

# ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА В-ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДА РАСПРОСТРАНЕННОГО ГНОЙНОГО ПЕРИТОНИТА

В.Д. Беленюк<sup>1</sup>, А.А. Савченко<sup>1,2</sup>, А.Г. Борисов<sup>1</sup>, И.В. Кудрявцев<sup>3</sup>

<sup>1</sup> НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Сибирский федеральный университет, г. Красноярск, Россия

<sup>3</sup> ФГБНУ НИИ экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Цель исследования — изучение фенотипического состава В-лимфоцитов периферической крови у больных распространенным гнойным перитонитом (РГП) в динамике послеоперационного лечения в зависимости от исхода заболевания. Обследовано 52 пациента с острыми хирургическими заболеваниями и травмами органов брюшной полости, осложнившимися РГП. Забор крови производили перед операцией (в дооперационный период), а также на 7-е, 14-е и 21-е сутки послеоперационного периода. В зависимости от исхода заболевания в послеоперационном периоде все больные РГП были разделены на две группы: пациенты с благоприятным ( $n = 34$ ) и с неблагоприятным ( $n = 18$ ) исходом заболевания. В качестве контроля обследовано 68 здоровых людей. Исследование фенотипа В-лимфоцитов крови проводили методом проточной цитометрии с использованием прямой иммунофлуоресценции цельной периферической крови с моноклональными антителами. Установлено, что в дооперационном периоде у больных РГП на фоне низкого абсолютного уровня В-лимфоцитов в крови выявляется понижение содержания В1-клеток по сравнению с контрольными значениями. При этом у больных с неблагоприятным исходом РГП наблюдается более высокое количество активированных (по CD23) В1-лимфоцитов в крови, чем у пациентов с благоприятным исходом заболевания. В наблюдаемом периоде после операции (7–21 сутки) динамика изменений содержания В-лимфоцитов значительно различается в зависимости от исхода заболевания. У больных с благоприятным исходом РГП в течение послеоперационного периода наблюдается снижение количества большинства субпопуляций В-лимфоцитов (в том числе и активированных клеток), тогда как уровни содержания различных фракций В-клеток у пациентов с неблагоприятным исходом заболевания в послеоперационном периоде практически не меняются. В течение всего послеоперационного периода количество общих В-лимфоцитов, наивных В-клеток и В2-лимфоцитов, неэкспрессирующих и экспрессирующих рецептор CD23, у больных с неблагоприятным исходом РГП выше, чем у лиц с благоприятным исходом заболевания. Содержание некоторых других фракций В-лимфоцитов у больных с неблагоприятным исходом также выше, чем при благоприятном исходе РГП, но только на отдельных стадиях послеоперационного лечения. Предполагается, что установленные особенности в уровнях В-лимфоцитов в крови в зависимости от исхода определяются тем, что у больных с неблагоприятным исходом РГП нарушены процессы дифференцировки и миграции В-клеток в рамках развития иммунного ответа, и это может быть тесно связано с общим пониженным уровнем чувствительности всего организма пациента к послеоперационной антибактериальной терапии.

**Ключевые слова:** распространенный гнойный перитонит, В-лимфоциты, CD23, послеоперационный период, исход заболевания, иммунофенотипирование.

## Адрес для переписки:

Кудрявцев Игорь Владимирович  
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12, ФГБУ  
НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН.  
Тел.: 8 (812) 234-29-29.  
E-mail: igorek1981@yandex.ru

## Contacts:

Igor V. Kudryavtsev  
197376, Russian Federation, St. Petersburg, Akademika Pavlova str., 12,  
Scientific Research Institute of Experimental Medicine.  
Phone: +7 (812) 234-29-29.  
E-mail: igorek1981@yandex.ru

## Для цитирования:

Беленюк В.Д., Савченко А.А., Борисов А.Г., Кудрявцев И.В.  
Особенности фенотипа В-лимфоцитов крови в зависимости от исхода  
распространенного гнойного перитонита // Инфекция и иммунитет.  
2021. Т. 11, № 3. С. 454–462. doi: 10.15789/2220-7619-CBC-1397

## Citation:

Belenjuk V.D., Savchenko A.A., Borisov A.G., Kudryavtsev I.V. Features  
of peripheral blood B-cell subset phenotype are associated with clinical  
outcome of widespread purulent peritonitis // Russian Journal of Infection  
and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2021, vol. 11, no. 3, pp. 454–462.  
doi: 10.15789/2220-7619-CBC-1397

## FEATURES OF PERIPHERAL BLOOD B-CELL SUBSET PHENOTYPE ARE ASSOCIATED WITH CLINICAL OUTCOME OF WIDESPREAD PURULENT PERITONITIS

Belenjuk V.D.<sup>a</sup>, Savchenko A.A.<sup>a,b</sup>, Borisov A.G.<sup>a</sup>, Kudryavtsev I.V.<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center KSC SB RAS, Krasnoyarsk, Russian Federation

<sup>b</sup> Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russian Federation

<sup>c</sup> Research Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** The aim of the study was to investigate the phenotypic features of peripheral blood B-lymphocytes in patients with widespread purulent peritonitis (WPP) during postoperative treatment depending on the disease outcome. 52 patients with acute surgical diseases and injuries of the abdominal organs complicated by WPP were examined. Blood sampling was performed before surgery (preoperative period), as well as on day 7, 14 and 21 of the postoperative period. All patients with WPP were divided into two groups depending on the disease outcome during postoperative period: patients with favorable outcome (n = 34), patients with unfavorable outcome (n = 18). 68 healthy subjects were included into control group. Immunophenotyping of blood B-lymphocytes was assessed by flow cytometry and direct immunofluorescence of whole peripheral blood stained with monoclonal antibodies. It was found that patients with WPP in preoperative period contained lowered B1-cell subset compared to control group that was paralleled with low absolute B-lymphocyte count. Moreover, a higher number of activated (based on upregulated CD23 expression) peripheral blood B1-lymphocytes was observed in the patients with unfavorable than in patients with favorable WPP outcome. In addition, dynamics of changes in frequency of B-lymphocytes during postoperative period (day 7–21) varied profoundly depending on the disease outcome. In particular, patients with favorable WPP outcome during postoperative period were found to contain decreased percentage of the most B-cell subsets (including activated cells) examined, whereas patients with unfavorable disease outcome had virtually unaltered B-cell composition in the postoperative period. Moreover, count of total B-cells, naive B-cells and B2-cells negative or positive for CD23 expression was higher in patients with unfavorable outcome than in patients with favorable WPP outcome throughout entire postoperative period. Percentage of some other B-cell subsets in patients with unfavorable than with favorable outcome was also higher only at certain stages of postoperative treatment. It is assumed that such features in peripheral blood B-cell subset composition were closely linked to the disease outcome so that patients with unfavorable WPP outcome turned out to have disturbed B-cell maturation and migration in developing immune response that might be due to lowered total sensitivity of host body to postoperative antibiotic therapy.

**Key words:** *widespread purulent peritonitis, B-cell, CD23 expression, postoperative period, outcome of the disease, immunophenotyping.*

## Введение

Гнойно-септические заболевания, даже на фоне постоянно совершенствующихся методов хирургического лечения, а также увеличения количества антибактериальных средств и препаратов, купирующих воспалительный процесс, продолжают каждый год уносить огромное количество жизней [1, 5, 11]. Одним из наиболее проблемных заболеваний абдоминальной хирургии в настоящее время является распространенный гнойный перитонит (РГП), летальность при котором может варьироваться в пределах от 10 до 30%, а при генерализации воспаления, развитии сепсиса и полиорганной недостаточности (ПОН) достигает 80–90% [12, 14, 19].

Характер течения РГП и особенности развития различных осложнений, как правило, определяются не только тяжестью основного патологического процесса и адекватностью проводимого лечения, но и во многом зависят от изменений, происходящих в иммунной системе [3, 15, 17, 29]. Значительное количество исследований в отношении иммунопатогенеза РГП посвящено характеристике механизмов врожденного иммунитета [4, 5, 8, 18]. В то же время не менее важную роль играют патогенетические изменения в адаптивном иммунитете, одним

из основных компонентов которого являются В-лимфоциты. Однако исследования, посвященные функциональному и фенотипическому составу В-лимфоцитов при перитонитах, весьма немногочисленны. Так, в работе Tomasdottir V. и соавт. (2014) доказано, что более эффективное восстановление иммунного гомеостаза при экспериментальном перитоните наблюдается при повышении количества В1-клеток [25]. В проведенных нами ранее исследованиях было выявлено, что уровень В1-лимфоцитов в периферической крови повышается только у больных с неблагоприятным исходом РГП, тогда как при благоприятном исходе заболевания на фоне отсутствия изменений в субпопуляционном составе В-лимфоцитов наблюдается повышение Th2-клеток [3]. Необходимо отметить, что среди В1-лимфоцитов выделяют популяцию клеток, которые способны синтезировать гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, что способствует повышению эффективности функционирования врожденного противобактериального иммунитета [20]. В свою очередь, само созревание В-лимфоцитов при развитии перитонита и его осложнений связывают с функциональной активностью Т-фолликулярных хелперных клеток [21]. Следовательно, содержание

В-лимфоцитов в крови, а также их субпопуляционный состав характеризуют как эффекторные, так и регуляторные механизмы иммунного ответа при перитоните. Именно поэтому целью нашего исследования стало изучение фенотипического состава В-лимфоцитов периферической крови у больных РГП в динамике послеоперационного лечения в зависимости от исхода заболевания.

## Материалы и методы

На базе Красноярского краевого гнойно-септического центра КГБУЗ «Краевая клиническая больница» обследовано 52 пациента в возрасте 25–65 лет (средний возраст пациентов составил 49,6 лет) с острыми хирургическими заболеваниями и травмами органов брюшной полости, осложнившимися РГП. Из исследования были исключены пациенты, у которых причиной РГП являлись острый деструктивный панкреатит (панкреонекроз), тотальный мезентериальный тромбоз, онкологические заболевания, туберкулез. Объем оперативного вмешательства и количество санаций определялись лечащим врачом в зависимости от состояния больного. Забор крови производили перед операцией (в дооперационный период), а также на 7-е, 14-е и 21-е сутки послеоперационного периода. В зависимости от исхода заболевания в послеоперационном периоде все больные РГП были разделены на две группы: группа 1 — больные с благоприятным исходом заболевания ( $n = 34$ ), группа 2 — больные с неблагоприятным исходом ( $n = 18$ ). В качестве контроля обследовано 68 относительно здоровых людей аналогичного возрастного диапазона.

Исследование фенотипа В-лимфоцитов крови проводили методом проточной цитометрии с использованием прямой иммунофлуоресценции цельной периферической крови с моноклональными антителами (Beckman Coulter, США), меченными FITC (fluorescein isothiocyanate), PE или RD1 (phycoerythrin), ECD (phycoerythrin-TexasRed-X), PC5 (phycoerythrin-cyanin 5) и PC7 (phycoerythrin-cyanin 7) в следующей панели: CD5-FITC/CD23-PE/CD19-ECD/CD27-PC5/CD45-PC7. Распределение антител по каналам флуоресценции проводили в соответствии с принципами формирования панелей для многоцветных цитофлуориметрических исследований [2]. Пробоподготовку осуществляли по стандартной методике [24]. Анализ окрашенных клеток проводили на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, США) Красноярского регионального центра коллективного пользования ФИЦ КНЦ СО РАН. В каждой пробе анализировали не менее 50 000 лимфоцитов.

Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2008 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Выборку описывали с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (Q1 и Q3). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни (Mann–Whitney U-test). Достоверность различий в динамике лечения определяли по критерию Уилкоксона (Wilcoxon Matched Pairs Test). Для оценки изменений исследуемых показателей в динамике послеоперационного лечения также применялся ранговый дисперсионный анализ Фридмана (Friedman ANOVA by ranks). Статистический анализ осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007).

## Результаты

Показано, что абсолютное содержание лимфоцитов периферической крови у больных РГП снижено по сравнению с контрольными значениями уже в дооперационном периоде, не зависит от исхода заболевания и восстанавливается лишь к 21-м суткам послеоперационного лечения (табл. 1). При исследовании фенотипа В-лимфоцитов крови у больных РГП обнаружено, что в дооперационном периоде процентное содержание CD19<sup>+</sup>-клеток у обследованных пациентов соответствует контрольным значениям и также не зависит от исхода заболевания. В послеоперационном периоде при благоприятном исходе РГП (группа 1) наблюдается последовательное снижение доли В-клеток как в сравнении с контрольным диапазоном, так и с исходными значениями ( $\chi^2 = 11,10$ ,  $p = 0,011$ ). При неблагоприятном исходе заболевания (группа 2) уже на 7-е сутки послеоперационного периода наблюдается увеличение уровня В-клеток по сравнению с контролем с последующей нормализацией их содержания к 14-м суткам. Следует отметить, что в течение всего послеоперационного периода при неблагоприятном исходе РГП наблюдается повышение количества CD19<sup>+</sup>-клеток по сравнению с тем же показателем у больных с благоприятным исходом (табл. 1). В дальнейшем нами был проведен анализ субпопуляционного состава В-лимфоцитов в указанных группах больных, результаты которого приведены в таблице 1. Так, динамика изменений уровней наивных

CD27<sup>-</sup> В-клеток у больных РГП соответствует выявленным по CD19<sup>+</sup>-лимфоцитам в группах с благоприятным ( $\chi^2 = 11,96$ ,  $p = 0,010$ ) и неблагоприятным исходом заболевания. Доля В-клеток памяти, несущих CD27 на своей мембране, при неблагоприятном исходе РГП на протяжении всех сроков наблюдения соответствует контрольному диапазону, тогда как у лиц с благоприятным исходом РГП понижается на 21-е сутки послеоперационного лечения. Что же касается CD5<sup>+</sup> В-лимфоцитов, то у больных с благоприятным исходом РГП их содержание ниже, чем у людей в контрольной группе в течение всего периода обследования. В то же время у пациентов с неблагоприятным исходом заболевания сниженное содержание данной популяции клеток нормализуется в течение 2 недель послеоперационного периода, а затем снова значительно понижается, в том числе по сравнению с уровнем, выявленным при благоприятном исходе. Уровень лимфоцитов CD19<sup>+</sup>CD5<sup>-</sup> в крови у больных с благоприятным исходом РГП в дооперационном периоде и в первую неделю послеоперационного пе-

риода соответствует контрольным значениям, к концу периода наблюдения снижается до минимума ( $\chi^2 = 8,90$ ,  $p = 0,019$ ). При неблагоприятном исходе заболевания процентное содержание клеток CD19<sup>+</sup>CD5<sup>-</sup> в течение всего периода наблюдения соответствует контрольному диапазону, но начиная с 7-х суток значительно превышает уровень данного показателя у пациентов с благоприятным исходом (табл. 1).

В ходе дальнейших исследований нами оценивался уровень «активированных» CD23<sup>+</sup> клеток в рамках указанных выше популяций В-лимфоцитов (табл. 2). Показано, что содержание CD23<sup>+</sup> В-клеток в крови при РГП в дооперационном периоде соответствует контрольному диапазону и не зависит от исхода заболевания. При благоприятном исходе РГП уровень В-лимфоцитов с данным фенотипом (по сравнению с контрольными значениями) последовательно снижается с 7-х суток послеоперационного периода и достигает минимума к концу периода обследования ( $\chi^2 = 11,50$ ,  $p = 0,010$ ). У больных с неблагоприятным исходом РГП на 7-е сутки наблюдается повышение содержа-

**Таблица 1. Содержание В-лимфоцитов в крови у больных РГП в динамике послеоперационного периода (Me, Q1–Q3)**

Table 1. Composition of peripheral blood B-lymphocytes in patients with WPP during postoperative period (Me, Q1–Q3)

Показатели Parameters	Гр. Gr.	Контроль Control	Дооперационный период Preoperative period	7-е сутки после операции Day 7 after surgery	14-е сутки после операции Day 14 after surgery	21-е сутки после операции Day 21 after surgery
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л Lymphocytes, 10 <sup>9</sup> /L	1	2,05 1,56–2,60	1,06 (0,78–1,33)***	1,32 (0,83–2,53)***	1,34 (0,90–2,08)***	2,15 (1,35–3,89)
	2		0,92 (0,51–1,25)***	0,87 (0,70–1,81)***	1,06 (0,65–1,11)***	2,06 (1,27–2,85)
CD19 <sup>+</sup> , %	1	12,0 9,4–14,6	10,8 (7,2–17,4)	9,0 (5,9–14,3)	7,7 (5,3–11,3)**	4,6 (2,0–7,9)**
	2		12,4 (8,1–22,5)	21,7 (16,0–21,4)** #	17,7 (10,0–20,0)#	10,5 (7,5–13,4)#
CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>-</sup> , %	1	11,0 8,1–14,5	8,9 (5,2–12,1)	7,0 (4,8–8,0)***	5,5 (4,2–9,1)**	3,2 (1,8–5,2)**
	2		9,0 (5,9–18,4)	20,2 (10,9–28,9)* ##	15,2 (9,4–15,8)##	8,0 (4,2–11,9)##
CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup> , %	1	2,5 1,7–5,2	2,1 (1,2–5,3)	2,2 (1,2–2,7)	1,7 (0,8–2,7)	0,8 (0,2–1,7)*
	2		3,1 (1,3–3,9)	2,0 (1,5–4,2)	2,1 (1,3–2,3)	2,5 (1,6–3,6)
CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>+</sup> , %	1	1,7 1,3–3,8	0,6 (0,4–1,7)***	0,8 (0,5–1,5)***	0,5 (0,4–0,9)***	0,8 (0,3–1,7)**
	2		0,8 (0,4–2,4)*	1,8 (1,1–2,5)#	1,5 (0,8–2,7)#	0,4 (0,2–0,5)* #
CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>-</sup> , %	1	10,9 8,6–15,3	10,4 (6,6–16,0)	8,5 (5,3–13,2)	7,9 (4,7–10,7)*	3,7 (1,8–6,2)**
	2		10,7 (7,6–20,8)	18,2 (14,8–29,9)##	15,7 (8,8–17,1)#	10,0 (7,0–13,0)##

**Примечания.** Гр. — группа: 1 — больные с благоприятным исходом РГП, 2 — больные с неблагоприятным исходом РГП; \* — статистически значимые различия с показателями контрольной группы (\* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$ ); # — статистически значимые различия между показателями больных с благоприятным и неблагоприятным исходом РГП (# —  $p < 0,05$ , ## —  $p < 0,01$ , ### —  $p < 0,001$ ).

Notes. Gr. — group: 1 — patients with favorable outcome, 2 — patients with unfavorable WPP outcome; \* — significant differences compared to control group (\* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$ ); # — significant differences between compared parameters in patients with favorable and unfavorable WPP outcome (# —  $p < 0,05$ , ## —  $p < 0,01$ , ### —  $p < 0,001$ ).

ния «активированных» В-клеток по сравнению с контрольными значениями с последующим снижением до исходного уровня. Более того, у больных с неблагоприятным исходом РГП в течение всего послеоперационного периода уровень этих клеток превышает значения, полученные для пациентов с благоприятным исходом данного заболевания.

Значения, полученные для CD27<sup>+</sup>CD23<sup>+</sup> В-лимфоцитов у РГП до операции, соответствуют контрольным и не зависят от исхода заболевания (табл. 2). Так, в послеоперационном периоде у пациентов с благоприятным исходом содержание данной популяции В-клеток снижается, достигая минимума к концу наблюдаемого периода, тогда как у больных с неблагоприятным исходом — повышается. Что же касается В-клеток памяти, то у больных с благоприятным исходом РГП до операции снижено содержание CD27<sup>+</sup>CD23<sup>+</sup> В-клеток по сравнению с контрольным уровнем, а в послеоперационном периоде достигает контрольного диапазона. При неблагоприятном исходе уровень этих клеток в циркуляции в течение всего наблюдаемого периода находится в пределах контрольного диапазона.

У больных с благоприятным исходом РГП процентное содержание CD5<sup>+</sup>CD23<sup>+</sup> В-клеток до операции и на первой неделе послеоперационного периода ниже контрольного уровня и значений, выявляемых при неблагоприятном исходе, но к 21-м суткам лечения достигает контрольного диапазона (табл. 2). У больных с неблагоприятным исходом к концу наблюдаемого периода отмечается значительное снижение В-лимфоцитов данной популяции по сравнению с показателями контрольной группы. В рамках общего пула CD5<sup>+</sup> В-лимфоцитов содержание CD23<sup>+</sup> клеток в циркуляции у больных РГП до операции соответствует контрольному диапазону. При благоприятном исходе в послеоперационном периоде выявляется последовательное снижение количества В-лимфоцитов данного фенотипа ( $\chi^2 = 9,90$ ,  $p = 0,019$ ). Тем не менее у пациентов с неблагоприятным исходом на протяжении всего послеоперационного периода отмечается повышенное содержание CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>CD23<sup>+</sup>-лимфоцитов как по сравнению с контрольным диапазоном, так и с данным показателем у больных с благоприятным исходом РГП.

**Таблица 2. Содержание В-лимфоцитов с экспрессией CD23<sup>+</sup> у больных РГП в динамике послеоперационного периода (Me, Q1–Q3)**

Table 2. Frequency of CD23<sup>+</sup> peripheral blood B-lymphocytes in patients with WPP during postoperative period (Me, Q1–Q3)

Показатели Parameters	Гр. Gr.	Контроль Control	Дооперационный период Preoperative period	7-е сутки после операции Day 7 after surgery	14-е сутки после операции Day 14 after surgery	21-е сутки после операции Day 21 after surgery
CD19 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /L	1	0,23 (0,17–0,30)	0,12 (0,07–0,22)**	0,12 (0,08–0,20)***	0,09 (0,07–0,18)**	0,09 (0,07–0,14)**
	2		0,12 (0,08–0,16)**	0,18 (0,12–0,24)	0,15 (0,10–0,20)	0,17 (0,13–0,20)*
CD19 <sup>+</sup> CD23 <sup>+</sup> , %	1	12,6 (10,4–17,9)	8,2 (5,7–16,2)	7,4 (5,2–8,7)**	5,1 (3,7–8,0)**	4,3 (1,9–7,4)**
	2		11,1 (3,2–26,8)	24,7 (13,3–33,7)* ##	10,7 (7,1–14,8)#	13,3 (10,4–17,3)##
CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup> CD23 <sup>+</sup> , %	1	10,6 (7,1–12,2)	8,4 (5,7–14,3)	6,6 (5,1–7,4)*	4,1 (3,2–5,3)**	2,9 (1,6–4,9)**
	2		9,5 (5,4–22,8)	22,8 (18,7–27,9)* ###	12,0 (4,7–15,3)#	11,8 (7,3–13,4)##
CD19 <sup>+</sup> CD27 <sup>+</sup> CD23 <sup>+</sup> , %	1	2,0 (1,4–4,6)	1,0 (0,4–1,4)**	1,2 (0,7–2,1)	1,0 (0,4–2,4)	1,2 (0,3–2,6)
	2		2,1 (0,6–3,1)	2,0 (1,1–2,8)	1,5 (1,1–2,0)	1,5 (1,0–2,1)
CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>+</sup> CD23 <sup>+</sup> , %	1	1,6 (1,0–3,8)	0,6 (0,3–1,7)*	0,5 (0,4–1,5)*	0,6 (0,4–0,9)**	1,0 (0,4–1,7)
	2		1,5 (0,1–3,2)#	1,9 (1,0–2,4)#	0,6 (0,1–1,0)*	0,3 (0,2–0,9)**
CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>+</sup> CD23 <sup>+</sup> , %	1	10,2 (8,0–13,4)	7,6 (5,4–14,1)	5,0 (3,1–8,3)**	4,5 (3,2–7,2)**	3,6 (1,7–5,8)**
	2		9,6 (3,1–22,6)	22,6 (12,0–31,3)* ###	10,1 (6,5–13,5)##	13,0 (9,0–15,8)###

**Примечание.** То же, что и для табл. 1.

Notes are similar to those shown by Table 1.

## Обсуждение

Важную роль в развитии РГП играет не только фактор инфицирования, но и неспособность иммунной системы к локализации очага бактериальной агрессии и эффективной элиминации патогена [4, 15]. Как следствие, реактивность организма при иммуновоспалительной реакции на бактериальную инфекцию (основной этиологический фактор при РГП) будет обусловлена механизмами гуморального иммунитета и, соответственно, функциональной активностью В-лимфоцитов.

В зависимости от исхода заболевания у больных РГП в дооперационном и послеоперационном периоде различается содержание В-лимфоцитов в периферической крови. Так, при благоприятном исходе РГП уровень В-клеток снижен в течение всего периода обследования. Относительное содержание В-лимфоцитов в крови у больных данной группы в дооперационном периоде и через 7 суток после операции соответствовало контрольному диапазону, но с 14-х суток послеоперационного лечения последовательно снижалось. При неблагоприятном исходе РГП у обследованных пациентов в дооперационном периоде выявляется понижение абсолютного содержания В-клеток, после операции их количество повышается до контрольного уровня. На 21-е сутки послеоперационного лечения у больных с неблагоприятным исходом заболевания наблюдается относительно высокий абсолютный уровень В-лимфоцитов по сравнению со значениями, выявленными у пациентов с благоприятным исходом РГП. Только на 7-е сутки послеоперационного лечения у больных с неблагоприятным исходом РГП отмечается высокое процентное содержание В-лимфоцитов в крови по сравнению с контрольными значениями, но в течение всего послеоперационного периода — повышенное относительно значений, выявленных у пациентов с благоприятным исходом заболевания.

Для оценки активации В-лимфоцитов периферической крови на их поверхностной мембране определялся уровень экспрессии CD23, который является низкоаффинным рецептором к IgE и экспрессируется на мембране функционально-активированных В-клеток [13, 26]. У больных с благоприятным исходом РГП уже на 7-е сутки после операции содержание активированных В-лимфоцитов снижено по сравнению с контрольными значениями и продолжает понижаться к 21-м суткам лечения. У пациентов с неблагоприятным исходом заболевания на 7-е сутки после операции количество CD23<sup>+</sup> В-клеток повышено как по сравнению с контрольным диапазоном, так и со значениями при благоприятном исходе РГП. В дальнейшем

у больных с неблагоприятным исходом РГП уровень активированных В-лимфоцитов остается повышенным по сравнению с обнаруженным при благоприятном исходе заболевания.

Значительные различия в зависимости от исхода заболевания наблюдаются не только в уровне активации В-клеток, но и в их субпопуляционном составе. Так, у больных РГП с благоприятным исходом содержание наивных В-клеток уже на 7-е сутки послеоперационного периода понижено по сравнению с контрольными значениями и продолжает понижаться к концу наблюдаемого периода. Через неделю после операции у лиц данной группы также снижается содержание активированных наивных В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>CD27<sup>-</sup>CD23<sup>+</sup>), которое остается на низком уровне уже до конца наблюдаемого периода. У пациентов с неблагоприятным исходом на 7-е сутки после операции отмечается повышенный уровень наивных В-лимфоцитов как по сравнению с контрольными значениями, так и с показателями больных с благоприятным исходом. На 2-й и 3-й неделе лечения количество наивных В-лимфоцитов и активированных наивных В-клеток у лиц с неблагоприятным исходом РГП соответствует контрольному диапазону, но остается повышенным по сравнению с показателями больных с благоприятным исходом заболевания.

Только на 21-е сутки послеоперационного лечения у больных с благоприятным исходом РГП выявляется понижение В-клеток памяти (CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>) по сравнению с контрольными значениями. Изменение в содержании активированных В-лимфоцитов памяти (CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>CD23<sup>+</sup>) у больных данной группы практически обратно изменению фракции CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>-клеток: данный показатель снижен по сравнению с контрольными значениями в дооперационном периоде и полностью соответствует контрольному уровню в течение всего послеоперационного периода. Вместе с этим у пациентов при неблагоприятном исходе заболевания в течение всего наблюдаемого периода содержание В-клеток памяти и активированных В-лимфоцитов памяти соответствует контрольному диапазону.

В настоящее время возрастает количество исследований, посвященных роли В1-лимфоцитов при различных иммуновоспалительных процессах [7, 16, 23]. В работе Yong L. и соавт. (2019) показано, что при шистосомной инфекции низкое количество общих В-лимфоцитов коррелирует с активацией формирования гранулем, уровнем воспаления и фиброза в печени [28]. В то же время увеличение содержания В1-клеток в печени сопровождается снижением уровней экспрессии хемокинов и провоспалительных цитокинов, что приводит к ингибированию воспалительной реакции и фиброза в печени. Кроме того, в настоящее время в составе В1-лимфоцитов вы-

деляют фракцию В-регуляторных клеток [6, 22, 27]. При благоприятном исходе РГП содержание В1-лимфоцитов снижено до и во время всего послеоперационного лечения. Уровень активированных В1-клеток также понижен в дооперационном периоде и в течение первых 14 суток послеоперационного периода, но к 21-м суткам лечения повышается до контрольных значений. При неблагоприятном исходе РГП содержание В1-клеток также понижено в дооперационном периоде. Затем в течение 2 недель послеоперационного лечения уровень В1-клеток повышается до контрольного диапазона, превышая показатели пациентов с благоприятным исходом заболевания, но на 21-е сутки наблюдается значительное снижение их количества. Количество активированных В1-клеток при неблагоприятном исходе повышено в начале наблюдаемого периода и снижается по сравнению с контрольными значениями во второй половине послеоперационного лечения.

Динамика В2-лимфоцитов у больных с благоприятным исходом РГП в дооперационный и послеоперационный период полностью повторяет изменения в общей популяции В-клеток периферической крови. Это определяется тем, что В2-клетки составляют основную фракцию В-лимфоцитов крови [9, 25]. В частности, у пациентов с благоприятным исходом РГП доля В2-клеток в составе общих В-лимфоцитов составляет от 96,3% (в дооперационном периоде) до 80,4% (на 21-е сутки послеоперационного лечения). Соответственно, динамика изменения количества активированных В2-клеток в дооперационном и послеоперационном периоде у лиц с благоприятным исходом заболевания также повторяет изменения в содержании общих В2-лимфоцитов. При неблагоприятном исходе заболевания наблюдается повышение содержания В2-лимфоцитов в течение всего послеоперационного периода по сравнению с показателями, выявленными у пациентов с благоприятным исходом, что не соответствует динамике изменений содержания общих В-клеток. В то же время динамика изменений количества активированных В2-лимфоцитов полностью соответствует динамике уровней активированных В-лимфоцитов.

В целом анализ особенностей динамики фенотипического состава В-лимфоцитов периферической крови у больных РГП с разным вариантом исхода заболевания позволяет выделить некоторые закономерности. Во-первых, у больных с благоприятным исходом РГП в послеоперационном периоде выявляется последовательное изменение содержания В-лимфоцитов в крови (процентное содержание общих В-лимфоцитов, активированных В-клеток, наивных В-клеток, количество В2-лимфоцитов и активированных В2-лимфоцитов), что доказано с помощью ран-

гового дисперсионного анализа Фридмана, комплексно характеризующего индивидуальные изменения показателей в динамике. Причем содержание В-клеток к концу наблюдений только снижается. Подобные изменения указывают на отсутствие усиленного выхода при индукции воспаления наивных CD19<sup>+</sup> клеток из красного костного мозга, способного нарушить эффективность антиген-независимой дифференцировки этих клеток, и избыточной активации В-клеточного звена специфического иммунитета, что, возможно, и определяет благоприятный исход заболевания. В частности, на примере миграции нейтрофилов в очаг воспаления доказана эффективность воспалительной реакции при перитоните [10]. Во-вторых, у больных с благоприятным исходом заболевания РГП в процессе послеоперационного лечения большинство исследуемых показателей ниже, чем у пациентов с неблагоприятным исходом (общие В-лимфоциты, наивные В-клетки, В1- и В2-лимфоциты, активированные В-лимфоциты, CD23<sup>+</sup> активированные наивные В-клетки, активированные В1- и В2-лимфоциты). По-видимому, такое соотношение содержания В-лимфоцитов в крови при РГП подтверждает недостаточный уровень миграции для реализации иммунного ответа при неблагоприятном исходе заболевания.

## Заключение

Установлены особенности фенотипического состава В-лимфоцитов периферической крови у больных РГП в зависимости от исхода заболевания. В дооперационном периоде у больных РГП на фоне низкого абсолютного уровня В-лимфоцитов в крови выявляется понижение содержания В1-клеток по сравнению с контрольными значениями. При этом у больных с неблагоприятным исходом РГП наблюдается более высокое количество активированных (по CD23) В1-лимфоцитов в крови, чем у пациентов с благоприятным исходом заболевания. В наблюдаемом периоде после операции (7–21 сутки) динамика изменений содержания В-лимфоцитов значительно различается в зависимости от исхода заболевания. У больных с благоприятным исходом РГП в течение послеоперационного периода наблюдается снижение количества большинства субпопуляций В-лимфоцитов (в том числе и активированных клеток), тогда как уровни содержания различных фракций В-клеток у пациентов с неблагоприятным исходом заболевания в послеоперационном периоде практически не меняются. Кроме того, в течение всего послеоперационного периода количество общих В-лимфоцитов, наивных В-клеток и В2-лимфоцитов, неэкспрессирующих и экспрессирующих рецептор

CD23, у больных с неблагоприятным исходом РГП выше, чем у лиц с благоприятным исходом заболевания. Содержание некоторых других фракций В-лимфоцитов у больных с неблагоприятным исходом также выше, чем при благоприятном исходе РГП, но только на отдельных стадиях послеоперационного лечения. Предполагается, что установленные особенности в уровнях В-лимфоцитов в крови в зависимости от исхода определяются тем, что у больных с неблагоприятным исходом РГП нарушены процессы дифференцировки и ми-

грации В-клеток в рамках развития иммунного ответа, что может быть тесно связано с общим пониженным уровнем чувствительности всего организма пациента к послеоперационной антибактериальной терапии. Таким образом, исследование механизмов миграции клеток иммунной системы при развитии РГП (в том числе и на фоне антибактериальной терапии) позволит разработать новые иммунотерапевтические методы, направленные на повышение эффективности иммунного ответа и, соответственно, послеоперационного лечения.

## Список литературы/References

1. Гасанов М.Дж. Формирование алгоритмов для определения степени тяжести эндотоксикоза при перитонитах // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2015. № 1. С. 54–57. [Gasanov M.Dzh. Formation of algorithms to determine the severity of endotoxemia in peritonitis. *Khirurgija. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery*, 2015, no. 1, pp. 54–57. doi: 10.17116/hirurgia2015154-57 (In Russ.)]
2. Кудрявцев И.В., Субботовская А.И. Опыт измерения параметров иммунного статуса с использованием шестичетного цитофлуориметрического анализа // Медицинская иммунология. 2015. Т. 17, № 1. С. 19–26. [Kudryatsev I.V., Subbotovskaya A.I. Application of six-color flow cytometric analysis for immune profile monitoring. *Medicinskaja immunologija = Medical Immunology (Russia)*, 2015, vol. 17, no. 1, pp. 19–26. doi: 10.15789/1563-0625-2015-1-19-26 (In Russ.)]
3. Савченко А.А., Борисов А.Г., Здзитовецкий Д.Э., Кудрявцев И.В. Состояние клеточного и гуморального иммунитета в зависимости от исхода распространенного гнойного перитонита // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 1. С. 63–70. [Savchenko A.A., Borisov A.G., Zdzitoveckij D.E., Kudryatsev I.V. The cellular and humoral immunity state depending on the outcome of a widespread purulent peritonitis. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2015, vol. 5, no. 1, pp. 63–70. doi: 10.15789/2220-7619-2015-1-63-70 (In Russ.)]
4. Савченко А.А., Гвоздев И.И., Борисов А.Г., Черданцев Д.В., Первова О.В., Кудрявцев И.В., Мошев А.В. Особенности фагоцитарной активности и состояния респираторного взрыва нейтрофилов крови у больных распространенным гнойным перитонитом в динамике послеоперационного периода // Инфекция и иммунитет. 2017. Т. 7, № 1. С. 51–60. [Savchenko A.A., Gvozdev I.I., Borisov A.G., Cherdancev D.V., Pervova O.V., Kudryatsev I.V., Moshev A.V. Phagocytic activity and blood neutrophils respiratory burst state features amongst widespread purulent peritonitis patients in the postoperative period dynamics. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 51–60. doi: 10.15789/2220-7619-2017-1-51-60 (In Russ.)]
5. Савченко А.А., Здзитовецкий А.Г., Борисов А.Г., Лузан Н.А. Хемилюминесцентная и энзиматическая активность нейтрофильных гранулоцитов у больных распространенным гнойным перитонитом в зависимости от исхода заболевания // Вестник Российской академии медицинских наук. 2014. № 4–5. С. 23–28. [Savchenko A.A., Zdzitoveckij D.E., Borisov A.G., Luzan N.A. Chemiluminescent and enzyme activity of neutrophils in patients with widespread purulent peritonitis depending on the outcome of disease. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2014, no. 4–5, pp. 23–28. doi: 10.15690/vramn.v69i5-6.1039 (In Russ.)]
6. Чулкова С.В., Шолохова Е.Н., Грищенко Н.В., Рябчиков Д.А., Гривцова Л.Ю., Базин И.С., Тупицын Н.Н. Ключевая роль популяций В1-лимфоцитов в иммунном ответе у больных раком желудка // Российский биотерапевтический журнал. 2018. Т. 17, № 4. С. 64–70. [Chulkova S.V., Sholokhova E.N., Grishchenko N.V., Ryabchikov D.A., Grivtsova L.Y., Bazin I.S., Tupitsyn N.N. The role of B-1 lymphocytes in antitumor immunity in patients with gastric cancer. *Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal = Russian Journal of Biotherapy*, vol. 17, no. 4, pp. 64–70. doi: 10.17650/1726-9784-2018-17-4-64-70 (In Russ.)]
7. Bisht N., Khatri V., Chauhan N., Kalyanasundaram R. Cystatin from filarial parasites suppress the clinical symptoms and pathology of experimentally induced colitis in mice by inducing T-regulatory cells, B1-cells, and alternatively activated macrophages. *Biomedicine*, 2019, 7(4): 85. doi: 10.3390/biomedicine7040085
8. Brook A.C., Jenkins R.H., Clayton A., Kift-Morgan A., Raby A.C., Shephard A.P., Mariotti B., Cuff S.M., Bazzoni F., Bowen T., Fraser D.J., Eberl M. Neutrophil-derived miR-223 as local biomarker of bacterial peritonitis. *Sci. Rep.*, 2019, vol. 9, no. 1: 10136. doi: 10.1038/s41598-019-46585-y
9. Chen L., Ishigami T., Nakashima-Sasaki R., Kino T., Doi H., Minegishi S., Umemura S. Commensal microbe-specific activation of B2 cell subsets contributes to atherosclerosis development independently of lipid metabolism. *EBioMedicine*, 2016, vol. 13, pp. 237–247. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.10.030
10. De Souza Costa M., Teles R.H.G., Dutra Y.M., Neto J.C.R.M., de Brito T.V., de Sousa Nunes Queiroz F.F., do Vale D.B.N., de Souza L.K.M., Silva I.S., Dos Reis Barbosa A.L., Medeiros J.R., Parizotto N.A., de Carvalho Figueiras M. Photobiomodulation reduces neutrophil migration and oxidative stress in mice with carrageenan-induced peritonitis. *Lasers Med. Sci.*, 2018, vol. 33, no. 9, pp. 1983–1990. doi: 10.1007/s10103-018-2569-7
11. Ding W., Wang K., Liu B., Fan X., Wang S., Cao J., Wu X., Li J. Open Abdomen improves survival in patients with peritonitis secondary to acute superior mesenteric artery occlusion. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2017, vol. 51, no. 9, pp. e77–e82. doi: 10.1097/MCG.0000000000000799
12. Elfessi Z., Liu E., Dukarevich Y., Caniff K., Marquez K., Shabbir Z. Sepsis induced bacterial peritonitis caused by *Granulicatella adiacens*. *Am. J. Emerg. Med.*, 2019, vol. 37, no. 12: 2263.e1–2263.e3. doi: 10.1016/j.ajem.2019.158428
13. Jégouzo S.A.F., Feinberg H., Morrison A.G., Holder A., May A., Huang Z., Jiang L., Lasanajak Y., Smith D.F., Werling D., Drickamer K., Weis W.I., Taylor M.E. CD23 is a glycan-binding receptor in some mammalian species. *J. Biol. Chem.*, vol. 294, no. 41, pp. 14845–14859. doi: 10.1074/jbc.RA119.010572



14. Mačiulienė A., Maleckas A., Kriščiukaitis A., Mačiulis V., Vencius J., Macas A. predictors of 30-day in-hospital mortality in patients undergoing urgent abdominal surgery due to acute peritonitis complicated with sepsis. *Med. Sci. Monit.*, 2019, vol. 25, pp. 6331–6340. doi: 10.12659/MSM.915435
15. Mai M., Stengel S., Al-Herwi E., Peter J., Schmidt C., Rubio I., Stallmach A., Bruns T. Genetic variants of TRAF6 modulate peritoneal immunity and the risk of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a combined prospective-retrospective study. *Sci. Rep.*, 2017, vol. 7: 4914. doi: 10.1038/s41598-017-04895-z
16. Morris G., Puri B.K., Olive L., Carvalho A.F., Berk M., Maes M. Emerging role of innate B1 cells in the pathophysiology of autoimmune and neuroimmune diseases: Association with inflammation, oxidative and nitrosative stress and autoimmune responses. *Pharmacol. Res.*, 2019, vol. 148: 104408. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104408
17. Mustafa-Kamal F., Liu H., Pedersen N.C., Sparger E.E. Characterization of antiviral T cell responses during primary and secondary challenge of laboratory cats with feline infectious peritonitis virus (FIPV). *BMC Vet. Res.*, 2019, vol. 15: 165. doi: 10.1186/s12917-019-1909-6
18. Nieto J.C., Sánchez E., Romero C., Román E., Poca M., Guarner C., Juárez C., Soriano G., Vidal S. Impaired innate immune response of leukocytes from ascitic fluid of patients with spontaneous bacterial peritonitis. *J. Leukoc. Biol.*, 2015, vol. 98, no. 5, pp. 819–825. doi: 10.1189/jlb.3AB0315-106R
19. Obi Y., Streja E., Mehrotra R., Rivara M.B., Rhee C.M., Soohoo M., Gillen D.L., Lau W.L., Kovesdy C.P., Kalantar-Zadeh K. Impact of obesity on modality longevity, residual kidney function, peritonitis, and survival among incident peritoneal dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.*, 2018, vol. 71, no. 6, pp. 802–813. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.09.010
20. Rauch P.J., Chudnovskiy A., Robbins C.S., Weber G.F., Etzrodt M., Hilgendorf I., Tiglaio E., Figueiredo J.L., Iwamoto Y., Theurl I., Gorbатов R., Waring M.T., Chicoine A.T., Mouded M., Pittet M.J., Nahrendorf M., Weissleder R., Swirski F.K. Innate response activator B cells protect against microbial sepsis. *Science*, vol. 335, no. 6068, pp. 597–601. doi: 10.1126/science.1215173
21. Sjaastad F.V., Condotta S.A., Kotov J.A., Pape K.A., Dail C., Danahy D.B., Kucaba T.A., Tygrett L.T., Murphy K.A., Cabrera-Perez J., Waldschmidt T.J., Badovinac V.P., Griffith T.S. Polymicrobial sepsis chronic immunoparalysis is defined by diminished ag-specific t cell-dependent b cell responses. *Front. Immunol.*, 2018, vol. 9: 2532. doi: 10.3389/fimmu.2018.02532
22. Soares R.R., Antinarelli L.M.R., Abramo C., Macedo G.C., Coimbra E.S., Scopel K.K.G. What do we know about the role of regulatory B cells (Breg) during the course of infection of two major parasitic diseases, malaria and leishmaniasis? *Pathog. Glob. Health*, 2017, vol. 111, no. 3, pp. 107–115. doi: 10.1080/20477724.2017.1308902
23. Soriano F.G., Barbeiro H.V., Barbeiro D.F. Inflammatory response: role of B1 cells. *Shock*, 2013, vol. 39, no. 1, pp. 5–9. doi: 10.1097/SHK.0b013e31828fad82
24. Sutherland D.R., Ortiz F., Quest G., Illingworth A., Benko M., Nayyar R., Marinov I. High-sensitivity 5-, 6-, and 7-color PNH WBC assays for both Canto II and Navios platforms. *Cytometry B. Clin. Cytom.*, 2018, vol. 94, no. 1, pp. 1–15. doi: 10.1002/cyto.b.21626
25. Tomasdottir V., Thorleifsdottir S., Vikingsson A., Hardardottir I., Freysdottir J. Dietary omega-3 fatty acids enhance the B1 but not the B2 cell immune response in mice with antigen-induced peritonitis. *J. Nutr. Biochem.*, 2014, vol. 25, no. 2, pp. 111–117. doi: 10.1016/j.jnutbio.2013.09.010
26. Wu E.K., Henkes Z.I., McGowan B., Bell R.D., Velez M.J., Livingstone A.M., Ritchlin C.T., Schwarz E.M., Rahimi H. TNF-induced interstitial lung disease in a murine arthritis model: accumulation of activated monocytes, conventional dendritic cells, and CD21(+)/CD23(-) B cell follicles is prevented with anti-TNF therapy. *J. Immunol.*, 2019, vol. 203, no. 11, pp. 2837–2849. doi: 10.4049/jimmunol.1900473
27. Yesillik S., Agrawal S., Gollapudi S.V., Gupta S. Phenotypic analysis of CD4<sup>+</sup> Treg, CD8<sup>+</sup> Treg, and breg cells in adult common variable immunodeficiency patients. *Int. Arch. Allergy. Immunol.*, 2019, vol. 180, no. 2, pp. 150–158. doi: 10.1159/000501457
28. Yong L., Tang Y., Ren C., Liu M., Shen J., Hou X. B1 cells protect against *Schistosoma japonicum*-induced liver inflammation and fibrosis by controlling monocyte infiltration. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2019, 13 (6): e0007474. doi: 10.1371/journal.pntd.0007474
29. Yu W., Yao D., Yu S., Wang X., Li X., Wang M., Liu S., Feng Z., Chen X., Li W., Wang L., Liu W., Ma J., Yu L., Tong C., Song B., Cui Y. Protective humoral and CD4(+) T cellular immune responses of *Staphylococcus aureus* vaccine MntC in a murine peritonitis model. *Sci. Rep.*, 2018, 8: 3580. doi: 10.1038/s41598-018-22044-y

**Авторы:**

**Беленюк В.Д.**, младший научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск, Россия;

**Савченко А.А.**, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск, Россия; профессор кафедры медицинской биологии, ФГАОУ ВО Сибирский федеральный университет, г. Красноярск, Россия;

**Борисов А.Г.**, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН, г. Красноярск, Россия;

**Кудрявцев И.В.**, к.б.н., старший научный сотрудник отдела иммунологии ФГБУ НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия.

**Authors:**

**Belenjuk V.D.**, Junior Researcher, Laboratory of Molecular-Cell Physiology and Pathology, Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center KSC SB RAS, Krasnoyarsk, Russian Federation;

**Savchenko A.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Molecular-Cell Physiology and Pathology, Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center KSC SB RAS, Krasnoyarsk, Russian Federation; Professor of the Medical Biological Department, Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russian Federation

**Borisov A.G.**, PhD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Molecular-Cell Physiology and Pathology, Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center KSC SB RAS, Krasnoyarsk, Russian Federation;

**Kudryavtsev I.V.**, PhD (Biology), Senior Researcher, Department of Immunology, Scientific Research Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation.