

ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Даренская М.А.¹, Смирнова О.В.², Губанов Б.Г.², Каспаров Э.В.², Гребёнкина Л.А.¹, Колесникова Л.И.¹, Колесников С.И.¹

АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ У МУЖЧИН С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

¹ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», 664003, Иркутск, Россия;

²ФИЦ КНЦ СО РАН «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», 660022, Красноярск, Россия

Механическая желтуха (МЖ) или закупорка жёлчного протока код K83.1 (по МКБ 10), встречается примерно в 45-50% случаев от всех разновидностей желтухи, бывает, как неопухолевого, так и опухолевого генеза. Особую патогенетическую роль в генезе осложнений МЖ играет функциональная активность нейтрофилов, как ключевых эффекторных клеток, ответственных за развитие воспалительного процесса при МЖ. Исследование метаболических механизмов функционирования нейтрофилов позволяет обозначить внутриклеточные мишени, при воздействии на которые становится возможным модулировать уровень реактивности клеток. В исследовании использованы данные 47 мужчин с механической желтухой неопухолевого генеза и 45 мужчин с механической желтухой опухолевого генеза (I-II стадии опухолевого процесса). В качестве контроля использованы данные 100 практически здоровых мужчин. Установлено выраженное изменение кинетики хемилюминесцентного ответа нейтрофилов у мужчин с механической желтухой, заключающееся в увеличении показателей максимума интенсивности и времени выхода на этот максимум, площади под кривой и индекса активации как при спонтанной, так и при люминол-зависимой индуцированной хемилюминесценции. Развитие опухолевого процесса у данной категории пациентов сопровождалось снижением значений параметра площади под кривой при спонтанной и индуцированной реакциях, времени выхода на максимум, максимума интенсивности и индекса активации при спонтанной хемилюминесценции. Полученные данные свидетельствуют о выраженном увеличении значений показателей функциональной активности нейтрофилов у пациентов с механической желтухой неопухолевого генеза, а также резком снижении их значений при наличии патологического процесса опухолевого генеза.

Ключевые слова: механическая желтуха; опухоль; хемилюминесценция; нейтрофилы.

Для цитирования: Даренская М.А., Смирнова О.В., Губанов Б.Г., Каспаров Э.В., Гребёнкина Л.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. Анализ функциональной активности нейтрофилов у мужчин с механической желтухой различного генеза. Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65 (9): 547-551. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-9-547-551>

Darenskaya M.A.¹, Smirnova O.V.², Gubanov B.G.², Kasparov E.V.², Grebenkina L.A.¹, Kolesnikova L.I.¹, Kolesnikov S.I.¹

ANALYSIS OF NEUTROPHILS FUNCTIONAL ACTIVITY IN MEN WITH MECHANICAL JAUNDICE OF VARIOUS GENESIS

¹Scientific Centre for the Family Health and Human Reproduction Problems, 664003, Irkutsk, Russia;

²Research Institute of Medical Problems of the North Krasnoyarsk Science Center SB RAS, 660022, Krasnoyarsk, Russia

Obstructive jaundice (OJ) or blockage of the bile duct code K83.1 (according to ICD 10), occurs in approximately 45-50% of cases of all varieties of jaundice, it can be both non-tumor and tumor genesis. The functional pathway plays a special role in the genesis of complications of breast the activity of neutrophils as key effector cells responsible for the development of the inflammatory process in the breast. Investigation of the metabolic mechanisms of the functioning of neutrophils allows us to identify intracellular targets, when exposed to It was possible to modulate the level of cell reactivity. The study used data from 47 men with obstructive jaundice of non-tumor origin and 45 men with obstructive jaundice of tumor origin (stage I-II of the tumor process). As a control, data from 100 practically healthy men were used. A pronounced change in the kinetics of the chemiluminescent response of neutrophils in men with obstructive jaundice was found, consisting in an increase in the time to reach the maximum intensity, maximum intensity, area under the curve and activation index for both spontaneous and luminol-dependent induced chemiluminescence. The development of the tumor process in this category of patients was accompanied by a decrease in the area parameter under the curve during spontaneous and induced reactions, time to maximum, intensity maximum and activation index during spontaneous chemiluminescence. The data obtained indicate a marked increase in the values of the functional activity of neutrophils in patients with obstructive jaundice of benign origin, as well as a sharp decrease in their values in the presence of a pathological process of malignant origin.

Key words: obstructive jaundice; tumor; chemiluminescence; neutrophils.

For citation: Darenskaya M.A., Smirnova O.V., Gubanov B.G., Kasparov E.V., Grebenkina L.A., Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I. Analysis of neutrophils functional activity in men with mechanical jaundice of various genesis. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2020; 65 (9): 547-551 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-9-547-551>

For correspondence: Darenskaya M.A., Dr. Sci. Biol., lead researcher of the department of Pathophysiology; e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru

Для корреспонденции: Даренская Марина Александровна, д-р биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. патофизиологии; e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru

Information about authors:

Darenskaya M.A., <https://orcid.org/0000-0003-3255-2013>
Smirnova O.V., <https://orcid.org/0000-0003-3992-9207>
Gubanov B.G., <https://orcid.org/0000-0002-1793-1122>
Kasparov E.V., <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>
Grebenkina L.A., <https://orcid.org/0000-0002-1263-5527>
Kolesnikova L.I., <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>
Kolesnikov S.I. <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Received 05.04.2020
Accepted 05.05.2020

Механическая желтуха (МЖ) или закупорка жёлчного протока код К83.1 (по МКБ 10), встречающаяся примерно в 45-50% случаев от всех разновидностей желтухи, – симптомокомплекс, развивающийся при нарушениях проходимости желчных путей и прекращении поступления желчи в кишечник [1]. Указанные нарушения могут быть обусловлены как доброкачественными заболеваниями (желчнокаменная болезнь, панкреатит, стеноз большого дуоденального соска, рубцовое сужение внепеченочных желчевыводящих протоков, паразитарные заболевания печени), так и опухолевыми образованиями гепатопанкреатодуоденальной зоны [2, 3]. Осложнения МЖ включают поражения желчевыводящих путей, дисфункцию печени, а также системные осложнения, вплоть до синдрома полиорганной недостаточности [4, 5]. К основным патогенетическим механизмам развития осложненной при МЖ относят: холестаз с последующим развитием печеночно-клеточной недостаточности; нарушение системы детоксикации организма; окислительный стресс; дисбаланс в системе иммунитета, в особенности ее фагоцитарного звена [1, 3, 5]. Дисфункция последнего проявляется в виде нарушений процесса фагоцитоза, изменений уровня секреции интерлейкинов и цитокинов макрофагами, дегрануляцией нейтрофилов с развитием окислительного стресса [6-8]. Описанные механизмы обуславливают системное повреждение тканей, приводящее к тяжелому течению заболевания. При этом особую роль играет функциональная активность нейтрофилов, как ключевых эффекторных клеток, ответственных за развитие воспалительного процесса при МЖ [9, 10]. Исследование метаболических механизмов функционирования нейтрофилов позволяет обозначить внутриклеточные мишени, при воздействии на которые становится возможным модулировать уровень реактивности клеток [7, 8, 10, 11]. При проведении клинических и экспериментальных исследований часто используют метод хемилюминесценции (ХЛ), обладающий высокой чувствительностью и позволяющий регистрировать клеточную активацию в процессе ее развития [12-17]. Выявление дисфункции нейтрофилов может способствовать дифференциальной диагностике и прогнозированию течения МЖ [18, 19].

Целью нашей работы являлось изучение функциональной активности нейтрофилов у мужчин, больных механической желтухой неопухолевого и опухолевого генеза.

Материал и методы. В исследовании использованы данные 47 мужчин (средний возраст – 52,02±5,18 лет) с механической желтухой неопухолевого генеза (МЖНГ) и 45 мужчин с механической желтухой опухолевого генеза (МЖОГ) (I-II стадии опухолевого процесса)

(средний возраст – 53,02±4,8 лет). Контрольную группу составили практически здоровые мужчины ($n=100$, средний возраст – 48,7±3,9 лет), проходящие плановую диспансеризацию в ФИЦ КНЦ СО РАН «НИИ медицинских проблем Севера». Критериями включения в группы пациентов и контрольную группу явились: мужской пол, средний возраст (45-59 лет), информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения из вышеупомянутых групп явились: наличие тяжелых соматических заболеваний, в том числе ВИЧ – инфекции, туберкулеза, наркотическая зависимость. Так же в исследование не включались пациенты, отказавшиеся принять участие в данном научном исследовании. Критериями включения в группы с механической желтухой явились: подтвержденный диагноз механической желтухи неопухолевого генеза, обусловленной желчнокаменной болезнью или синдрома механической желтухи опухолевого генеза, причиной которого явилось наличие – холангиокарциномы (I – II стадии распространения неоплазии).

Оценка функционального состояния нейтрофилов проводилась в момент поступления больных в стационар до проведения патогенетической терапии. Материалом исследования являлась периферическая кровь из локтевой вены. В работе был применен метод оценки спонтанной и индуцированной люминол-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов [20]. Оценку ХЛ осуществляли на биохемилюминесцентном анализаторе БЛМ-3607 (Россия) в течение 90 минут. Анализу подвергались следующие показатели: период времени выхода кривой на максимальное значение интенсивности ХЛ (T_{max}), максимум интенсивности ХЛ (I_{max}), площадь под кривой спонтанной ХЛ (Спонт.) и индуцированной ХЛ (Синд.). Усилителем ХЛ выступал люминол, в качестве индуктора респираторного (дыхательного) взрыва служил опсонизированный зимозан. Также был использован показатель индекса активации – соотношение площади индуцированной (Синд.) к площади спонтанной (Спонт.) ХЛ.

Исследование одобрено этическим комитетом ФИЦ КНЦ СО РАН «НИИ медицинских проблем Севера» (протокол №7 от 16.11.2012). При обследовании пациентов были соблюдены этические принципы (согласно Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, ред. 2008)). Для статистической обработки результатов исследования был использован пакет прикладных программ Statistica for Windows 8.0 (StatSoft Inc., США, 2008). Процедуру определения близости расположения выборки к нормальному закону распределения выполняли посредством визуально-графического метода, критериев согласия Колмогорова-

Смирнова, поправок Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. Анализ статистической значимости выявленных различий между количественными данными осуществлялся посредством использования рангового критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным $p < 0,05$.

Результаты. Результаты проведенного исследования свидетельствовали о наличии у больных МЖНГ статистически значимого увеличения значений времени выхода на максимум при спонтанной ХЛ (T_{\max} спонт.; $p=0,004$), площади под кривой при спонтанной ХЛ ($p < 0,001$), времени выхода на максимум при индуцированной ХЛ (T_{\max} инд.; $p=0,003$), максимума интенсивности ХЛ при индуцированной ХЛ (I_{\max} инд.; $p=0,04$), площади под кривой при индуцированной ХЛ ($p < 0,001$), а также индекса активации ($p=0,001$) относительно контрольной группы (рис. 1).

В группе пациентов, больных МЖОГ, отмечалась обратная картина, которая характеризовалась статистически значимым снижением показателей $S_{\text{спонт.}}$ ($p=0,01$), T_{\max} инд. ($p=0,003$), I_{\max} инд. ($p < 0,001$), Синд. ($p < 0,001$) и индекса активации ($p < 0,001$) относительно контрольных значений (рис. 2).

Сравнительный анализ исследуемых параметров между группами пациентов с МЖ разного генеза показал значимое снижение уровня T_{\max} спонт. ($p=0,001$), $S_{\text{спонт.}}$ ($p < 0,001$), I_{\max} инд. ($p < 0,001$), $S_{\text{инд.}}$ ($p < 0,001$) и индекса активации ($p < 0,001$) у пациентов с МЖОГ в сравнении с группой с МЖНГ.

Обсуждение. Установлено, что функциональная активность нейтрофилов в основном зависит от интенсивности респираторного взрыва, а также состояния внутриклеточного метаболизма [18, 21, 22]. Понятие респираторный взрыв означает процесс повышения синтеза активных кислородных метаболитов (АКМ) фагоцитирующими клетками, что происходит либо в процессе фагоцитоза, либо при регуляторных воздействиях [12, 23, 24]. Первичные АФК составляют супероксид-радикал и оксид азота (NO), обладающие умеренным бактерицидным и регуляторным действием, синтезируются в клетках в ходе ферментативных реакций с НАДФН-оксидазой и NO-оксидазой [25]. Процесс формирования пула вторичных АКМ (перекись водорода, хлорноватистая кислота и др.) в нейтрофилах контролируется рядом ферментов, таких как супероксиддисмутаза, каталаза, миелопероксидаза и др. [23,25,26]. Некоторые вторичные АКМ образуются также в процессе неферментативных реакций. Так, супероксид-радикал может вступать в реакцию с NO с образованием пероксинитрита (OONO), который может окислять NH- и SH-группы белков [21]. Все вторичные АКМ также обладают выраженной бактерицидной активностью. Использование метода определения хемилюминесцентной активности нейтрофилов в исследованиях позволяет проанализировать особенности процесса респираторного взрыва в спонтанном и индуцированном состоянии при многочисленных заболеваниях [12-14]. Согласно литературным источникам, функциональная активность нейтрофилов напрямую зависит от выраженности ХЛ, чем выше ХЛ, тем больше их функциональная способность [15]. Вследствие низкого квантового выхода спонтанной люминесценции, для сенсibilизации излучения активно вводятся специальные акцепторы излучения, так называемые индикаторы. Способность одного из таких индикаторов – люминола взаимодействовать как

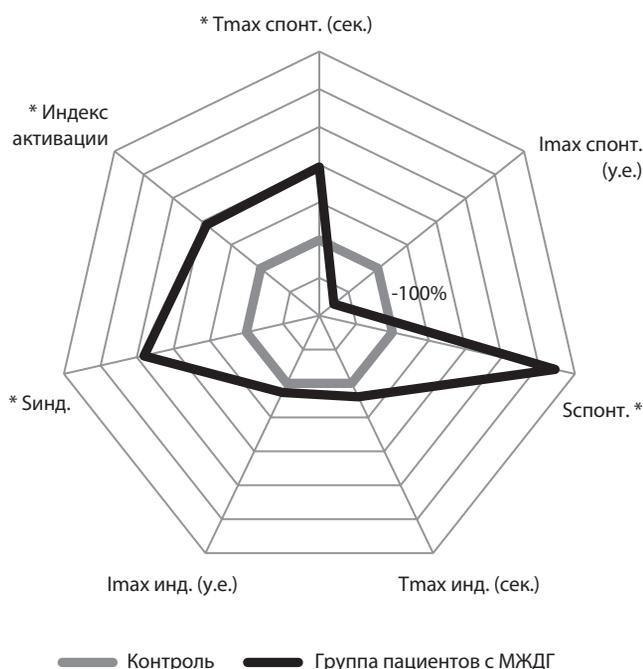


Рис. 1. Показатели функциональной активности нейтрофилов у пациентов с МЖНГ. Здесь и на рис.2: * – статистически значимые различия с контролем (значения приняты за 0%).

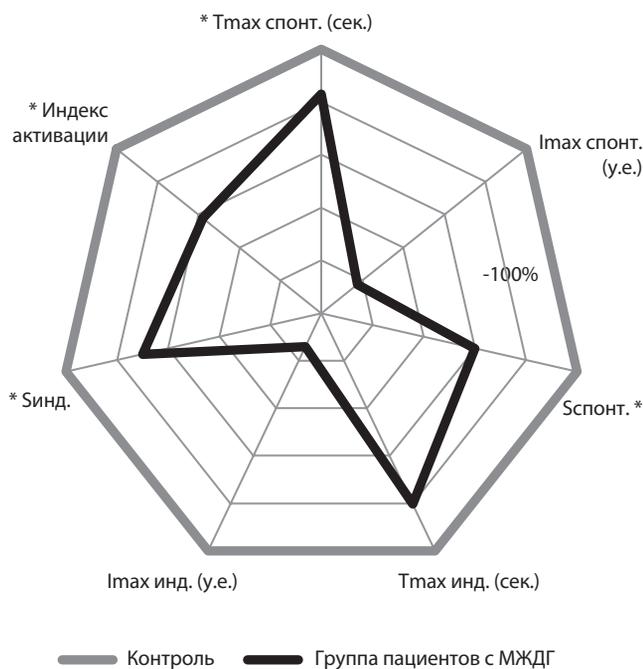


Рис. 2. Показатели функциональной активности нейтрофилов у пациентов с МЖОГ.

с первичными, так и вторичными АКМ, определяет его невозможность использования для оценки уровня синтеза конкретного АКМ, однако позволяет интегрально охарактеризовать состояние респираторного взрыва фагоцитирующих клеток [14,21]. В нашем исследовании отмечен рост показателя времени выхода на максимум при спонтанной и индуцированной ХЛ при МЖНГ и его снижение при МЖОГ. Данный параметр характеризует длительность развития максимальной активности

синтеза АФК от момента антигенной или регуляторной индукции респираторного взрыва фагоцитами и зависит от состояния внешней цитоплазматической мембраны и активности метаболических реакций в клетках [16,27]. Считается, что его значения уменьшаются при острых инфекционно-воспалительных заболеваниях, когда нейтрофилы находятся в активированном состоянии и увеличиваются при хронических воспалительных процессах, на фоне снижения активности основных метаболических процессов в фагоцитах [8,11,12,28-30]. Показатель максимума интенсивности индуцированной ХЛ, отражающий максимальную активность синтеза АФК клеткой, значительно возрастал при МЖНГ и снижался при МЖОГ. Площадь под кривой ХЛ, которая интегрально характеризует весь комплекс АФК, вырабатываемых фагоцитами за исследуемый период, изменялась схожим образом. Следующий показатель – индекс активации, который вычисляется как соотношение площади под кривой индуцированной хемилуминесценции к площади под кривой спонтанной хемилуминесценции, показывает наличие внутриклеточных метаболических резервов для реализации респираторного взрыва [21,31]. В исследовании выявлено значимое повышение данного параметра у больных МЖНГ и снижение при МЖОГ.

Заключение. Можно заключить, что функциональное состояние фагоцитирующих клеток в зависимости от генеза МЖ претерпевает значительные изменения от резкого усиления активности при доброкачественном течении заболевания до значительного снижения основных функциональных показателей при опухолевом процессе. Можно предположить, что нарастание иммунодефицитного состояния, вызванного ростом опухоли, будет способствовать дальнейшему снижению функции нейтрофилов, что чревато развитием незавершенного фагоцитоза и прогрессированием патологического состояния.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-5, 9-11, 13, 14, 16, 20, 22,23, 25, 27-29, 31 см. REFERENCES)

6. Долгушин И.И. Нейтрофильные гранулоциты: новые лица старых знакомых. *Бюллетень Сибирской медицины*. 2019; 18(1): 30-7.
7. Богданова В.Д., Андрюков Б.Г., Ляпун И.Н., Бынина М.П. Фенотипические субпопуляции нейтрофилов: новые диагностические и иммуномодулирующие стратегии. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2019; 1 (77): 5-10.
8. Образцов И.В., Годков М.А., Кулабухов В.В., Владимиров Г.А., Измайлов Д.Ю., Проскурнина Е.В. Функциональная активность нейтрофилов при ожоговом сепсисе. *Общая реаниматология*. 2017; 13(2): 40-51.
12. Савченко А.А., Гринштейн Ю.И., Дресвянкина Л.Б., Аристов А.И. Особенности взаимосвязей хемилуминесцентной и ферментативной активности нейтрофилов крови у больных с разной степенью тяжести внебольничной пневмонии. *Пульмонология*. 2016; 25(6): 685-92.
15. Сажина Н.Н., Титов В.Н., Попов И.Н., Солонин С.А., Годков М.А. Антиокислительная активность компонентов сыворотки крови доноров и реципиентов перед трансплантацией печени. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 59(8): 13-7.
17. Смирнова Е.В., Краснова Т.Н., Проскурнина Е.В., Мухин Н.А. Роль дисфункции нейтрофилов в патогенезе системной красной волчанки. *Терапевтический архив*. 2017; 89(12): 110-3.

18. Винник Ю.С., Пахомова Р.А., Кочетова Л.В., Козлов В.В. Хемилуминесцентная активность и цитоархитектоника нейтрофильных гранулоцитов у пациентов с механической желтухой. *Новости хирургии*. 2018; 6(1): 42-51.
19. Андрюков Б.Г., Сомова Л.М., Дробот Е.И., Матосова Е.В. Антимикробные стратегии нейтрофилов при инфекционной патологии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(12): 825-33.
21. Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Борисов А.Г. Методы оценки и роль респираторного взрыва в патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний. *Инфекция и иммунитет*. 2017; 7(4): 327-40.
24. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога. *Бюллетень Сибирской медицины*. 2017; 16(4): 16-29.
26. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Осипова Е.В., Долгих М.И., Семенова Н.В. Анализ антиоксидантного статуса и фактического питания студентов. *Вопросы питания*. 2015; 84(4): 66-73.
30. Смирнова О.В., Каспаров Э.В., Перепечай Я.И., Несытых А.А., Беляев В.С. Особенности хемилуминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов у больных раком прямой кишки в динамике. *Медицинская иммунология*. 2019; 21(1): 157-64.

REFERENCES

1. Khan R.S., Houlihan D.D., Newsome P.N. Investigation of jaundice. *Medicine*. 2019; 47(11): 713-7.
2. Jing L.I., Wu G.L., Niu Q., Xiao X., Liu H.N., Cai Y.W. Bacterial culture of bile from patients with obstructive jaundice and antibiotic sensitivity. *China Journal of Endoscopy*. 2018; 24(2): 94-9.
3. Pavlidis E.T., Pavlidis T.E. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2018; 17(1): 17-21.
4. Luo W. Research advances in animal models of obstructive jaundice. *Journal of Clinical Hepatology*. 2017; 33(9): 1820-3.
5. Sun X.J., Bai Y.K., Zhu S., Liu F.Y. Diagnostic value of serum and bile survivin levels in obstructive jaundice. *Chinese Journal of Current Advances in General Surgery*. 2017; 20(8): 615-8.
6. Dolgushin I.I. Neutrophilic granulocytes: new faces of old acquaintances. *Byulleten 'Sibirskoy meditsiny*. 2019; 18(1): 30-7. (in Russian)
7. Bogdanova V.D., Andryukov B.G., Lyapun I.N., Byнина M.P. Phenotypic neutrophil subpopulations: new diagnostic and immunomodulating strategies. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka*. 2019; 1 (77): 5-10. (in Russian)
8. Obraztsov I.V., Godkov M.A., Kulabukhov V.V., Vladimirova G.A., Izmaylov D.Yu., Proskurnina E.V. Functional activity of neutrophils in burn sepsis. *Obshchaya reanimatologiya*. 2017; 13(2): 40-51. (in Russian)
9. Soehnlein O., Steffens S., Hidalgo A., Weber C. Neutrophils as protagonists and targets in chronic inflammation. *Nature Reviews Immunology*. 2017; 17(4): 248-61.
10. Rosales C. Neutrophil: a cell with many roles in inflammation or several cell types? *Frontiers in physiology*. 2018; 9: 113.
11. Davis IV R.W., Snyder E., Miller J., Carter S., Houser C., Klampatsa A., et al. Luminol chemiluminescence reports photodynamic therapy-generated neutrophil activity in vivo and serves as a biomarker of therapeutic efficacy. *Photochemistry and photobiology*. 2019; 95(1): 430-8.
12. Savchenko A.A., Grinshteyn Yu.I., Dresvyankina L.B., Aристов A.I. Features of the relationship of the chemiluminescent and enzymatic activity of blood neutrophils in patients with varying severity of community-acquired pneumonia. *Pul'monologiya*. 2016; 25(6): 685-92. (in Russian)
13. Proskurnina E.V., Sozarukova M.M., Polimova A.M., Vladimirov Y.A., Prudnikova M.A., Ametov A.S. A new chemiluminescent method for evaluation of the functional activity of neutrophils in patients with type 2 diabetes mellitus. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016; 161(2): 320-2.
14. Bedouhène S., Moulti-Mati F., Hurtado-Nedelec M., Dang P.M.C., El-Benna J. Luminol-amplified chemiluminescence detects mainly superoxide anion produced by human neutrophils. *American journal of blood research*. 2017; 7(4): 41-8.

15. Sazhina N.N., Titov V.N., Popov I.N., Solonin S.A., Godkov M.A. Antioxidant activity of blood serum components of donors and recipients before liver transplantation. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 59(8): 13-7. (in Russian)
16. Proskurnina E.V., Dzhatdoeva A.A., Lobichenko E.N., Vladimirov Y.A., Shalina R.I. Chemiluminescence determination of lipid hydroperoxides in biological fluids. *Journal of Analytical Chemistry*. 2017; 72(7): 751-5.
17. Smirnova E.V., Krasnova T.N., Proskurnina E.V., Muhin N.A. The role of neutrophil dysfunction in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017; 89(12): 110-3. (in Russian)
18. Vinnik Yu.S., Pakhomova R.A., Kochetova L.V., Kozlov V.V. Chemiluminescent activity and cytoarchitectonics of neutrophilic granulocytes in patients with obstructive jaundice. *Novosti khirurgii*. 2018; 6(1): 42-51. (in Russian)
19. Andryukov B.G., Somova L.M., Drobot E.I., Matosova E.V. Antimicrobial strategies of neutrophils in infectious diseases. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016; 61(12): 825-33. (in Russian)
20. Lippa S., De Sole P., Meucci E., Littarru G.P., De Francisci G., Magalini, S.I. Effect of general anesthetics on human granulocyte chemiluminescence. *Experientia*. 1983; 39(12): 1386-8.
21. Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Borisov A.G. Assessment methods and the role of respiratory explosion in the pathogenesis of infectious and inflammatory diseases. *Infektsiya i immunitet*. 2017; 7(4): 327-40. (in Russian)
22. Redza-Dutordoir M., Averill-Bates D.A. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2016; 1863(12): 2977-92.
23. Winterbourn C.C., Kettle A.J., Hampton M.B. Reactive oxygen species and neutrophil function. *Annual review of biochemistry*. 2016; 85: 765-92.
24. Kolesnikova L.I., Darenskaja M.A., Kolesnikov S.I. Free radical oxidation: a pathophysiological view. *Bulleten' Sibirskoy meditsiny*. 2017; 16(4): 16-29. (in Russian)
25. Olson K.R. Hydrogen sulfide, reactive sulfide species and coping with reactive oxygen species. *Free Radical Biology and Medicine*. 2019.
26. Kolesnikova L.I., Darenskaja M.A., Grebenkina L.A., Osipova E.V., Dolgih M.I., Semenova N.V. Analysis of the antioxidant status and actual nutrition of students. *Voprosy pitaniya*. 2015; 84(4): 66-73. (in Russian)
27. Nakamura M., Umemura K., Hiramatsu M., Oishi H., Maekawa, M. Efficacy of stress measurements using salivary ultra-weak chemiluminescence. *Traumatology*. 2019; 67(4): 2.
28. Saqib M., Qi L., Hui P., Nsabimana A., Halawa M. I., Zhang W. et al. Development of luminol-N-hydroxyphthalimide chemiluminescence system for highly selective and sensitive detection of superoxide dismutase, uric acid and Co²⁺. *Biosensors and Bioelectronics*. 2018; 99: 519-24.
29. Piknova B., Park J.W., Cassel K.S., Gilliard C.N., Schechter A.N. Measuring nitrite and nitrate, metabolites in the nitric oxide pathway, in biological materials using the chemiluminescence method. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*. 2018; 118: e54879.
30. Smirnova O.V., Kasparov Ye.V., Perepechay Ya.I., Nesytyh A.A., Belyaev V.S. Features of the chemiluminescent activity of neutrophilic granulocytes in patients with rectal cancer in dynamics. *Meditsinskaya immunologiya*. 2019; 21(1): 157-64. (in Russian)
31. Su Y., Song H., Lv Y. Recent advances in chemiluminescence for reactive oxygen species sensing and imaging analysis. *Microchemical Journal*. 2019; 146: 83-97.

Поступила 05.04.20
Принята к печати 05.05.20