

В. А. ЕМЕЛЬЯНОВА^{1,2}, А. А. ДЕМИДОВ², Н. В. КОСТЕНКО¹, Е. Н. ЧЕРНЫШЕВА²

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА: РОЛЬ ЦИТОХИМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ФЕРМЕНТОВ НЕЙТРОФИЛОВ И МОНОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В ДИАГНОСТИКЕ

¹ *Кафедра хирургических болезней последипломного образования с курсом колопроктологии,
² кафедра госпитальной терапии ФГБОУ ВПО «Астраханский Государственный Медицинский Университет»,
Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121; тел.: +79275714391; e-mail: sapienti_sa@mail.ru*

РЕЗЮМЕ

Цель. Провести анализ литературы, посвящённой изучению роли нейтрофилов и моноцитов периферической крови в патогенезе и диагностике воспалительных заболеваний кишечника, а именно болезни Крона и язвенного колита. Нейтрофилы и моноциты крови, как основные составляющие воспалительного инфильтрата кишечной стенки, являются источниками медиаторов воспаления, провоспалительных цитокинов, участвующих в механизмах деструкции слизистой оболочки. Изменение активности внутриклеточных ферментов этих клеток крови с помощью цитохимических методов может свидетельствовать об активности системного воспалительного процесса, отражающего активность процесса в кишечной стенке, и дать возможность прогнозировать течение заболевания.

Заключение. Дальнейшее изучение динамики функциональной активности нейтрофилов и моноцитов крови поможет составить диагностические алгоритмы воспалительных заболеваний кишечника и судить об эффективности проводимой терапии.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, нейтрофилы, моноциты

Для цитирования: Емельянова В. А., Демидов А. А., Костенко Н. В., Чернышева Е. Н. Воспалительные заболевания кишечника: роль цитохимической активности внутриклеточных ферментов нейтрофилов и моноцитов периферической крови в диагностике. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;24(3):137-141. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-3-137-141

For citation: Emelyanova V. A., Demidov A. A., Kostenko N. V., Chernysheva E. N. Inflammatory bowel disease: cytochemical activity of intracellular enzymes of peripheral blood neutrophils and monocytes in diagnosis. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*. 2017;24(3):137-141. (In Russian). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-3-137-141

V. A. EMEL'YANOVA^{1,2}, A. A. DEMIDOV², N. V. KOSTENKO¹, E. N. CHERNYSHEVA²
INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: CYTOCHEMICAL ACTIVITY OF INTRACELLULAR ENZYMES
OF PERIPHERAL BLOOD NEUTROPHILS AND MONOCYTES IN DIAGNOSIS

¹ *Department of Surgical Diseases of Postgraduate Education with a course of Coloproctology,*

² *Department of Hospital Therapy Astrakhan State Medical University*

Russia, 414000, Astrakhan, Bakinskaya street, 121; tel.: +79275714391; e-mail: sapienti_sa@mail.ru

SUMMARY

Aim. To carry out literature analysis devoted to the studies of the importance of peripheral blood neutrophils and monocytes in the pathogenesis and diagnosis of inflammatory bowel diseases, namely Crohn's disease and ulcerative colitis. Blood neutrophils and monocytes, as the main components of the inflammatory infiltration of the intestinal wall, are the sources of inflammatory mediators, pro-inflammatory cytokines, involved in the mechanisms of the mucous membrane destruction. Change of these blood cells intracellular enzymes activity using cytochemical methods can indicate the activity of the systemic inflammatory process, which reflects the activity of this process in the intestinal wall, and make possible prognosis of the disease course.

Conclusion. Further study of the dynamics of the functional activity of blood neutrophils and monocytes will make possible design of diagnostic algorithms for inflammatory bowel diseases and assess the effectiveness of the therapy.

Keywords: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, neutrophils, monocytes

Язвенный колит (ЯК) – хроническое аутоиммунное заболевание с диффузным воспалением слизи-

стой оболочки толстой кишки, характеризующееся развитием кишечных и внекишечных проявлений и развитием осложнений [1, 2, 3].

Болезнь Крона (БК) — это хроническое гранулематозное воспалительное заболевание кишечника, вовлекающее в патологический процесс все слои кишечной стенки с характерным сегментарным типом поражения различных отделов пищеварительного тракта, сопровождающееся образованием свищей и абсцессов, а также стенозированием пораженных участков кишки и различными кишечными и системными проявлениями и осложнениями [4, 5].

Этиопатогенез воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) достоверно не известен, тем не менее определено, что хроническое воспаление является результатом потери иммунологической толерантности к комменсальной микрофлоре кишечника у генетически предрасположенных лиц [6].

В пораженном участке пищеварительного канала при БК выявляется трансмуральная лимфоцитарная, нейтрофильная, макрофагальная инфильтрация с очаговой лимфоидной гиперплазией (фолликулы) и фиброзированием всех слоев кишечной стенки. Для БК также характерно обнаружение в подслизистом слое эпителиоидных гранулем, содержащие гигантские клетки Пирогова-Лангханса. Наличие данных клеток в биоптате поражённой слизистой оболочки является достоверным гистологическим критерием болезни Крона [7, 8].

Суть патогенеза ЯК-это воспалительно-деструктивный процесс в слизистой оболочке толстой кишки, реализуемый посредством активированных нейтрофилов, которые секретируют медиаторы воспаления, такие как лизосомальные гидролазы (кислая и щелочная фосфатазы), катионные белки, биооксиданты (оксидазы), металлопротеиназы (ММП), обуславливающие расстройство микроциркуляции, деструкцию матрикса соединительной ткани и обеспечивая, таким образом, неспецифическую реакцию организма на повреждение [9].

Характерным критерием ЯК при проведении биопсии является образование микроабсцессов в слизистой оболочке кишечника, именуемых также «крипт-абсцессами», представляющими собой скопление полиморфноядерных лейкоцитов [10].

В состав воспалительного инфильтрата при ВЗК входят и макрофаги, которые происходят из циркулирующих моноцитов крови и составляют треть присутствующих в слизистой оболочке (СО) кишки макрофагов, поддерживая воспалительный процесс в толстой кишке [11]. Таким образом, воспалительный инфильтрат кишечной стенки при ЯК и БК представлен теми клетками (преимущественно нейтрофилами и моноцитами), которые мигрировали из периферического кровотока.

Основные иммунологические механизмы в ответ на микрофлору кишечника реализуются посредством гиперпродукции провоспалительных цитокинов, прежде всего ФНО- α , интерлейкинов-1, -6, -8, -12 [12, 13] активированными дендритными клетками, нейтрофилами и макрофагами. Такой дисбаланс синтеза цитокинов антигенпрезентирующими клетками является пусковым фактором для формирования аутоагрессивных и эффекторных Т-лимфоцитов, что вкупе с активацией Т-хелперов 17 (Th17) и подавлением регуляторных Т-клеток (Treg) приводит к развитию хронического неспецифического воспаления в стенке кишки [14], а в частности, формированию гранулём при БК.

Принимая во внимание, что одним из центральных звеньев патогенеза ВЗК является потеря иммунологической толерантности организма, в настоящее время активно изучается прогностическая и диагностическая значимость определения маркеров аутоиммунного воспаления у пациентов с БК и ЯК. На данном момент установлена информативность определения антител к *Saccharomyces cerevisiae*, антинейтрофильных антител (ANCA определяются у 50-85 % пациентов с ЯК и только у 10 % с БК, а ASCA – преобладают у пациентов с болезнью Крона- в 61% случаев, но у 12 % больных с ЯК) [15], также доказана значимость определения антител к гликопротеину 2 (anti-GP2), антител к экзокринной части поджелудочной железы у пациентов с ВЗК для оценки воспалительной активности заболевания [16, 17].

Выявлена диагностическая значимость исследования содержания и функциональной активности популяций лимфоцитов, которые играют ключевую патогенетическую роль в развитии ВЗК, прежде всего регуляторных Т-лимфоцитов, Th17-лимфоцитов, активированных Т-хелперов при оценке воспалительной активности заболевания [18, 19]. Очень активно изучается роль популяций В-лимфоцитов и информативность их определения при ВЗК [20, 21].

Современные данные о патогенезе ВЗК диктуют необходимость использования новых методов диагностики, направленных на изучение процессов, происходящих на клеточном и субклеточном уровне. В патогенезе ВЗК получены неопровержимые доказательства роли митохондриальной дисфункции. Обнаружение каких-либо признаков оксидативного стресса в клетках слизистой оболочки кишки, а также лейкоцитарных инфильтратах может указывать на нарушение адекватной работы митохондриального аппарата у пациентов с ВЗК [22, 23].

Климова С.В. [24] изучала закономерности изменений активности митохондриальных ферментов лимфоцитов, а именно СДГ, НАДН-Д, Г-6-ФДГ, периферической крови у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Обнаружено, что начальные стадии заболевания характеризуются активацией НАДН-дегидрогеназы, в то время как одновременно наблюдается угнетение СДГ со

снижением индекса СДГ/НАДН-Д по сравнению с нормой. При длительно сохраняющейся активности заболевания и неблагоприятном его течении наблюдается депрессия СДГ и НАДН-Д. Показатели ферментного статуса лимфоцитов коррелируют с индексами клинической и эндоскопической активности (коэффициент определения 78% и 71% соответственно). Использование показателей активности СДГ и НАДН-Д при расчете индекса клинической активности значительно повышает его достоверность. У детей с ВЗК отмечена активация СДГ в Т-цитотоксических клетках, но в то же время угнетение данного фермента в популяции В-лимфоцитов. Максимальная активация фермента наблюдается в дебюте заболевания и зависит от длительности клинических проявлений.

Существуют работы, посвящённые изучению цитокинового профиля у детей с ВЗК.

Топтыгина А.П. и соавт. [25] измеряли содержание 13 цитокинов (IL-1бета, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-17A, TNF-а, TGF- и IFN-у) с помощью BioPlex технологии в сыворотке крови и копроэкстрактах пациентов ЯК и БК. Выявлено, что у пациентов с ВЗК уровень TGF-бета был значимо снижен в сыворотке крови, а уровень IL-17A был существенно повышен. В копроэкстрактах пациентов с ВЗК обнаружено повышение уровня провоспалительных цитокинов, таких как IL-2, IL-4, IL-6, IL-12p70, IFN-у, TNF-а почти в 6-9 раз, в то время как IL-10, являющийся противовоспалительным цитокином был повышен в три раза. Цитокиновый баланс был сдвинут в сторону провоспалительных цитокинов. Количество IL-17A превышало норму в три раза, TGF-бета – в 9 раз. В копроэкстрактах определение цитокинового профиля оказалось более информативным, чем в сыворотке крови.

Очевидно, что в патогенезе ЯК и БК не меньшую роль играют нейтрофильные полиморфно-ядерные лейкоциты, а также моноциты, как потенциальные источники различных биологически активных веществ, участвующих в механизмах воспаления и регенерации различных тканей, как основные составляющие воспалительных инфильтратов кишечной стенки [26]. В этой связи изучение динамики функциональной активности нейтрофилов и моноцитов как универсальной интегрально-модулирующей системы организма при ВЗК особенно актуально.

Изучение функциональной активности нейтрофилов и моноцитов периферической крови как маркёр диагностики активности и прогноза течения ВЗК возможно благодаря цитохимическому анализу.

Цитохимия – раздел цитологии, изучающий функции и строение клеток, а также внутриклеточных структур и продуктов их активности посредством биохимических методов. [27]. Благодаря цитохимическому анализу возможно определить активность фермента в целой клеточной популяции.

Безусловно, в этой клеточной популяции клетки находятся на разных уровнях функциональной активности [28], а это значит, что и активность энергетических ферментов в клетках разная. Это позволяет выделить различные клеточные субпопуляции, различающиеся по активности фермента. Цитохимическая экспертиза предусматривает описание характеристик клеточного распределения. В состоянии здоровья нормой считается наличие единичных низкоактивных и высокоактивных клеток. Подавляющее большинство клеток распределяется вокруг средних значений активности фермента. При разливных заболеваниях возможно наблюдать изменение структуры клеточной популяции с преобладанием высоко- или низкоактивных клеток [29]. По распределению клеточной популяции, согласно активности фермента, можно судить о фазе течения заболевания, что может быть использовано для прогноза течения заболевания и обоснованной ступенчатой терапии, назначенной с целью восстановления энергетического баланса в патологически измененных тканях и органах. Можно прогнозировать, как будут меняться цитохимические показатели при различных видах патологии.

Если изучению функционального статуса лимфоцитов посвящено множество работ, то изучение цитохимического профиля нейтрофилов и моноцитов периферической крови в гастроэнтерологии не представлено широко. Мы смогли найти единичные работы, посвящённые данному вопросу.

Клюшникова О.А. [30] изучала функционально-метаболическую активность нейтрофилов и моноцитов крови, определяла активность кислой и щелочной фосфатаз, миелопероксидазы, содержание катионных белков в нейтрофилах (НФ) периферической крови у больных ЯК, и фагоцитарную активность нейтрофилов в спонтанном и стимулированном НСТ-тесте. Как выяснилось, в фазу обострения ЯК отмечается повышение активности ЩФ, КФ, МПО, спонтанного и стимулированного НСТ-теста, в то время как снижается содержание в нейтрофилах КБ. С наступлением ремиссии ЯК активность КФ, ЩФ, НСТ-теста (спонтанного и стимулированного) снижалась, а показатели КБ и МПО повышались. При наличии положительного ответа на терапию активность лизосомальных ферментов и фагоцитарная способность НФ, в целом, оставались высокими, а уровень КБ — низким, что приводит к хронизации воспаления, нарушению неспецифической резистентности и вероятности рецидива ЯК.

Заключение

Можно утверждать, что существуют качественные изменения в популяциях нейтрофилов и моноцитов периферической крови на уровне внутриклеточных ферментов, у пациентов с ВЗК, которые свидетельствуют об активности системного воспалительного процесса, отражающего активность

воспалительного процесса в кишечной стенке, с возможностью прогнозировать течение заболевания, а также оценивать эффективность проводимой терапии. Дальнейшее изучение вопроса поможет суммировать эти результаты и составить диагностические алгоритмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: руководство для врачей / Под ред. А.В. Калинина, А.Ф. Логинова, А.И. Хазанова. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 864 с.
2. Гастроэнтерология: клинические рекомендации / Под ред. В.Т. Ивашкина. 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 208 с.
3. Комаров Ф.И., Осадчук А.М., Осадчук М.А., Кветной И.М. Неспецифический язвенный колит. – М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2008. – 256 с.
4. Рахимова О.Ю., Юрков М.Ю., Митрофанова И.П., Пайзуллаева З.К. Воспалительные заболевания кишечника. Руководство по гастроэнтерологии / под ред. Комарова Ф.И., Рапорт С.И. – М.: МИА, 2010. – С. 379-408.
5. Циммерман Я.С. Классификация основных гастроэнтерологических заболеваний и синдромов. 3-е изд. – Пермь: ПГМА, 2012. – 800 с.
6. Sanchez-Muñoz F., Dominguez-Lopez A., Yamamoto-Furusho J.K. Role of cytokines in inflammatory bowel disease // *World J Gastroenterol.* – 2008. – V.14 (27). – P. 4280-4288.
7. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Трида-Х, 1998. – 496 с.
8. Капуллер Л.Л., Маринушкин Т.Л., Костенко Н.В. Морфологические особенности раковых опухолей, возникающих на фоне хронического неспецифического язвенного колита // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2003. – № 4. – С. 58-64.
9. Качёв А.В., Мкртчян Л.С., Никитина К.Е., Волинская Е.И. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем // *Практическая медицина.* – 2012. – № 58. – С. 17-22.
10. Кветной И.М., Комаров Ф.И., Осадчук А.М., Осадчук М.А. Неспецифический язвенный колит. – М.: МИА, 2008. – 256 с.
11. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. – М.: Миклош, 2008. – 400 с.
12. Царегородцева Т.М., Серова Т.И., Ильченко Л.Ю. и др. Цитокины и цитокинотерапия при заболеваниях органов пищеварения // *Терапевтический архив.* – 2004. – № 4. – С. 69-72.
13. McInnes I., Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis // *Nat. Rev. Immunol.* – 2007. – V.7(6). – P. 429-42.
14. Abraham C., Cho J. H. Inflammatory Bowel Disease // *N Engl J Med.* – 2009. – V.361. – P. 2066-2078.
15. Buckland M.S., Mylonaki M., Rampton D., Longhurst H.J. Serological markers (Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies and antineutrophil cytoplasmic antibodies) in inflammatory bowel disease: diagnostic and phenotypic correlation // *Clinical and diagnostic laboratory immunology.* – 2005. – V.12 (11). – P. 1328-1330.
16. Bogdanos D., Roggenbuck D., Reinhold D. et al. Pancreatic-specific autoantibodies to glycoprotein 2 mirror disease location and behaviour in younger patients with Crohn's disease // *BMC Gastroenterology.* – 2012. – V.12. – P. 102-111.
17. Roggenbuck D., Reinhold D., Wex T. et al. Autoantibodies

to GP2, the major zymogen granule membrane glycoprotein, are new markers in Crohn's disease // *ClinChimActa.* – 2011. – V.412 (9-10). – P. 718-724.

18. Cseh A., Vasarhelyi B., Molnar K. et al. Immune phenotype in children with therapy naïve remitted and relapsed Crohn's disease // *World J Gastroenterol.* – 2010. – V. 16 (47). – P. 6001-6009.

19. DiSabatino A., Biancheri P., Piconese S. et al. Peripheral regulatory T cells and serum transforming growth factor-β: relationship with clinical response to infliximab in Crohn's disease // *Inflamm Bowel Dis.* – 2010. – V.16 (11). – P. 1891-1897.

20. El-Hodhod M. A., Aly R. H., Youssef S. R. et al. Enhanced blood lymphocytes apoptosis in children with inflammatory bowel disease // *ISRN Gastroenterology.* – 2013. – P. 415-417.

21. Mishima Y., Ishihara S., Amano Y. et al. Alterations of peripheral blood CD5+ B cells in inflammatory bowel disease // *Scand J Gastroenterol.* – 2009. – V.44 (2). – P. 172-179.

22. Alzoghbi M.A. Concepts of oxidative stress and antioxidant defense in Crohn's disease // *World J Gastroenterol.* – 2013. – V.19 (39). – P. 6540-6547.

23. Santhanam S., Rajamanickam S., Motamarry A. Mitochondrial electron transport chain complex dysfunction in the colonic mucosa in ulcerative colitis // *Inflamm Bowel Dis.* – 2012. – V.18 (11). – P. 2158-2168.

24. Кузнецова Л.В., Климова С.В., Потапов А.С., Петричук С.В., Измайлова Т.Д., Семенова Г.Ф., Цимбалова Е.Г. Активность митохондриальных дегидрогеназ лимфоцитов периферической крови у детей с болезнью Крона // *Российский педиатрический журнал.* – 2010. – N.6. – С.14-19.

25. Топтыгина А.П., Семикина Е.Л., Бобылева Г.В., Мирошкина Л.В., Петричук С.В. Цитокиновый профиль у детей с воспалительными заболеваниями кишечника // *Биохимия.* – 2014. – T.79. – № 12. – С. 1673-1679.

26. Sprenger R. Acute ulcerative colitis during successful interferon/ribavirin treatment for chronic hepatitis / R. Sprenger, M. Sagmeister, F. Offner // *Gut.* – 2005. – V.54 (3). – P. 438-439.

27. Фрейдлин И.С., Тотолян А. А. Клетки иммунной системы. (Т.3; Т.4; Т.5). – СПб.: Наука, 2001. – 390 с.

28. Василькова В.В., Вишневецкая И.Ф. Ферментативная активность моноцитов крови у больных лихорадкой Ку различных возрастных групп // *Клиническая иммунология.* – 2006. – № 5. – С.158.

29. Маянская И.В., Шабунина Е.И., Ашкинази В.И. и др. Лейкоцитмодулирующая активность сыворотки-крови у детей с хроническими воспалительными заболеваниями органов пищеварения // *Вопросы диагностики в педиатрии.* – 2009. – Т. 1. – № 1. – С. 28-32.

30. Ключникова О.А. Функциональная активность нейтрофилов периферической крови и воспалительная реакция в слизистой оболочке у больных язвенным колитом // X итог. науч. конф. молодых учёных и студентов : тез. докл. – Ставрополь, 2002. – С. 204.

REFERENCES

1. Kalinina A.V., Loginova A.F., Khazanova A.I. Gastroenterologiya i gepatologiya: diagnostika i lechenie: rukovodstvo dlya vrachey. M: MEDpress-inform, 2011; 864. (In Russ.)
2. Ivashkina V.T. Gastroenterologiya: klinicheskie rekomendatsii. M: GEOTAR-Media, 2009; 208. (In Russ.)
3. Komarov F.I., Osadchuk A.M., Osadchuk M.A., Kvetnoy I.M. Nespetsificheskiy yazvennyy kolit. M: OOO Meditsinskoe

informativnoye agentstvo, 2008; 256. (In Russ.)

4. Rakhimova O.Yu., Yurkov M.Yu., Mitrofanova I.P., Payzullaeva Z.K. Vospalitel'nye zabolevaniya kishchnika. Rukovodstvo po gastroenterologii. M: MIA, 2010; 379-408. (In Russ.)

5. Tsimmerman Ya.S. Klassifikatsiya osnovnykh gastroenterologicheskikh zabolevaniy i sindromov. 3-e izd. Perm: PGMA, 2012. (In Russ.)

6. Sanchez-Muñoz F., Dominguez-Lopez A., Yamamoto-Furusho J.K. Role of cytokines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(27): 4280-4288.

7. Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. Morfologicheskaya diagnostika bolezney zheludka i kishchnika. M: Triada-Kh, 1998; 496. (In Russ.)

8. Kapuller L.L., Marinushkin T.L., Kostenko N.V. Morfologicheskie osobennosti rakovykh opukholey, voznikayushchikh na fone khronicheskogo nespetsificheskogo yazvennogo kolita. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2003;4:58-64. (In Russ.)

9. Tkachev A.V., Mkrtychyan L.S., Nikitina K.E., Volynskaya E.I. Inflammatory bowel disease: crossing of the problems. *Practical medicine.* 2012; 58: 17-22. (In Russ., English abstract).

10. Kvetnoy I.M., Komarov F.I., Osadchuk A.M., Osadchuk M.A. Nespetsificheskii yazvenny kolit. M: MIA, 2008; 256. (In Russ.)

11. Vorob'ev G.I., Khalif I.L. Nespetsificheskii vospalitel'nye zabolevaniya kishchnika. M: Miklosh, 2008; 400. (In Russ.)

12. Tsaregorodtseva T.M., Serova T.I., Il'chenko L.Yu. i dr. Tsitokiny i tsitokinoterapiya pri zabolevaniyakh organov pishchevareniya. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2004; 4: 69-72. (In Russ.)

13. McInnes I., Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Immunol.* 2007; 7(6):429-42.

14. Abraham C., Cho J. H. Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med.* 2009; 361: 2066-2078.

15. Buckland M.S., Mylonaki M., Rampton D., Longhurst H.J. Serological markers (Anti-Saccharomyces cerevisiae mannans antibodies and antineutrophil cytoplasmic antibodies) in inflammatory bowel disease: diagnostic and phenotypic correlation. *Clinical and diagnostic laboratory immunology.* 2005; 12 (11):1328-1330.

16. Bogdanos D., Roggenbuck D., Reinhold D. et al. Pancreatic-specific autoantibodies to glycoprotein 2 mirror disease location and behaviour in younger patients with Crohn's disease. *BMC Gastroenterology.* 2012; 12: 102-111.

17. Roggenbuck D., Reinhold D., Wex T. et al. Autoantibodies to GP2, the major zymogen granule membrane glycoprotein, are new markers in Crohn's disease. *Clin Chim Acta.* 2011; 412 (9-10):718-724.

18. Cseh A., Vasarhelyi B., Molnar K. et al. Immune phe-

notype in children with therapy naïve remitted and relapsed Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2010; 16 (47): 6001-6009.

19. DiSabatino A., Biancheri P., Piconese S. et al. Peripheral regulatory T cells and serum transforming growth factor-β: relationship with clinical response to infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16 (11):1891-1897.

20. El-Hodhod M. A., Aly R. H., Youssef S. R. et al. Enhanced blood lymphocytes apoptosis in children with inflammatory bowel disease. *ISRN Gastroenterology.* 2013; 415-417.

21. Mishima Y., Ishihara S., Amano Y. et al. Alterations of peripheral blood CD5+ B cells in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2009; 44 (2):172-179.

22. Alzogaibi M.A. Concepts of oxidative stress and antioxidant defense in Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(39): 6540-6547.

23. Santhanam S., Rajamanickam S., Motamarry A. Mitochondrial electron transport chain complex dysfunction in the colonic mucosa in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2012; 18 (11): 2158-2168.

24. Kuznetsova L.V., Klimova S.V., Potapov A.S., Petrichuk S.V., Izmaylova T.D., Semenova G.F., Tsimbalova E.G. Aktivnost' mitokhondrial'nykh dehidrogenaz limfotsitov perifericheskoy krovi u detey s boleznyu Krona. *Russian Pediatric Journal.* 2010; 6:14-19. (In Russ.)

25. Toptygina A.P., Semikina E.L., Bobyleva G.V., Miroshkina L.V., Petrichuk S.V. Cytokine profile in children with inflammatory bowel disease. *Biochemistry.* 2014;79(12):1673-1679.

26. Sprenger R., Sagmeister M., Offner F. Acute ulcerative colitis during successful interferon/ribavirin treatment for chronic hepatitis. *Gut.* 2005; 54 (3): 438-439.

27. Freydlin I.S., Totolyan A. A. Kletki immunoj sistemy. (T.3; T.4; T.5). SPb: Nauka, 2001; 390. (In Russ.)

28. Vasil'kova V.V., Vishnevetskaya I.F., Fermentativnaya aktivnost' monotsitov krovi u bol'nykh likhoradkoy Ku razlichnykh vozrastnykh grupp. *Klinicheskaya immunologiya.* 2006; 5:158. (In Russ.)

29. Mayanskaya I.V., Shabunina E.I., Ashkinazi V.I. i dr. Leukocyte-modulating activity of blood serum in children with chronic inflammatory diseases of the digestive apparatus. *Voprosy diagnostiki v pediatrii.* 2009; 1(1): 28-32. (In Russ.)

30. Klyushnikova O.A. Funktsional'naya aktivnost' neytrofilov perifericheskoy krovi i vospalitel'naya reaktsiya v slizistoy obolochke u bol'nykh yazvennym kolitom. In tez. dokl. X itogovaya nauchnaya konferentsiya molodykh uchenykh i studentov. Stavropol, 2002; 204. (In Russ.)

Поступила / Received 05.04.2017

Принята в печать / Accepted 07.05.2017

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Емельянова Виктория Александровна; тел.: +79275714391; e-mail: sapienti_sa@mail.ru; Россия, 414000, г. Астрахань, Бакинская, 121.

Corresponding author: Victoria Yemelyanova; tel: +79275714391; e-mail: sapienti_sa@mail.ru; Russia, 414000, Astrakhan, Bakinskaya street, 121.