

А.А. Савченко^{1,2}, Д.Э. Здзитовецкий², А.Г. Борисов¹, Н.А. Лузан¹

¹ НИИ медицинских проблем Севера, Красноярск, Российская Федерация

² Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Российская Федерация

Хемилюминесцентная и энзиматическая активность нейтрофильных гранулоцитов у больных распространенным гнойным перитонитом в зависимости от исхода заболевания

Цель исследования: изучить хемилюминесцентную активность и активность НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ нейтрофильных гранулоцитов в зависимости от исхода распространенного гнойного перитонита (РГП). **Пациенты и методы:** обследован 51 больной РГП (средний возраст 54,2±19,2 года). В качестве контроля обследовано 75 здоровых людей аналогичного возрастного диапазона. Изучены показатели люцигенин- и люминолзависимой хемилюминесцентной активности и уровни активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ нейтрофильных гранулоцитов периферической крови. **Результаты:** у больных с благоприятным исходом РГП повышается максимальная интенсивность и снижается величина индекса активации люцигенинзависимой спонтанной хемилюминесценции. Независимо от исхода РГП у больных повышаются индекс активации и максимумы интенсивности люминолзависимой спонтанной и зимозаниндуцированной хемилюминесценции. При неблагоприятном исходе заболевания в нейтрофилах повышена активность НАД-зависимой изоцитратдегидрогеназы и анаэробной реакции лактатдегидрогеназы. Вне зависимости от исхода РГП в нейтрофильных гранулоцитах больных снижена активность аэробной реакции лактатдегидрогеназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназы, но повышены уровни активности НАДН-зависимой реакции малатдегидрогеназы, НАДН-зависимой глутаматдегидрогеназы и НАДФ-зависимой изоцитратдегидрогеназы. **Выводы:** на фоне снижения интенсивности пластических процессов и дисбаланса ферментативной активности в азотистом обмене у больных РГП при неблагоприятном исходе заболевания повышается активность ферментов, характеризующих уровень анаэробного и аэробного дыхания. При отсутствии выраженных изменений активности ферментов, характеризующих уровень энергетических процессов в клетках у больных РГП при благоприятном исходе заболевания, повышается интенсивность спонтанной люцигенинзависимой хемилюминесценции и снижается индекс активации нейтрофилов.

Ключевые слова: перитонит, нейтрофильные гранулоциты, хемилюминесцентная активность, метаболизм, дегидрогеназы. (Вестник РАМН. 2014; 5–6: 23–28)

23

A.A. Savchenko^{1,2}, D.E. Zdzitovetskiy², A.G. Borisov¹, N.A. Luzan¹

¹ Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

² Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Russian Federation

Chemiluminescent and Enzyme Activity of Neutrophils in Patients with Widespread Purulent Peritonitis Depending on the Outcome of Disease

Background: Aim was to study the chemiluminescent activity and the activity of NAD- and NADP-dependent dehydrogenases of neutrophils depending on the outcome of the widespread purulent peritonitis (WPP). **Patients and methods:** 51 patients with a mean age of 54.2±19.2 years were observed. As a control 75 healthy people of similar age range were examined. Lucigenin- and luminol-dependent chemiluminescence activity and activity of NAD(P)-dependent dehydrogenases peripheral blood neutrophils were studied. **Results:** In patients with a favorable outcome of WPP the maximum intensity increased and the magnitude of the activation index of lucigenine-dependent spontaneous chemiluminescence reduced. Regardless to the outcome of WPP in patients with increased activation index and maxima of the luminol-dependent spontaneous and zymosan-induced chemiluminescence. At the unfavorable outcome of the disease in neutrophils NAD- dependent isocitrate dehydrogenase and anaerobic lactate dehydrogenase reaction activity increased. Regardless to the outcome WPP in patients neutrophils aerobic reaction of lactate dehydrogenase, glucose-6-phosphate dehydrogenase and NADP-dependent glutamate dehydrogenase activity reduced but levels of NADH-dependent reaction of malate dehydrogenase, NADH-dependent glutamate dehydrogenase and NADP-dependent isocitrate dehydrogenase activity increased. **Conclusion:** With the reduction of the intensity of plastic processes and imbalances enzymatic activity in nitrogen metabolism in patients with WPP at unfavorable outcome of the disease increases the activity of enzymes that characterize the level of anaerobic and aerobic respiration. In the absence of marked changes in the activity of enzymes that characterize the level of energy processes in cells of patients with favorable outcome of the WPP, increases the intensity of spontaneous lucigenin-dependent chemiluminescence and reduced neutrophil activation index.

Key words: peritonitis, neutrophils, chemiluminescent activity, metabolism, dehydrogenases.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 5–6: 23–28)

Введение

Несмотря на достижения в медицине, летальность при распространенном гнойном перитоните (РГП), являющаяся главным критерием оценки эффективности применяемых способов лечения, удерживается на уровне 20–30%, достигая наиболее высоких цифр (50% и более) при третичном перитоните и перитоните, сопровождающемся развитием полиорганной недостаточности и септического шока [1, 2]. В связи с этим возникла необходимость подробного исследования молекулярно-клеточных механизмов воспалительной реакции при перитоните.

Нейтрофильные гранулоциты представляют собой высокореперативное звено иммунной системы. Они первыми мобилизуются в очаг воспаления, от их фагоцитарной активности во многом зависит эффективность противомикробной защиты организма [3, 4]. Воспринимая многочисленные сигналы о дестабилизации внутренней среды, нейтрофилы модулируют свои функции, нацеленные на ее восстановление. Активированные нейтрофилы сами становятся мощными эффекторами пусковых и регуляторных механизмов каскадных реакций, обеспечивающих развитие воспаления. Это связано с тем, что нейтрофильные гранулоциты не только способны в качестве эффекторов продуцировать цитотоксические молекулы, но и, как регуляторные клетки, синтезировать широкий спектр различных цитокинов [5, 6].

Хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов характеризует состояние «респираторного взрыва», который развивается при взаимодействии клеток с объектами фагоцитоза [5, 7]. Обсуждается значение синтеза ряда активных форм кислорода в системе внешнего киллинга [5, 8]. «Респираторный взрыв» относят к серии метаболических процессов, активность которых изменяется при стимуляции нейтрофилов: увеличение потребления кислорода и усиление окисления глюкозы в пентозофосфатном цикле [5, 7]. Однако зависимость интенсивности «респираторного взрыва» нейтрофильных гранулоцитов от основных ферментативных реакций, определяющих энергетическое и пластическое состояние клеток, до сих пор не исследована. В то же время у больных РГП развивается мощная воспалительная реакция, эффективность которой во многом определяет тяжесть течения и исход заболевания. Изучение метаболических механизмов функционирования нейтрофильных гранулоцитов позволит установить те внутриклеточные мишени, при воздействии на которые станет возможным модулировать уровень реактивности клеток.

Цель исследования: изучить хемилюминесцентную активность и активность никотинамидадениндинуклеотид и никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАД- и НАДФ) зависимых дегидрогеназ нейтрофильных гранулоцитов в зависимости от исхода РГП.

Пациенты и методы

Участники исследования

Под наблюдением находился 51 больной с РГП (23 мужчины и 28 женщин) внебольничного и госпитального происхождения, проходившие лечение в отделении гнойной хирургии и отделении реанимации и интенсивной терапии ГБСМП им. Н.С. Карповича г. Красноярска. Средний возраст больных составил $54,2 \pm 19,2$ года. Из исследования были исключены больные, у которых РГП явился осложнением панкреонекроза, неоперабельных онкологических заболеваний органов брюшной об-

ласти и неоперабельного нарушения мезентериального кровообращения. Исходную степень тяжести состояния больных определяли по шкале SAPS II [9]. Тяжесть РГП исходно определяли по Мангеймскому индексу перитонита и индексу брюшной полости [10, 11]. Наличие и степень выраженности полиорганной недостаточности исходно и в динамике определяли по шкале SOFA [12]. При оценке степени тяжести синдрома системной воспалительной реакции придерживались критериев АССР/SCCM [13]. В качестве контроля обследовано 75 здоровых индивидуумов аналогичного возрастного диапазона.

Методы исследования

Объектом для исследования послужили нейтрофильные гранулоциты периферической крови. Клетки выделяли из цельной гепаринизированной крови путем центрифугирования в двойном градиенте плотности фиколл-урографина: $\rho = 1,077$ г/см³ — для отделения лимфоцитов; $\rho = 1,119$ г/см³ — для выделения нейтрофилов. Реакционная смесь для хемилюминесцентной реакции состояла из 20 мкл донорской сыворотки АВ(IV)Rh(-), 50 мкл люминола или люцигенина (Sigma, США) в концентрации 10^{-5} М, 40 мкл опсонизированного зимозана (в случае определения индуцированной хемилюминесценции), 200 мкл взвеси нейтрофилов (2 млн/мл) и 240 и 200 мкл раствора Хэнкса (ПанЭко, Россия) для определения спонтанной и индуцированной хемилюминесценции, соответственно [5]. Оценку спонтанной и зимозаниндуцированной хемилюминесценции осуществляли в течение 90 мин на 36-канальном хемилюминесцентном анализаторе CL3606 (Россия). Определяли следующие характеристики: время выхода на максимум (T_{max}), максимальное значение интенсивности (I_{max}), площадь под кривой (S) хемилюминесценции. Усиление хемилюминесценции, индуцированной зимозаном, оценивали по отношению площади индуцированной хемилюминесценции к площади спонтанной ($S_{инд.}/S_{спонт.}$) и обозначали как индекс активации.

Для проведения билюминесцентного анализа активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (Г3ФДГ), малик-фермента (НАДФМДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции лактатдегидрогеназы (ЛДГ и НАДН-ЛДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции малатдегидрогеназы (МДГ и НАДН-МДГ), НАДФ- и НАДФН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДФГДГ и НАДФН-ГДГ), НАД- и НАДН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДГДГ и НАДН-ГДГ), НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ, соответственно) и глутатионредуктазы (ГР) нейтрофильные гранулоциты разрушали путем осмотического лизиса с добавлением 2 мМ дитиотреитола [14]. Активность НАДФ-зависимых дегидрогеназ выражали в ферментативных единицах на 10^4 клеток, где 1 Е = 1 мкмоль/мин [15]. Исследование проводили на ферментативном препарате NAD(P):FMN оксидоредуктаза-люцифераза из *Photobacterium leiognathi* (получен в Институте биофизики, Красноярск).

Статистическая обработка данных

Статистический анализ результатов исследования осуществляли в пакете прикладных программ STATISTICA v. 8.0 (StatSoft Inc., США). Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го процентилей (LQ–UQ). Достоверность различий между по-

казателями независимых выборок оценивали по непараметрическому *U*-критерию Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клинические проявления синдрома системной воспалительной реакции перед первичной операцией по поводу РГП отмечались у 47 (94,0±3,4%) больных. Преобладали больные с тяжелыми проявлениями синдрома системной воспалительной реакции (тяжелый сепсис и септический шок) — 34 (68,0±6,6%). Тяжесть состояния по шкале SAPS II составила 29 (16–37) баллов. Выраженность полиорганной недостаточности по шкале SOFA составила 2 (1–4) балла. Интраоперационная оценка тяжести РГП дала следующие результаты: Мангеймский индекс перитонита в среднем составил 28 (25–33), индекс брюшной полости — в среднем 14 (13–14) баллов.

При исследовании активности люцигенинзависимой хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов обнаружено, что только у больных с благоприятным исходом РГП повышается максимальная интенсивность

спонтанной хемилюминесценции (табл. 1). Независимо от исхода заболевания при перитоните снижено время выхода на максимум спонтанной хемилюминесценции и повышен максимум интенсивности зимозаниндуцированной хемилюминесценции. При благоприятном исходе заболевания снижена величина индекса активации по люцигенинзависимой хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов.

При исследовании интенсивности люминолзависимой хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов обнаружено, что независимо от исхода РГП у больных повышается максимум интенсивности спонтанной и зимозаниндуцированной хемилюминесценции (табл. 2). При этом более выраженное повышение интенсивности стимулированной хемилюминесценции определяет увеличение индекса активации нейтрофильных гранулоцитов.

Исследование активности НАД- и НАДН-зависимых дегидрогеназ нейтрофильных гранулоцитов позволило установить, что только при неблагоприятном исходе заболевания в клетках повышена активность НАДИЦДГ (рис. 1, а) и НАДН-ЛДГ (рис. 1, б). Независимо от исхода РГП в нейтрофильных гранулоцитах больных снижена активность ЛДГ (рис. 1, в) и повышены уровни актив-

Таблица 1. Люцигенинзависимая хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов в зависимости от исхода распространенного гнойного перитонита (Me, LQ–UQ)

Показатели	Контроль (n =75) 1		Благоприятный (n =33) 2		Неблагоприятный (n =18) 3	
	Me	LQ–UQ	Me	LQ–UQ	Me	LQ–UQ
<i>Спонтанная хемилюминесценция</i>						
T_{max} , с	2718	2010–3791	1789	1193–2518	2108	1655–2531
	–		$p_1=0,002$		$p_1=0,024$	
I_{max} , о.е. × 10 ³	5,68	2,55–14,06	24,09	10,70–57,91	10,73	2,68–21,09
	–		$p_1=0,001$		–	
S , о.е. × с × 10 ⁶	2,28	0,96–5,85	2,25	1,40–6,00	1,79	1,75–2,61
<i>Зимозаниндуцированная хемилюминесценция</i>						
T_{max} , с	2064	1676–2722	2110	1401–2349	2164	1027–2559
I_{max} , о.е. × 10 ³	12,87	7,83–27,64	23,58	15,56–35,91	24,14	15,51–32,11
	–		$p_1=0,017$		$p_1=0,048$	
S , о.е. × с × 10 ⁶	4,53	2,52–8,22	2,77	2,03–8,74	2,77	1,93–4,44
$S_{инд.}/S_{спонт.}$	2,04	1,20–3,60	1,50	0,89–2,09	2,38	1,29–7,39
	–		$p_1=0,048$		$p_2=0,047$	

Примечание (здесь и в табл. 2). p_1 — статистически достоверные различия по сравнению с показателями контрольной группы; p_2 — статистически достоверные различия по сравнению с показателями больных с благоприятным исходом РГП ($p < 0,05$).

Таблица 2. Люминолзависимая хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов в зависимости от исхода распространенного гнойного перитонита (Me, LQ–UQ)

Показатели	Контроль (n =75) 1		Благоприятный (n =33) 2		Неблагоприятный (n =18) 3	
	Me	LQ–UQ	Me	LQ–UQ	Me	LQ–UQ
<i>Спонтанная хемилюминесценция</i>						
T_{max} , с	981	615–1531	1102	884–1192	1157	951–1325
I_{max} , о.е. × 10 ³	7,59	3,05–15,58	29,37	14,46–43,13	30,90	19,04–38,46
	–		$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,001$	
S , о.е. × с × 10 ⁶	2,18	1,09–5,60	3,01	1,73–5,78	3,17	2,21–7,74
<i>Зимозаниндуцированная хемилюминесценция</i>						
T_{max} , с	1117	796–1489	1028	880–1327	1102	854–1377
I_{max} , о.е. × 10 ³	16,75	6,86–31,71	62,28	25,21–83,69	70,21	56,57–108,00
	–		$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,001$	
S , о.е. × с × 10 ⁶	4,71	1,71–9,71	8,30	3,17–10,13	8,72	4,68–9,37
$S_{инд.}/S_{спонт.}$	1,72	1,33–2,42	2,68	1,57–3,59	2,26	1,77–3,39
	–		$p_1=0,010$		$p_1=0,049$	

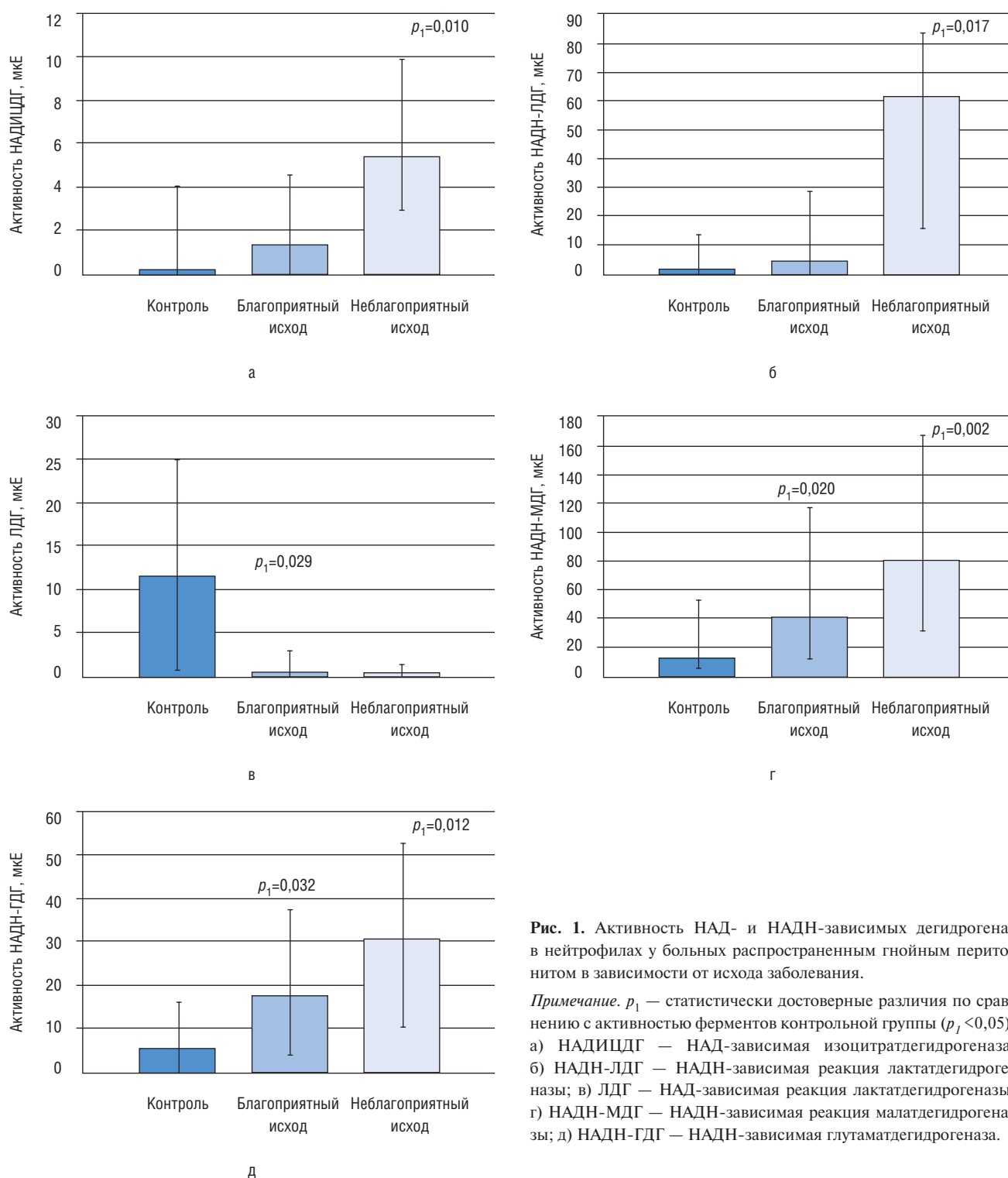


Рис. 1. Активность НАД- и НАДН-зависимых дегидрогеназ в нейтрофилах у больных распространенным гнойным перитонитом в зависимости от исхода заболевания.

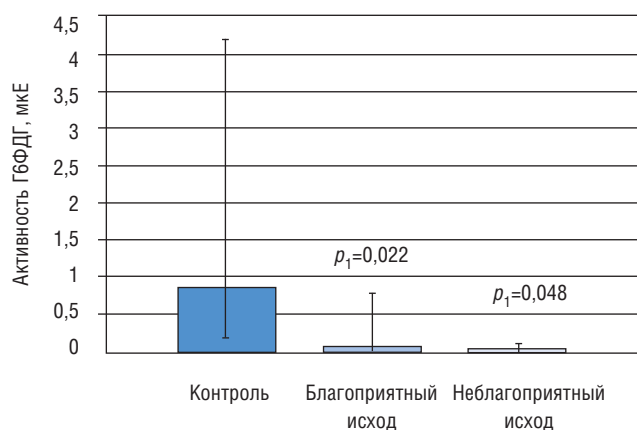
Примечание. p_1 — статистически достоверные различия по сравнению с активностью ферментов контрольной группы ($p_1 < 0,05$); а) НАДИЦДГ — НАД-зависимая изоцитратдегидрогеназа; б) НАДН-ЛДГ — НАДН-зависимая реакция лактатдегидрогеназы; в) ЛДГ — НАД-зависимая реакция лактатдегидрогеназы; г) НАДН-МДГ — НАДН-зависимая реакция малатдегидрогеназы; д) НАДН-ГДГ — НАДН-зависимая глутаматдегидрогеназа.

ности НАДН-МДГ (рис. 1, г) и НАДН-ГДГ (рис. 1, д). При исследовании активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ обнаружено, что независимо от исхода РГП в нейтрофильных гранулоцитах крови снижена активность ГбФДГ (рис. 2, а) и НАДФГДГ (рис. 2, б), но повышена активность НАДФИЦДГ (рис. 2, в).

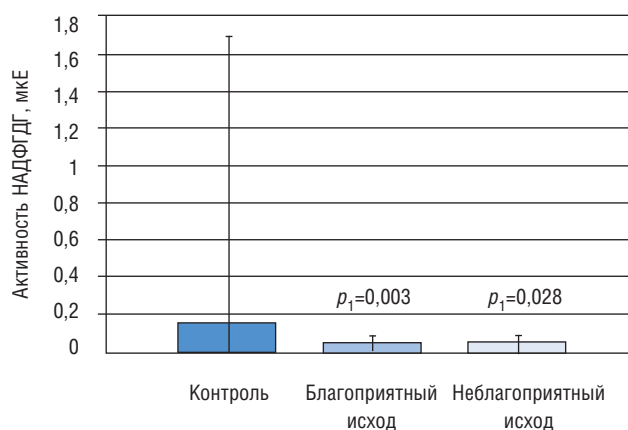
Обсуждение

Люцигенин окисляется и люминесцирует только под влиянием супероксид-радикала, который определяется как первичная активная форма кислорода и синтезируется

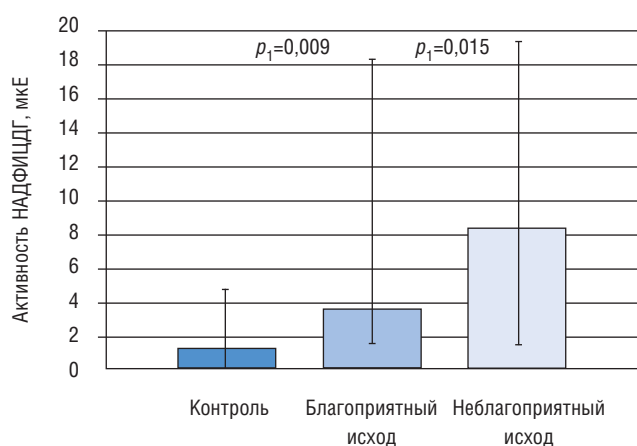
в системе НАДФН-оксидазы [5–8]. Следовательно, исследование люцигенинзависимой хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов позволяет охарактеризовать состояние активности НАДФН-оксидазы в нейтрофильных гранулоцитах у больных РГП. Соответственно, можно заключить, что у больных с благоприятным исходом РГП активность НАДФН-оксидазы уже в состоянии относительного покоя нейтрофильных гранулоцитов повышена. В то же время при дополнительной индукции «респираторного взрыва» с помощью опсонизированного зимозана активность НАДФН-оксидазы повышается как при благоприятном, так и при неблагоприятном исходе РГП. Однако снижение величины индекса активации



а



б



в

Рис. 2. Активность НАДФ-зависимых дегидрогеназ в нейтрофилах у больных распространенным гнойным перитонитом в зависимости от исхода заболевания.

Примечание. p_1 — статистически достоверные различия по сравнению с активностью ферментов контрольной группы ($p_1 < 0,05$). а) Г6ФДГ — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа; б) НАДФГДГ — НАДФ-зависимая глутаматдегидрогеназа; в) НАДФИЦДГ — НАДФ-зависимая изоцитратдегидрогеназа.

при благоприятном исходе РГП определяет относительную недостаточность повышения интенсивности зимозаниндуцированной люцигенинзависимой хемилюминесценции.

Время выхода на максимум характеризует скорость развития «дыхательного взрыва» в случае регуляторного или антигенного воздействия на клетку. Спонтанная хемилюминесцентная реакция развивается за счет регуляторного влияния оптимизации температуры на метаболизм нейтрофильных гранулоцитов. Сокращение времени выхода на максимум спонтанной хемилюминесценции при РГП характеризует способность метаболической системы клеток к высокому уровню продукции супероксид-радикала. Отсутствие аналогичных изменений при дополнительной антигенной стимуляции клеток (зимозаниндуцированная хемилюминесценция) отражает предел в скорости активации НАДФН-оксидазы, который определяется метаболическими резервами клеток.

Цитотоксическая активность нейтрофильных гранулоцитов определяется уровнем продукции как первичных, так и вторичных активных форм (гидроксильный радикал, перекись водорода и др.) кислорода. В формировании пула вторичных форм кислорода в нейтрофильных гранулоцитах принимают участие такие ферменты, как супероксиддисмутаза, каталаза, миелопероксидаза и др. [5, 8]. Люминол способен вступать в хемилюминесцентную реакцию и с первичными, и вторичными активными формами кислорода [7]. Следовательно, у больных РГП независимо от исхода заболевания уровень синтеза вторичных активных форм кислорода повышен как в состоянии относительного покоя нейтрофильных грануло-

цитов, так и при дополнительной индукции «респираторного взрыва» с помощью опсонизированного зимозана. Повышенная величина индекса активации характеризует наличие метаболических резервов для функциональной активации нейтрофилов.

Метаболизм нейтрофильных гранулоцитов у больных РГП характеризуется низкой активностью Г6ФДГ — ключевого и инициализирующего фермента пентозофосфатного цикла, от активности которого зависит реализация ряда пластических процессов, а также стимуляция активности НАДФН-оксидазы. Низкая активность НАДФИЦДГ и высокая активность НАДН-ГДГ в нейтрофилах больных РГП определяют дисбаланс в реакциях обмена азота. При этом недостаточность реакций по восстановлению НАДФ^+ частично может компенсироваться высоким уровнем активности НАДФИЦДГ. Необходимо отметить, что данный фермент определяется как вспомогательный в цикле трикарбоновых кислот. И хотя нейтрофильные гранулоциты являются преимущественно анаэробными клетками, обменные процессы митохондриального компартмента значимо влияют на метаболизм клеток. Кроме того, повышение активности НАДН-зависимой реакции МДГ, являющейся ключевой в системе малат-аспартатного шунта митохондрий [15], также отражает изменения интенсивности реакций, связанных с аэробными энергетическими процессами. Активация обменных процессов в митохондриальном компартменте нейтрофильных гранулоцитов при РГП также определяется высокой активностью НАДН-ГДГ. Однако при интенсификации ряда реакций в митохондриях у больных наблюдают снижение аэробной реакции ЛДГ.

Особенностью метаболизма нейтрофильных гранулоцитов у больных с неблагоприятным исходом РГП является повышение активности анаэробной реакции ЛДГ, характеризующей интенсивность терминальных реакций анаэробного гликолиза, и НАДИЦДГ — фермента, в значительной степени определяющего интенсивность субстратного потока по циклу трикарбоновых кислот [15]. Следовательно, интенсивность анаэробных и аэробных процессов в нейтрофильных гранулоцитах при неблагоприятном исходе РГП повышена.

Заключение

Установлены особенности хемилюминесцентной и энзиматической активности нейтрофильных грануло-

цитов у больных РГП в зависимости от исхода заболевания. На фоне снижения интенсивности пластических процессов и дисбаланса ферментативной активности в азотистом обмене у больных РГП при неблагоприятном исходе заболевания повышается активность ферментов, характеризующих уровень анаэробного и аэробного дыхания (активация анаэробной реакции ЛДГ и НАДИЦДГ). В то же время при отсутствии выраженных изменений активности ферментов, характеризующих уровень энергетических процессов в клетках у больных РГП при благоприятном исходе заболевания, повышается интенсивность спонтанной люцигенинзависимой хемилюминесценции и снижается индекс активации нейтрофилов. Люминолзависимая хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов у больных РГП не зависит от исхода заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Суковатых Б.С., Блинков Ю.Ю., Букреева А.Е., Ештокин С.А., Иванов П.А., Жуковский В.А. Применение иммобилизованных форм гипохлорита натрия в комплексном лечении распространенного гнойного перитонита. *Вестн. хирургии им. И.И. Грекова*. 2011; 170 (6): 32–36.
2. Wiest R., Krag A., Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut*. 2012; 61 (2): 297–310.
3. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. 752 с.
4. Wright H.L., Moots R.J., Bucknall R.C., Edwards S.W. Neutrophil function in inflammation and inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49 (9): 1618–1631.
5. Куртасова Л.М., Савченко А.А., Шкапова Е.А. Клинические аспекты функциональных нарушений нейтрофильных гранулоцитов при онкопатологии. *Новосибирск: Наука*. 2009. 184 с.
6. Kolaczowska E., Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13 (3): 159–175.
7. Владимиров Ю.А., Проскурина Е.В. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция. *Усп. биол. химии*. 2009; 49: 341–388.
8. Benbarek H., Ayad A., Deby-Dupont G., Boukraa L., Serteyn D. Modulatory effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the luminol and lucigenin amplified chemiluminescence of equine neutrophils. *Vet. Res. Commun.* 2012; 36 (1): 29–33.
9. Le Gall J.-R., Lemeshow S., Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993; 270: 2957–2963.
10. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р. Программируемый перитонеальный лаваж в лечении распространенного перитонита. *Анналы хирургии*. 1996; 3: 25–29.
11. Linder M. M., Wacha H., Feldmann U., Wesch G., Streifensand R.A., Gundlach E. Der Mannheimer Peritonitis-Index. Ein Instrument zur intraoperativen Prognose der Peritonitis. *Chirurg*. 1987; 58: 84–91.
12. Vincent J.L., Moreno R., Takala J., Willatts S., De Mendonca A., Bruining H., Reinhart C.K., Suter P.M., Thijs L.G. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996; 22 (7): 707–710.
13. Bone R.S., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P., Fein A.M., Knaus W.A., Schein R.M., Sibbald W.J. American college of Chest Physicians. Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guide lines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit. Care Med.* 1992; 20 (6): 864–874.
14. Савченко А.А., Сунцова Л.Н. Высококочувствительное определение активности дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови биолюминесцентным методом. *Лаб. дело*. 1989; 11: 23–25.
15. Кнорре Д.Г., Мызина С.Д. Биологическая химия. *Новосибирск: Изд-во СО РАН*. 2012. 456 с.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Савченко Андрей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера, заведующий кафедрой физиологии им. проф. А.Т. Пшоники КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г, тел.: +7 (391) 228-06-83, e-mail: aasavchenko@yandex.ru

Здзитовецкий Дмитрий Эдуардович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой хирургических болезней им. проф. Ю.М. Лубенского КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г, тел.: +7 (391) 246-94-06, e-mail: zdz64@mail.ru

Борисов Александр Геннадьевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера

Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г, тел.: +7 (391) 228-06-83, e-mail: 2885263@mail.ru

Лузан Наталья Анатольевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера

Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Г, тел.: +7 (391) 228-06-83, e-mail: laskimo@mail.ru