для ИЛ-1, запускает каскад реакций, в результате которых активируются транскрипционные факторы [15].

В зависимости от внутриклеточного адаптера в проведении сигнала выделяют два пути передачи сигнала с рецептора на транскрипционные факторы и активации генов: MyD88-зависимый (белок-88 миелоидной дифференцировки первичного генного ответа) и MyD88-независимый (TRIF-зависимый) [9, 26, 44]. MyD88-зависимый путь является универсальным для всех TLR, кроме TLR3 [26]. Активный Toll-рецептор через TIR-домен связывается с адаптерным белком MyD88, который привлекает киназы IRAK-4 (IL-1 рецептор-ассоциированная киназа) и IRAK-1. Это сопровождается их последовательным фосфорилированием и активацией [21, 26, 46]. Активные молекулы отделяются от рецептора и связывается с со следующим сигнальным белком TNF6 (TNF receptor-associated factor 6), который в свою очередь привлекает киназу TAK1 и убиквитин-лигазный комплекс, что приводит к активации TAK1. TAK1 активирует следующие мишени:

- IκB-киназу (IKK), комплекс, состоящий из субъединиц IKKα (IKK1), IKKβ (IKK2) и IKKγ (NEMO, IKKAP) – в результате происходит освобождение ТФ NF-κB от ингибирующего его IκB [28].
- каскад митоген-активируемых протеинкиназ (MAP-киназ), активирующих ТФ AP-1. Состав AP-1 варьирует и зависит от типа активирующего сигнала. Основные его формы – гомодимеры c-Jun или гетеродимеры c-Jun и c-Fos.

TRIF-зависимый путь используют только TLR3 и TLR4. Активированный рецептор стимулирует белок TRIF и TIR-домен-содержащий адаптер, индуцирующий IFN-γ. При этом запускаются три различных сигнальных каскада: первый – взаимодействие TRIF с TRAF активирует транскрипционный фактор IRF3 (интерферон-регулирующий фактор-3), индуцирующий экспрессию INFβ, второй каскад-взаимодействие с белком RIP1 (взаимодействующий с рецептором-белок-1) в результате активируется NF-κB, третий сигнальный путь индуцирует апоптоз [38].

Результатом каскадов является индукция большого разнообразия молекул: цитокинов (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, LTα, LTβ, GM-CSF) и TNF-α, которые воздействуют на клетки аутокринно и вызывают экспрессию дополнительных генов: хемокинов (IL-8, MIP-1α, MCP1, RANTES), молекул адгезии (ICAM, VCAM, E-селектина), белков острой фазы (CCA) и эффекторных ферментов (iNOS COX-2) [40, 45]. Данные продуценты оказывают активизирующее воздействие на новые популяции клеток, поступающих в очаг воспаления – моноциты, нейтрофилы и NK-клетки. Они, в свою очередь, начинают также секретировать цитокины и другие биологически активные субстанции. При этом в процесс вовлекаются все новые генерации клеток, и он приобретает каскадный (неуправляемый) характер. Кроме того, в процессе разрушения бактерий образуются микробные пептиды, которые в сочетании с антигенами главного комплекса гистосовместимости представляются Т-лимфоцитам для развития адаптивного (специфического) иммунного ответа [4, 5, 6, 18, 41].

Таким образом, цитокины первоначально регулируют развитие местных защитных реакций путём формирования типичной воспалительной реакции с её классическими местными проявлениями и реализующей механизмы естественной противомикробной резистентности.

Начало изучения цитокинов датируется 1966 г., когда Б. Блум, Б. Беннет и Дж. Давид независимо друг от друга описали фактор, продуцируемый активированными лимфоцитами и ингибирующий миграцию макрофагов. Термин «цитокины» впервые был предложен S. Cohen, а также Р. Бигаси и Т. Иошида в 1974 г. [10].

Цитокины – это семейство регуляторных белков, которые образуют универсальную сеть медиаторов, под контролем которых протекают пролиферация, дифференцировка, апоптоз, специализированная функциональная активность клеток (воспаление – амплитуда и длительность), а также развитие большинства патологических процессов, включая иммунопатологию, канцерогенез, сердечно-сосудистые нарушения и другие. Белки состоят из одной-двух, реже более полипептидных (гомо- и гетерологичных) цепей (мономер, димер, тример) с молекулярной массой от 8 до 90 кД, в основном 15–35 кД, часто гликозилированы [1, 10, 13].

В настоящее время известно около 80 разновидностей цитокинов. Условно выделяют три группы этих веществ: монокины – продуценты моноцитов/макрофагов (медиаторы воспаления); лимфокины – продуценты лимфоцитов (обеспечивают развитие антиген-специфического иммунитета) и гемопоэтины – продуценты стромальных соединительно-тканевых клеток (обеспечивают гемопоэтические реакции) [1, 5, 10, 19]. Цитокины образуются транзиторно и оказывают в основном короткодистанционное действие (аутокринный и паракринный механизмы) [1, 10]. Оно опосредуется через специфическое высокоаффинное связывание со специализированными клеточными рецепторами. Под влиянием большинства цитокинов изменяется экспрессия генов в клетках-мишенях. Фенотипически это выражается в увеличении (уменьшении) клеточной пролиферации, нарушении дифференцировочного статуса клеток и, как следствие, – изменении некоторых их функций. Хотя спектр действия каждого цитокина достаточно широк, все они в той или иной степени влияют и на гемопоэтические клетки [5, 18].

Наиболее общие свойства, позволяющие объединить цитокины в единую систему регуляции:

- плейотропность и взаимозаменяемость – одни и те же цитокины, воздействуя на различные клетки организма, вызывают разные биологические эффекты, несколько разных цитокинов могут вызывать один и тот же биологический эффект, либо обладать схожей активностью [1, 5, 18];
- синтез цитокинов является индуцибельным процессом. Большинство цитокинов не синтезируется клетками вне воспалительной реакции и иммунного ответа [6];
- цитокины синтезируются в ответ на стимуляцию через короткий промежуток времени [18];
- один и тот же цитокин может продуцироваться различными по гистогенетическому происхождению типами клеток организма в разных органах [14];

- цитокины индуцируют/подавляют синтез самих себя, других цитокинов и их рецепторов.

Классификация цитокинов проводится в зависимости от происхождения, структуры и их биологических свойств. К цитокинам относятся интерфероны, представляющие собой большую группу противовирусных полипептидов; колониестимулирующие факторы (CSF), вызывающие размножение и дифференцировку клеток-предшественников различных ростков гемопоэза на разных этапах их созревания; хемокины или хемотактические цитокины, обеспечивающие активацию процессов миграции различных типов лейкоцитов и некоторых других клеток; трансформирующие ростовые факторы; группа фактора некроза опухолей; интерлейкины со сложившимися исторически порядковыми номерами и некоторые другие [14, 18, 19].

В настоящее время перитонит рассматривается в динамике воспалительного процесса, который характеризуется выбросом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [3, 7, 18, 41]. Основными провоспалительными цитокинами, секретируемыми при травме брюшины, являются TNF- α , IL-1 β , IL-6 и IL-8, причём TNF- α , IL-1 β являются ранними регуляторами иммунного ответа и индуцируют высвобождение вторичных цитокинов, таких как IL-6 и IL-8 [24, 25]. Также регистрируют высокие уровни противовоспалительных цитокинов: IL-1a, антагонисты рецепторов TNF- α , IL-18, IL-10, IL-2 и IL-6 [35, 40]. При прогрессировании перитонита выработка цитокинов осуществляется в соответствии с периодами (стадиями) патологического процесса: от активации синтеза с массивным каскадным выбросом цитокинов (так называемого «цитокинового шквала») до угнетения этого процесса с развитием иммунопаралича [19, 23].

Дальнейшее прогрессирование гнойного воспаления в брюшной полости с присоединением других источников эндогенной интоксикации (в том числе, связанного с развитием энтеральной недостаточности) приводит к гиперактивации макрофагов, нейтрофилов, NK-клеток, эндотелиальной системы, Т- и В-лимфоцитов и пр. В связи с этим резко повышается содержание цитокинов в крови и клетках, их продуцирующих, развивается дисбаланс между медиаторами воспаления и механизмами контроля их выработки в сторону гиперпродукции цитокинов, эйкозаноидов, активных кислородных радикалов (NO $^+$, O $_2^-$, OH $^-$, H $_2$ O $_2$, ONO $_2^-$ и др.), стрессорных гормонов и аминокислот. Циркулирующие в крови цитокины непрерывно активируют всё новые клетки с возникновением каскадной (неуправляемой) реакции с их гиперпродукцией (так называемый «цитокиновый шквал») [9, 25, 41]. При этом возникают системные проявления (синдромы) токсического действия цитокинов – синдром «протекания капилляров», синдром септикоподобного шока и другие. Они сопровождаются нарушением микроциркуляции, выраженной вазодилатацией, переполнением венозного русла, повышением проницаемости сосудистой стенки и развитием отёков, гиповолемией, гипоксией тканей, падением артериального давления, лихорадкой, метаболическим ацидозом, ДВС-синдромом и дру-

гими. При определённых условиях эти изменения переходят в сепсис, септический шок и необратимую полиорганную недостаточность [4, 12, 20, 41].

Постепенное повышение и пик воспалительных цитокинов наблюдают в течение первых 24 часов со стабилизацией концентрации к 3-му дню и снижение к 7-му дню [17, 34, 43]. В своём исследовании F.C. Riché с соавт. показали, что концентрация TNF- α , IL-6 значительно снижается к 3-му дню, в то время как концентрация IL-1 остаётся низкой [41]. Встречаются противоречивые данные о корреляции между концентрацией цитокинов в плазме и перитонеальной жидкости. Большинство исследователей наблюдали увеличение концентрации цитокинов в зоне повреждения по сравнению с концентрацией цитокинов в сыворотке крови [43]. Однако Florence Riché и соавт. такой корреляции в своём исследовании не выявили [41].

В литературе встречаются данные о высоких уровнях TNF- α , IL-1 β , IL-6 и IL-10, IL-3 и неблагоприятным исходом после хирургического лечения перитонита и развития сепсиса [24, 34, 43]. При этом в нескольких исследованиях было показано, что снижение IL-6 и IL-10 в динамике патологического процесса связаны с более оптимистичным прогнозом [20], а низкие уровни IL-10 на 7-й день лечения увеличивают выживаемость пациентов после операции [29]. Напротив, по мнению Е.А. Чагиной с соавт. (2005), снижение IL-10 на 1–3-е сутки развития перитонита может служить критерием развития послеоперационных осложнений, а увеличение на 5–7-е сутки после операции может являться хорошим прогностическим маркером [16].

В ряде исследований сообщают, что IL-6 является плохим маркером тяжести заболевания [22, 47]. Как известно, IL-6 относят к провоспалительным цитокинам. Он продуцируется многими клетками (моноцитами, макрофагами и эндотелиальными клетками), и его продукция происходит под влиянием различных стимулов, включая провоспалительные медиаторы и эндотоксин. Во множестве исследований обнаружена связь между концентрацией IL-6 и септическим процессом, а также выживаемостью [12]. Несмотря на определённые особенности IL-6 как маркера для диагностики и мониторинга сепсиса (короткий период полураспада, реагирование на небактериальные стимулы), его (IL-6) рассматривают как один из самых перспективных маркеров тяжести воспалительного процесса [4, 9, 17].

Некоторые исследователи, помимо увеличения IL-10, отмечают рост концентрации MCP-1, причём установили, что низкие уровни данных цитокинов на седьмой день лечения увеличивают выживаемость пациентов после операции [29].

Интересно исследование другого цитокина семейства TNF – TWEAK (TNFSF12, APO3L, CD255) и его рецептора FN14 (tnfrsf12a, TWEAKR, CD266). При воспалении брюшины мезотелиальные клетки за счёт TWEAK экспрессируют MCP-1, RANTES и IL-6. А высокие уровни TWEAK/FN14 при различных патологических процессах способствуют воспалению брюшины [42].

Основным в патогенезе разлитого гнойного перитонита является дисбаланс системы провоспалительных цитокинов и противовоспалительных

медиаторов. Изменения разнопланового характера в иммунной системе больных с перитонитом нуждаются в комплексной оценке иммунологического статуса пациента, в том числе его цитокинового профиля. Цитокиновый профиль у больных с острым перитонитом имеет диагностическую и прогностическую ценность и в дальнейшем требует более детального изучения.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Александрова Ю.Н. О системе цитокинов // Педиатрия. – 2007. – № 3. – С. 125–127.
Aleksandrova YN (2007). About cytokine system [O sisteme tsitokinov]. *Pediatrics*, (3), 125–127.
2. Будашев В.П., Гармаев Б.Г., Содномов Ч.В., Саганов В.П., Хабинов Б.С. Факторы риска гнойно-септических инфекций при распространённом гнойном перитоните // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 4 (86). – С. 27–28.
Budashchev VP, Garmaev BG, Sodnomov ChV, Saganov VP, Habinov BS (2012). Risk factors for septic infections at disseminated purulent peritonitis [Faktery riska gnoyno-septicheskikh infektsiy pri rasprostranennom gnoynom peritonite]. *Bulleten' Vostocno-Sibirskogo nauchnogo centra*, 4 (86), 27–28.
3. Власов А.П., Радайкина О.Г., Власов П.А., Шевалаев Г.А., Болотских В.А., Мелешкин А.В. Цитокиновый профиль больных с тяжёлой хирургической патологией // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2–3. – С. 38–42.
Vlasov AP, Radaykina OG, Vlasov PA, Shevalaev GA, Bolotskikh VA, Meleshkin AV (2015). Cytokine profile in patients with severe surgical pathology [Tsitokinovyy profil' bol'nykh s tyazhelyoy khirurgicheskoy patologiei]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*, (2–3), 38–42.
4. Гаджиев Н.Дж., Климова Е.М., Насиров М.Я., Сушков С.В., Дроздова Л.А. Динамика цитокинов у больных с распространённым перитонитом // Забайкальский медицинский вестник. – 2012. – № 2. – С. 106–110.
Gadzhiev NJ, Klimova EM, Nasirov MY, Sushkov SV, Drozdova LA (2012). Dynamics of cytokines in patients with generalized peritonitis [Dinamika tsitokinov u bol'nykh s rasprostranennym peritonitom]. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*, (2), 106–110.
5. Гаин Ю.М., Леонович С.И., Завада Н.В., Алексеев С.А., Руденок В.В., Шахрай С.В., Луневский А.В. Иммунный статус при перитоните и пути его патогенетической коррекции. – Мн.: ООО «Юнипресс», 2001. – 256 с.
Gain YM, Leontovich SI, Zavada NV Alekseev SA, Rudenok VV, Shakhrai SV, Lunevsky AV (2001). Immune status with peritonitis, and a way of its pathogenetic correction [Imunnyy status pri peritonite i puti ego patogeneticheskoy korrektsii], 256.
6. Глоба А.Г., Дикова О.Н., Демидова В.С., Карелин А.А. Изучение экспрессии генов цитокинов и факторов апоптоза в крови и тканях пациентов с хирургической инфекцией методом ПЦР реального времени // Биомедицинская химия. – 2006. – Т. 52, Вып. 6. – С. 608–614.
Globo AG, Dikova ON, Demidova VS, Karelin AA (2006). Study of blood cytokine gene expression and apoptosis factors in blood and tissues of patients with surgical infections

by real-time PCR [Izuchenie ekspressii genov tsitokinov i faktorov apoptoza v krvi i tkanyakh patsientov s khirurgicheskoy infektsiey metodom PTsR real'nogo vremeni]. *Biomeditsinskaya khimiya*, 52 (6), 608-614.

7. Косинец В.А. Этиопатогенетические аспекты возникновения и развития распространённого гнойного перитонита // *Новости хирургии*. – 2005. – Т. 13, № 1–4. – С. 10–15.

Kosinets VA (2005). Etiopathogenic aspects of the emergence and development of a widespread purulent peritonitis [Etiopatogeneticheskie aspekty vozniknoveniya i razvitiya rasprostranennogo gnoynogo peritonita]. *Novosti khirurgii*, 13 (1-4), 10-15.

8. Кочетков А.В., Гудиллов М.С. Клинико-лабораторная диагностика и мониторинг гнойно-септических осложнений после операций на органах брюшной полости // *Новости хирургии*. – 2015. – Т. 23, № 1. – С. 105–111.

Kochetkov AV, Gudilov MS (2015). Clinical and laboratory diagnostics and monitoring of septic complications after abdominal surgeries [Kliniko-laboratornaya diagnostika i monitoring gnoyno-septicheskikh oslozhneniy posle operatsiy na organakh bryushnoy polosti]. *Novosti khirurgii*, 23 (1), 105-111.

9. Матвеева В.Г., Головкин А.С., Григорьев Е.В., Понасенко А.В. Роль триггерного рецептора, экспрессируемого на миелоидных клетках, в активации врождённого иммунитета // *Общая реаниматология*. – 2011. – № 7. – С. 74.

Matveeva VG, Golovkin AS, Grigoriev EV, Ponasenko AV (2011). Role of the trigger receptor expressed on myeloid cells, in activation of innate immunity [Rol' triggernogo retseptora, ekspressiruemogo na mieloidnykh kletkakh, v aktivatsii vrozhdennogo immuniteta]. *Obshchaya reanimatologiya*, (7), 74.

10. Пальцев М.А. Цитокины. От теории к практике // *Вестник Российской академии наук*. – 1996. – Т. 66, № 12. – С. 1079–1084.

Paltsev MA (1996). Cytokines. From theory to practice [Tsitokiny. Ot teorii k praktikepraktike]. *Vestnik Rossiyskoy akademii nauk*, 66 (12), 1079-1084.

11. Покровский Е.Ж. Анализ причин летальных исходов при распространённом перитоните // *Вестник Ивановской медицинской академии*. – 2012. – Т. 17, № 1. – С. 29–32.

Pokrovsky EZ (2012). Analysis of the causes of deaths in widespread peritonitis [Analiz prichin letal'nykh iskhodov pri rasprostranennom peritonite]. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii*, 17 (1), 29-32.

12. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонова М.И. Перитонит. – М., 2006. – С. 25–30.

Savelyev VS, Gelfand BR, Filimonova MI (2006). Peritonitis [Peritonit], 25-30.

13. Семинский И.Ж., Серебренникова С.Н., Гузовская Е.В., Семенов Н.В. Роль цитокинов в патогенезе заболеваний (сообщение 1) // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2014. – Т. 131, № 8. – С. 30–33.

Seminsky IZ, Serebrennikova SN, Guzovskaya EV, Semenov NV (2014). Role of cytokines in pathogenesis of diseases (report 1) [Rol' tsitokinov v patogeneze zabolevaniy (soobshchenie 1)]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*, 131 (8), 30-33.

14. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека // *Медицинский академический журнал*. – 2013. – Т. 13, № 3. – С. 18–30.

Simbirtsev AS (2013). Cytokines in pathogenesis of infectious and non-infectious human diseases [Tsitokiny v patogeneze infektsionnykh i neinfektsionnykh zabolevaniy cheloveka]. *Meditsinskiy akademicheskii zhurnal*, 13 (3), 18-30.

15. Фрейдлин И.С., Старикова Э.А. Эндотелиальная клетка как мишень действия бактерий и их компонентов // *Медицинский академический журнал*. – 2010. – Т. 10, № 4. – С. 95–106.

Freidlin IS, Starikova EA (2010). Endothelial cell as a target of bacteria and their components [Endotelial'naya kletka kak mishaen' deystviya bakteriy i ikh komponentov]. *Meditsinskiy akademicheskii zhurnal*, 10 (4), 95-106.

16. Чагина Е.А., Маркелова Е.В., Анцупов С.Н., Смирнов Г.А., Лазанович В.А. Послеоперационное течение перитонита: роль цитокинового дисбаланса // *Дальневосточный медицинский журнал*. – 2005. – № 1. – С. 24–27.

Chagina EA, Markelova EV, Antsupov SN, Smirnov GA, Lazanovich VA (2005). Postoperative course of peritonitis: role of cytokine imbalance [Posleoperatsionnoe techenie peritonita: rol' tsitokinovogo disbalansa]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*, (1), 24-27.

17. Badiu DC, Paunescu V, Aungurenci A, Pasarica D (2011). Proinflammatory cytokines in peritonitis. *J Med Life*, 4 (2), 158-162.

18. Banyer JL, Hamilton NH, Ramshaw IA, Ramsay AJ (2000). Cytokines in innate and adaptive immunity. *Rev Immuno genet*, 2 (3), 359-373.

19. Cavaillon JM (2001). Pro- versus anti-inflammatory cytokines: myth or reality. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 47 (4), 695-702.

20. Chaudhry H, Zhou J, Zhong Y, Ali MM, McGuire F, Nagarkatti PS, Nagarkatti M (2013). Role of cytokines as a double-edged sword in sepsis. *In Vivo*, 27 (6), 669-684.

21. Colmont CS, Raby AC, Dioszeghy V, Lebouder E, Foster TL, Jones SA, Labéta MO, Fielding CA, Topley N (2011). Human peritoneal mesothelial cells respond to bacterial ligands through a specific subset of Toll-like receptors. *Nephrol Dial Transplant*, 26 (12), 4079-4090.

22. Dimopoulou I, Armaganidis A, Douka E, Mavrou I, Augustatou C, Kopterides P, Lyberopoulos P, Tzanela M, Orfanos SE, Pelekanou E, Kostopanagiotou G, Macheras A, Giamarellos-Bourboulis EJ (2007). Tumour necrosis factor-alpha (TNFalpha) and interleukin-10 are crucial mediators in post-operative systemic inflammatory response and determine the occurrence of complications after major abdominal surgery. *Cytokine*, 37 (1), 55-61.

23. Fieren MW (2012). The local inflammatory responses to infection of the peritoneal cavity in humans: their regulation by cytokines, macrophages, and other leukocytes. *Mediators Inflamm*. 2012, 976241, doi: 10.1155/2012/976241.

24. Hendriks T, Bleichrodt RP, Lomme RM, De Man BM, van Goor H, Buysse OR (2010). Peritoneal cytokines predict mortality after surgical treatment of secondary peritonitis in the rat. *J Am Coll Surg*, 211 (2), 263-270.

25. Herwig R, Glodny B, Kühle C, Schlüter B, Brinkmann OA, Strasser H, Senninger N, Winde G (2002). Early identification of peritonitis by peritoneal cytokine measurement. *Dis Colon Rectum*, 45 (4), 514-521.
26. Kaisho T, Takeuchi O, Kawai T, Hoshino K, Akira S (2001). Endotoxin-induced maturation of MyD88-deficient dendritic cells. *J Immunol*, 166 (9), 5688-5694.
27. Kanneganti TD, Lamkanfi M, Núñez G (2007). Intracellular NOD-like receptors in host defense and disease. *Immunity*, 27 (4), 549-559.
28. Kawai T, Akira S (2007). The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Trends Mol Med*, 13 (11), 460-469.
29. Kim JK, Chon CY, Kim JH, Kim YJ, Cho JH, Bang SM, Ahn SH, Han KH, Moon YM (2007). Changes in serum and ascitic monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and IL-10 levels in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *J Interferon Cytokine Res*, 27 (3), 227-230.
30. Kumar H, Kawai T, Akira S (2011). Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol*, 30 (1), 16-34.
31. Lai KN, Leung JC (2010). Inflammation in peritoneal dialysis. *Nephron Clin Pract*, 116, c11-18.
32. López-Cabrera M (2014). Mesenchymal conversion of mesothelial cells is a key event in the pathophysiology of the peritoneum during peritoneal dialysis. *Adv Med*, 2014, 473134, doi: 10.1155/2014/473134.
33. Mantegazza AR, Zajac AL, Twelvetrees A, Holzbaur EL, Amiqorena S, Marks MS (2014). TLR-dependent phagosome maturation in dendritic cells promotes phagosome cross-talk to optimize MHC-II antigen presentation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 111 (43), 15508-13.
34. Martineau L, Shek PN (2000). Peritoneal cytokine concentrations and survival outcome in an experimental bacterial infusion model of peritonitis. *Crit Care Med*, 28 (3), 788-794.
35. Maruna P, Gürlich R, Frasko R, Chachkhiani I, Marunová M, Owen K, Pesková M (2002). Cytokines and soluble cytokine receptors in the perioperative period. *Sb Lek*, 103 (2), 273-282.
36. McCully ML, Chau TA, Luke P, Blake PG, Madrenas J (2005). Characterization of human peritoneal dendritic cell precursors and their involvement in peritonitis. *Clin Exp Immunol*, 139 (3), 513-525.
37. Medzhitov R, Janeway CA (1997). Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition. *Cell*, 91 (3), 295-298.
38. Meylan E, Burns K, Hofmann K, Blancheteau V, Martinon F, Kelliher M, Tschopp J (2004). RIP1 is an essential mediator of Toll-like receptor 3-induced NF-kappaB activation. *Nat Immunol*, 5 (5), 503-507.
39. Mutsaers SE, Wilkosc S (2007). Structure and function of mesothelial cells. *Cancer Treat Res*, 134, 1-19.
40. Opal SM, DePalo VA (2000). Anti-inflammatory cytokines. *Chest*, 117 (4), 1162-1172.
41. Riché F, Gayat E, Collet C, Matéo J, Laisné MJ, Lannay JM, Valleur P, Payen D, Cholley BP (2013). Local and systemic innate immune response to secondary human peritonitis. *Crit Care*, 17 (5), R201, doi: 10.1186/cc12895.
42. Sanz AB, Aroeira LS, Bellon T, del Peso G, Jimenez-Heffernan J, Santamaria B, Sanchez-Niño MD, Blanco-Colio LM, Lopez-Cabrera M, Ruiz-Ortega M, Egido J, Selgas R, Ortiz A (2014). TWEAK promotes peritoneal inflammation. *PLoS One*, 9 (3): e90399. doi:10.1371/journal.pone.0090399.
43. Scheingraber S, Bauerfeind F, Böhme J, Dralle H (2001). Limits of peritoneal cytokine measurements during abdominal lavage treatment for intraabdominal sepsis. *Am J Surg*, 181 (4), 301-308.
44. Seeley JJ, Ghosh S (2013). Tolerization of inflammatory gene expression. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 78, 69-79.
45. Shih RH, Wang CY, Yang CM (2015). NF-kappaB signaling pathways in neurological inflammation: a mini review. *Front Mol Neurosci*, 8, 77.
46. Weiss DS, Raupach B, Takeda K, Akira S, Zychlinsky A (2004). Toll-like receptors are temporally involved in host defense. *J Immunol*, 172 (7), 4463-4469.
47. Xiao Z, Wilson C, Robertson HL, Roberts DJ, Ball CG, Jenne CN, Kirkpatrick AW (2015). Inflammatory mediators in intra-abdominal sepsis or injury – a scoping review. *Crit Care*, 19, 373. doi: 10.1186/s13054-015-1093-4.
48. Yung S, Chan TM (2012). Pathophysiological changes to the peritoneal membrane during PD-related peritonitis: the role of mesothelial cells. *Mediators Inflamm*, 2012, 484167.
49. Yung S, Chan TM (2009). Intrinsic cells: mesothelial cells – central players in regulating inflammation and resolution. *Perit Dial Int*, 29 Suppl 2, S21-27.

Информация об авторах Information about the authors

Чепурных Елена Евгеньевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664000, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; e-mail: chepurnikh_ee@rambler.ru)

Chepurnykh Elena Evgenjevna – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Hospital Surgery of Irkutsk State Medical University (664000, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1; e-mail: chepurnikh_ee@rambler.ru)

Шурыгина Ирина Александровна – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, e-mail: irinashurygina@gmail.com)

Shurygina Irina Aleksandrovna – Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Research of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, Bortsov Revolutsii str., 1, e-mail: irinashurygina@gmail.com)

Шаульская Елена Сергеевна – клинический ординатор ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России

Shaul'skaja Elena Sergeyevna – Resident of Irkutsk State Medical University

Шурыгин Михаил Геннадьевич – доктор медицинских наук, заведующий научно-лабораторным отделом ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»

Shurygin Michael Gennadyevich – Doctor of Medical Sciences, Chief of the Scientific and Laboratory Department of Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology